

TC  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR İLİNDEKİ 15–19 YAŞ GRUBU ADOLESANLARDA  
POLİKİSTİK OVER SENDROMU PREVALANSININ  
SAPTANARAK, PKOS VE PKOS-BENZERİ OLGULARDAKİ  
OMENTİN I DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUPLARINA GÖRE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Derya BURKANKULU AŐIRBAŐ

Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2013



TC  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR İLİNDEKİ 15–19 YAŞ GRUBU ADOLESANLARDA  
POLİKİSTİK OVER SENDROMU PREVALANSININ  
SAPTANARAK, PKOS VE PKOS-BENZERİ OLGULARDAKİ  
OMENTİN I DÜZEYLERİNİN KONTROL GRUPLARINA GÖRE  
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Derya BURKANKULU AĞIRBAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hikmet HASSA

ESKİŞEHİR  
2013

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

TC

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Derya BURKANKULU AĞIRBAŞ'a ait ' Eskişehir İlindeki 15–19 Yaş Grubu Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PKOS ve PKOS-Benzeri Olgulardaki Omentin I Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması ' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:17.04.2013

Jüri Başkanı Prof. Dr. Hikmet HASSA  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Üye Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Üye Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu 'nun .....Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim sürecince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez hocam Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, sayın hocalarım Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. K. Turgay ŞENER'e, Prof. Dr. A. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ö. Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. H. Mete TANIR' a, Yar. Doç. Dr. Tufan ÖGE 'ye, Yard. Doç. Dr. Yunus AYDIN' a, Uz. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na Uz. Dr. Elçin TELLİ' ye tezimin her aşamasında birlikte çalıştığımız Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Arif AKŞİT' e, Genetik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sevilhan ARTAN'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ömer ÇOLAK' a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Didem ARSLANTAŞ'a, Sağlık Meslek Yüksek Okulu'ndan Doç.Dr.F.Deniz SAYINER'e ve Doç.Dr.Nebahat ÖZERDOĞAN' a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Burkankulu Ağırbaş D. Eskişehir İlindeki 15–19 Yaş Grubu Adolesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PCOS Ve PCOS-Benzeri Olgulardaki Omentin I Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Bu çalışmanın amacı; 15–19 yaşlar arasında 1559 genç kadınlara PKOS prevalansını saptanması, PKOS ve PKO benzeri olgularda omentin-1 seviyesinin kontrol grubuna göre karşılaştırılması ve farklılıkların belirleyici bir özelliğinin olup olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmaya Eskişehir ili Odunpazarı ilçesinde bulunan Gazi Yakup Satar Kız Teknik Lisesi(n:559) ve Odunpazarı Gazi Kız Meslek Lisesi'nde öğrenim (n:1000) gören postmenarşial 15–19 yaşlar arasında bulunan toplam 1559 adolesan katıldı. Tüm evrene anket formu uygulandı. Uygulama sonrası 549 adolesanda PKOS şüphesi saptanıp, eğitim verildi ve hastaneye gelmeleri söylendi. Araştırma 6 ay sürdü. Bu süre içinde hastaneye gelen, yazılı ve sözlü onam veren 263 adolesan katıldı. Çalışma grubuna (n:263) araştırmacı tarafından PKOS tanısı için, fizik muayene ve transabdominal olarak USG ile batin incelemesini içeren (check-up) yapıldı, kan örneği alındı. VKİ ve bel/kalça oranları hesaplandı. Veriler SPSS 20 paket programında değerlendirildi. İstatistiksel analiz için normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U, ikiden fazla parametrenin kıyaslanmasında Kruskal – Wallis testleri kullanıldı.  $p<0.05$  olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Eskişehir İli'ndeki adolesanlarda PKOS prevalansı %4,9 olarak bulunmuştur. Omentin -1 seviyesi ile sadece total testesteron, APO B/A1 oranı ve FAI arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. PKOS'lu insülin direnci olanlarda omentin 1 seviyesi düşük bulundu. Bu çalışma ile PKOS ve PKOS benzeri olgularının erken tanılması, uzun dönem komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılabilceğini düşünmekteyiz. PKOS'lu adolesanlarda ileride gelişebilecek artmış metabolik sendrom, spontan abortus, infertilite riski nedeniyle bu olgulara aileleri ile beraber önerilerde bulunuldu.

Anahtar Kelimeler: PKOS, PKOS benzeri, Omentin I, Adolesan

## ABSTRACT

**Burkankulu Ağırbaş D. The Prevalance of Polycystic Ovary Syndrome in 15-19 Adolescent Population with the Comprasion of Omentin 1 Levels in PCOS,PCO like,Control Groups in Eskişehir. Eskişehir Osmangazi University Department of Obstetrics and Gynecology .Thesis in Medicine, Eskişehir, 2013.**The purpose of this study is to compare and research if the differences had a decisive feature according to omentin-1 levels in PCOS, PCOS like and case control group in 1559 young women of 15-19 years of age including their social demographic features, by detecting prevalence with PCOS and PCOS patients determining questionnaire. Approximately, a total of 1559 young women aged 15-19yrs, 560 from Gazi Yakup Satar School and 1000 from Odunpazarı Gazi Girls High School and with parents' consent and self-voluntary 549 girls were recruited for the study. Written informed consents were obtained from members of the patients families and a general checkup according to age of the young women was performed in this research of average expected duration of 6 months. Patients with Thyroid disease, hyperprolactinemia, Cushing's syndrome, late-onset congenital adrenal hyperplasia, those who used hormonal drugs within the past 6 months weren't included in the study. Selected students were asked to fill the 47-question form and those with menstrual irregularities, 8 or less than 8 menstrual cycles per year and who complained of hirsutism formed a 263 student sample for the study. PCOS suspected cases were called to Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology policlinic. In order to diagnose PCOS in those who reported to the clinic; first a thorough physical examination was performed, blood sample was drawn followed by an abdominal assessment with a transabdominal USG. The physical examination results of the entire 263 sample were recorded. And all data collected was statistically analyzed using SPSS 20. Program Version. BMI, (calculated as kg/m<sup>2</sup>) and waist-to-hip ratio (WHR) were determined in all the subjects. Omentin-1 and the other parameters correlation analysis were assessed. PCOS prevalence in Eskişehir is 4, 9%. Only total testosterone, APO B/A<sub>1</sub> ratio and FAI are positive correlated with omentin -1. From our study we believe that early diagnosis helps to inform patients about long term complications and to increase the quality of life. The patients and their families were informed about the increasing risk of metabolic syndrome, spontaneous abortion and infertility in the future.

Key Words: PCOS, PCO like, Omentin I, Adolescence

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Genel Bilgiler	3
2.2. Epidemiyoloji Sıklığı ve Prevalans	4
2.2.1. Ailevi Görülüşü	5
2.3. Risk Faktörleri	5
2.4. Klinik Bulgular	6
2.4.1. Hirsutizm	6
2.4.2. Menstrüel düzensizlik	8
2.4.3. Ovaryan morfoloji	8
2.4.4. Obezite	9
2.4.5. Akne ve Akantozis Nigrikans	12
2.4.6. İnfertilite	13
2.5. Polikistik Over Sendromunun Klinik Gelişimi	13
2.5.1. Ovaryan Gelişim	13
2.5.2. Adolesan Polikistik Over Sendromu	14
2.5.3. Adolesanlarda Metabolik Sendrom	21
2.5.4. Prepubertal yatkınlık	22
2.5.5. Fetal yatkınlık	23
2.6. Değişmiş Fizyoloji	24
2.6.1. Hipotalamik-Pituiter Etkileşim	25
2.6.2. Teka Hücre Fonksiyonu	25



2.6.3. Granüloza Hücre Fonksiyonu	26
	Sayfa
2.6.4. Adrenal Fonksiyon	27
2.6.5. İnsülin Rezistansı	28
2.6.6. Polikistik Over Sendromunun Genetiği	28
2.7. Patofizyolojik görüş	29
2.8. Uzun Süreli Etkiler	31
2.8.1. Kanser	31
2.8.2. Diabetes Mellitus	32
2.8.3. Dislipidemi	33
2.8.4. Kardiyovasküler Hastalık	33
2.8.5. Hipertansiyon	35
2.9. Ayırıcı Tanı	36
2.9.1. Ovaryan Hipertekozis	36
2.9.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi	36
2.9.3. Cushing Sendromu	37
2.9.4. Androjen Üreten Tümörler	37
2.10. Değerlendirme	37
2.10.1. Laboratuvar Değerlendirme	37
2.10.2. Görüntüleme Yöntemleri	39
2.11. Omentin -1	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	49
4.BULGULAR	56
5.TARTIŞMA	82
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	100
KAYNAKLAR	102
EK-1	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

17 –OH PROG.	17 Hidroksi progesteron
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AN	Akantozis nigrikans
Apo A <sub>1</sub>	Apolipoprotein A1
Apo B	Apolipoprotein B
Ark.	Arkadaşları
BKO	Bel-kalça oranı
Cm	Santimetre
cm <sup>3</sup>	Santimetreküp
DEXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
DHEA	Dehidroepiandrostenedion
DHEA-SO <sub>4</sub>	Dehidroepiandrostenedion sülfat
dk	Dakika
dl	Desilitre
E2	Estradiol
ELİSA	Enzym linked immunoabsorbent assay
FAI	Serbest androjen indeksi
FG	Ferriman Gallwey skorlaması
FSH	Folikül stimulan hormon
G	Gram
Gn	Gonadotropin
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
HCG	Human koryonik gonadotropin
HCG	Human koryonik gonadotropin
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
IDF	Ulusal Diabet Fedarasyonu
IGF	İnsülin growth faktör
IGFBP -1	İnsülin like growth faktör binding protein
INSR	İnsülin reseptör tirozin kinaz
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
Kg	Kilogram

LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Luteinizan hormon
Lp a	Lipoprotein A
m RNA	Messenger ribonüklek asit
m2	Metrekare
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MPA	Medroksi progesteron asetat
MS	Metabolik sendrom
ng	Nanogram
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
P	Progesteron
PKO	Polikistik over
PKOS	Polikistik over sendromu
PRL	Prolaktin
QUICKI	Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi
r FSH	Rekombinat follikül stimulan hormon
rpm	Dakikadaki devir sayısı
s T3	Serbest troksin 3
s T4	Serbest tiroksin 4
SHBG	Seks hormon binding globülin
TG	Trigliserid
TSH	Tiroid sitümulan hormon
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
µg	Mikrogram

## TABLOLAR

	Sayfa
1.1. PKOS Tanı Kriterleri	4
1.2. Hiperandrojenizme Neden Olan Bozukluklar	7
1.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	11
1.4. PKOS'lu Hastaların Yaşa Göre Klinik Bulguları	15
1.5. Çocuk ve Adölesanda IDF Metabolik Sendrom Konsensus	
1.7. Omentin 1 genel etkileri	46
2. Çalışma Parametrelerinin Birimleri	54
4.1. Adölesanların Bazı Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı	56-57
4. 2. Adölesanların PKOS Şüphesi Uyandırabilecek Mevcut Bulgulara Göre dağılımı	58
4.3. PKOS ve PKO Benzeri Saptanan Adölesanların Bazı Sosyo demografik Özelliklerine Göre Dağılımı	59-60
4.4. Adölesanların Bazı Klinik Özelliklerinin Normal, PKOS ve PKO Olgularına Göre Dağılımı	61
4.5. Fizik Muayene, Kan Tahlili Ve Ultrason Sonuçlarına Göre Normal, PKOS, PKO Benzeri Olgularının Bazı Sosyo demografik Özelliklere Göre Dağılımı	64-66
4.6. Çalışma Kapsamına tüm ( n:263) Alınan Olguların Laboratuvar Sonuçlarına Göre Dağılımı	68-69
4.7. Ferriman Gallwey Skoru, Ultrasondaki Follikül Sayısı ve Omentin-1 Göre Çalışma Gruplarının Sonuçlarının Dağılımı	70
4.8. Çalışma Kapsamına Alınan Normal, PKOS PKO Benzeri Grupların Çalışılan Laboratuvar Parametre Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması	71-72
4.9. Çalışma kapsamına alınan tüm ( n:263) olguların Omentin 1 Seviyesi İle Diğer Parametrelerin Arasındaki İlişkinin Pearson Korelasyon Analizi ile Karşılaştırılması.	74-75
4.10. İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Adölesanların Omentin 1 Düzeyleri	78

	Sayfa
4.11. PKOS, PKO Benzeri ve Normal Grubun İnsülin Direncine Göre Dağılımı	79
4.12. PKOS, PKO Benzeri Ve Normal Grubun İnsülin Direnci İle Omentin-1 Arasındaki İlişki	80

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü	11
2. PKOS patogeneğinde insülin direncinin rolü	18
2.1. Modifiye Ferriman Gallwey Skoru	50

## 1.GİRİŞ

PKOS; anovulasyon, oligomenore, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi birçok klinik belirtisi olan yaygın bir problemdir. Daha uzun dönemde ise infertilite, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, diyabet ve meme kanseri gelişme riski ile birlikte dir.

Ovaryan hiperandrojenizm olarak da adlandırılan bu sendrom heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenik klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle PKOS'lu olgularda sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir.

Prevalans, prevalans hızı veya prevalans oranı, belirli bir nüfusta, belirli bir zaman dilimi içerisinde, çalışma kapsamında yer alan, belirli bir hastalık veya hastalıklara sahip tüm olguların oranıdır. Yalın şekilde prevalans nüfusta var olan hasta sayısının, risk altındaki nüfusun sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

PKOS üreme çağındaki kadınlarda rastlanan en sık endokrinopatidir. Prevalansı farklı kriterlere göre değişmekle beraber, genel olarak doğurganlık çağındaki kadınların % 5-10'unda görülür.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Sağlığı Merkezi'nde yürütmeyi planladığımız 'Eskişehir İlindeki 15–19 Yaş Grubu Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PKOS ve PKOS-benzeri Olgulardaki Omentin I Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılması' konulu uzmanlık tezinde kandan çalışacağımız hormonal ve biyokimyasal parametreler, fiziki muayene ve ultrasonografik görüntüleme yöntemleri ile olguların değerlendirilmesi planlandı. İlk başvuruda tüm bireylere anket uygulanarak, PKOS ve PKOS benzeri olgular belirlenerek ve bu olguların kontrol gurubu olguları ile karşılaştırılmasında omentin 1 seviyesinin gruplar arasındaki değerleri kontrol grubuna göre saptandı ve farklılıkların belirleyici bir özelliğinin olup olmadığı araştırıldı. Bu çalışma Eskişehir İli düzeyinde 15–19 yaş grubu adölesanlarda PKOS ve PKOS benzeri olgu prevalansını belirlemedeki ilk geniş kapsamlı çalışma olup, ayrıca PKOS ve PKOS benzeri olguların etyolojisinde önemli bir sitokin olabileceği düşünülen Omentin I seviyesinin kontrol grubuna göre



karşılaştırarak aralarındaki farklılıkların ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu çalışma ile olgular arasında ilerde gelişebilecek metabolik sendromu, spontan abortus, infertilite ile ilişkisini saptamak ve yüksek riskli olguların erken tanı alması, uzun dönem komplikasyonları hakkında bilgilendirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenmektedir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1Genel Bilgiler

Düzgün bir kapsülle kaplı, irileşmiş polikistik overlerin ilk tanımı 1844 yılında bildirildi (1). 1897’de hipertekozisin tanımlanması gibi benzer bulgular bu gözlemi takip etti (2). Daha sonra 1935’de Stein ve Leventhal polikistik overlerin klasik tanımını yaptılar (3).

Günümüzde, polikistik over sendromu (PKOS) multisistem reproduktif-metabolik hastalık olarak tanımlanır ve ileride yeni tanımlamalara da açıktır. Başlıca klinik belirtileri hiperandrojenizm, irregüler menstruasyon ve infertilitedir. Bu semptomları gösteren kadınların overleri polikistiktir ve bu anatomik yapı ultrasonografi ile görülebilir, ancak polikistik ovaryan morfoloji bu klinik belirtileri göstermeyen kadınlarda da bulunabilir. Birlikte olan metabolik bozukluklar insülin direnci, dislipidemi ve Amerika’da giderek artan obezitedir. PKOS’nda hipotalamik-hipofizer-ovaryan-adrenal fonksiyonlardaki anormalliklerden sorumlu mekanizmalar halen tam açık değildir. Tüm bu faktörler klinik fenotipin oluşumuna yardım edebilir.

Tablo 1. 1 PKOS Tanı Kriterleri

Tanımlama/yıl	Tanımsal kriterler	Dışlama kriterleri
NIH / 1990 National Institutes of Health	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel disfonksiyon	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
Rotterdam / 2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, akne) ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovulatuvar disfonksiyon 3. Polikistikovermorfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu
AES / 2006 AndrogenExcess Society	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovulasyon 2. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç kullanımı Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu

4 no'lu kaynaktan alınmıştır.

## 2.2. Epidemiyoloji Sıklığı ve Prevelans

Reproduktif yaştaki kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülen PKOS kadınların en sık görülen reproduktif endokrinopatisidir (5 -7) . Adolesanda kabul edilen tanı kriterlerine bağlı olarak insidans %8–26 arasında değişir. Adolesanlardaki prevelans ise %8 civarındadır. Polikistik ovaryan morfolji 6 yaş gibi erken yaşlarda bile görülebilir; hatta bazılarının muhtemelen PKO ile doğduğu öne sürülmüştür. Hirsutizm, irregüler sikluslar ve hormonal değerlendirmeye tanı konan bir çalışmada 277 kadının %4,6'sında PKOS olduğu bildirildi (5). PKOS olan 11 kadının hepsinde

oligomenore, androjen seviyesi ölçülen 9 kadının 8'inde hiperandrojenemi vardı (8-10). Hirsutizm yokluğunda, anovulasyonlu kadınlarda PKOS'un yüksek oranlarda görüldüğü gösterildi. Hirsutizmi olmayan 216 kadından biyokimyasal ölçümlerle oligomenoreli kadınların %87'sinde, amenorelilerin %32'sinde yüksek androjen seviyesi görüldü (10). Tersine, sadece hirsutizmi olan kadınların oligomenore, amenore veya regüler siklusa sahip olup olmadıklarına bakılmaksızın polikistik overlerin ultrasonografik bulgularına sahip oldukları görüldü (9,11). Bu kadınlarda artmış androjen seviyesi polikistik over gelişimini kolaylaştırabilir.

### **2.2.1. Ailevi Görüşü**

PKOS'un ailevi olabileceği bildirilmiştir (12). Hiperandrojenizm, anovulasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan araştırmada etkilenmiş kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin normal kontrol kadınlardakinden yüksek olduğu bildirildi. 80 indeks vakanın 115 kızkardeşinde yapılan bir çalışmada kardeşlerin %22'sinde PKOS görüldü, oysa bir ilave %24'ünde hiperandrojenemi bulundu (13). PCOS'lu 29 ailenin analizinde polikistik overler ve yükselmiş androjen seviyesine göre kız kardeşlerin %66'sında, annelerin %52'sinde sendrom belirlendi ki, bu oranlar 10 kontrol ailesinde görülenden önemli oranda yüksekti (14).

Erkekler ve PKOS'lu kadınların erkek kardeşleri için bir PKOS fenotipi belirlenememiştir.

Sonuç olarak bu bulgular gösteriyor ki PKOS'lu kadınların 1.derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir.

### **2.3. Risk Faktörleri**

Pubik kıllanmanın 8 yaşından önce başlaması olarak adlandırılan prematür pubarş, PKOS'nun öncü tablosu olabilir (15). Çoğu olguda neden, erken hiperandrojenizm veya prematür adrenarşdır (11). Çalışmalarda prematür adrenarşlı

kızlarda artmış postpubertal ovulatuvar disfonksiyonunun, ovaryan hiperandrojenizmin ve hirsutizmin arttığı bildirilmektedir (10,16). Fakat bu değişiklikler, sıklıkla menstrüel fonksiyonun başlangıçta normal olup, takip eden 3–5 yıl sonra azalmış olması nedeniyle adolesan dönemin orta ve geç periodlarında belirgin olmaktadır (16). Prematür pubarş ayrıca adolesan dönemde hiperinsülinizm ve dislipidemi için de bir risk faktörüdür. Puberte prekoksulu kızlarda bulunan hafif hiperinsülinemi, pubertenin erken dönemleri sonrası belirgin olarak artar (12).

Siyah ırk ve Hispanik kızlar özellikle prematür adrenarşa ve PKOS'na yatkın olabilir (17). Bu prepubertal kızlarda testesteron seviyeleri daha yüksektir. SHBG seviyeleri daha düşüktür. Hiperandrojenizm adolesan dönemde persiste olabilir. Ayrıca bu kızlarda insülin sensitivitesi azalmıştır ve akantozis nigrikans gözlenir (17). Bu kızlar adolesan dönem ve erken erişkin dönemde, persistan PKOS tanısı ile uyumlu insülin rezistansı, açlık hiperinsülinemisi ve hiperandrojenizm bulguları açısından yakın gözlemlenmelidir.

Preliminer çalışmalar göstermektedir ki daha yüksek BMI, bel –kalça oranı, ACTH – stimüle androjen seviyesi ve OGTT daha yüksek ortalama insülin seviyesi olan kızlarda PKOS riski daha yüksektir (17). Çocukluk çağında obezitenin alarm verici düzeyde artış eğiliminde olması, sadece tip 2 diabet açısından değil, PKOS için de predispozan bir faktör olabilir(18).

## **2.4.Klinik Bulgular**

### **2.4.1.Hirsutizm**

Kadınların yaklaşık %5-15'ini etkileyen bu durum en sık neden PKOS ve idiopatik olgularda izlenir.

PKOS'un en belirgin klinik belirtisi hafiften şiddetliye kadar değişebilen hirsutizmdir. Kılların büyüme hızı klinik olarak önemlidir, yavaş ve uzun süredir olması fonksiyonel etyolojiyi, oysa kalın ve koyu pigmentli kılların hızlı şekilde birden ortaya çıkması sıklıkla androjen üreten tümörü gösterir. PKOS'nda artmış kıl gelişimi genellikle yüzün yanlarında, üst dudak ve boyun bölgesine yayılacak şekilde çenededir. Bu kıl dağılımı pubik bölgeden umbilikusa kadar ilerleyip erkek tipini alabilir. Daha şiddetli olgularda göğüste de kıl artışı görülebilir. Gittikçe artan

hiperandrogenizmde temporal saç dökülmesi ve erkek tipi kellik olabilir. Ekstremitelerde, karın ve belde yoğun bir şekilde kıl görülebilirse de bu bölgeler seksüel kıl gelişimi için spesifik yerler değildir.

Kılların gelişiminin derecesi genellikle subjektif olarak tayin edilir, 9 vücut bölgesinde terminal kılların değerlendirilmesine dayanan standardize edilmiş Ferriman-Gallwey (F-G) metodu kullanılabilir (18). 7'den büyük bir F-G skoru genellikle hirsutizm olarak kabul edilir. PKOS'nda hirsutizmin derecesi serum androjen konsantrasyonu ile korele bulunmuştur.

Hipotiroidizm ve obezite gibi androjenlerin biyoaktivitesini değiştiren durumlar da artan kıl büyümesine neden olabilir. Bu durumlar SHBG seviyesini düşürerek kullanılabilir serbest testosteronun artmasına neden olurlar. Yakın zamanda, gebelik sırasında şiddetli hiperandrogenizm gösteren heterozigot kadınlarda ayrı SHBG allellerini kodlayan bölge içinde sekans varyantları tespit edildi (19).

Tablo1. 2. Hiperandrogenizme Neden Olan Bozukluklar

Polikistik over sendromu
Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
Androjen tümörler
Cushing sendromu
Hiperprolaktinemi
Hipotiroidi
Büyüme hormonu fazlalığı
Androjenik ilaçlar
Germ hücre tümörleri
Obezite
İdiyopatik

312 no'lu kaynaktan alınmıştır.

### 2.4.2. Menstruel Düzensizlik

PCOS' nda menstruel bozukluk irregüler, seyrek veya menstruel kanamanın olmaması şeklindedir. Kanama zamanı önceden bilinemez. Postmenarşal düzensiz kanamalar tipik olarak devam eder ve düzenli aylık menstruel sikluslar hiç kurulamaz. Bazı kadınlarda kronik anovulasyon adolesan dönemden hemen sonra başlarsa da bu durum nadirdir. Menstrüel düzensizlik ile ilgili kan kaybının miktarı genellikle hafiftir, fakat belirgin endometrial proliferasyon olan kadınlarda önemli miktarda kanama olup geçici ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Kadınların yaklaşık % 20 'sinde tam mens yokluğu vardır, hastaların %5-10'u ise düzenli ovulatuvar fonksiyon gösterir. PCOS da normal ovulasyonun tanısı önemlidir çünkü düzenli menstrüel hikâyesi tanıyı ekarte ettirmez.

### 2.4.3. Ovaryan Morfoloji

PKOS'lu kadınlar çok sayıda periferik kistik foliküller ve artmış santral stroma ile irileşmiş overlere sahiptir. PKOS 'nda kist gelişimine neden olan süreç tam olarak anlaşılmış değildir. Normal folliküler gelişme mid –antral döneme kadar görülür, sonra maturasyon durur ve progressif olarak follikülerin çoğu atreziye uğrar (20). Mid-antral dönemde follikül gelişmesinin durması atrezinin hemen başladığına işaret etmez. Stimulasyon yapılmayan PKOS'lu kadınların overlerinde kistik folliküllerin aspirasyonu ile elde edilen granüloza hücrelerinde yapılan bir çalışmada viabilite ölçümleri menstrüel siklusların erken foliküler fazında normal kadınların normal kadınların overlerinden elde edilen hücrelerde kıyaslandığında steroidogenez potansiyeli olan sağlıklı hücreler görülmüştür (21).

Programlı granüloza hücre ölümünün yaygınlığı ve oranının normal over folliküllerinde görülenden fazla olup olmadığı incelenmemiştir. Bu bulgular gösteriyor ki atretik süreç bir kez başlayınca granüloza hücrelerinin progressif dejenerasyonu hızla gerçekleşir. Mid-antral arrestten sonra folliküler sıvı progressif olarak birikerek klasik kistik follikül görünümüne neden olur. Follikül büyürken granüloza hücre tabakası progressif olarak dejenere olur ve incelik.

PKOS'nda ovaryan folikül popülasyonu da farklıdır, histomorfometrik çalışmalar normal overlere kıyasla PKOS' nda primer, sekonder ve tersiyer follikül sayısında 2–3 kat artış olduğunu ortaya çıkarmıştır (22). Normal overlere kıyasla overlerin fazla sayıda folliküllere sahip olup olmadığı veya programlı hücre ölümünün yavaşlayıp yavaşlamadığı sistematik olarak araştırılmamıştır. Anormal olarak artmış stroma overin medüller kısmının en az %25'ini işgal eder. Bu hiperplastik stroma kistik folliküllerin periferine doğru yer değiştirmesinden sorumlu olabilir.

#### **2.4.4. Obezite**

PKOS'un klinik belirtileri ile ilgili ilk çalışmalarda hastaların %50'sinden az fazlasında obezitenin varlığı gözlemlendi (23). Son bilgilere göre PKOS ile ilişkili obezite oranı tam belli değildir. PKOS olmayan obez kadınlarla kıyaslandığında genellikle üst vücut veya santral yağ dağılımındaki artma artmış bel/kalça oranına neden olur. Bu yağ dağılım paterni android obezite olarak tanımlanır ve diyabet, hiperlipidemi gibi diğer hiperandrojenik durumlarda da görülebilir. İnsülin rezistansı olan kişilerdeki adipoz doku dağılımına benzer şekilde periferel yağ ile kıyaslanınca visseral yağda bir artış dikkati çeker (24-26). Tersine jinekoid obeziteli kadınlarda genellikle uyluk ve kalçalarda normal yağın birikiminde artış vardır. Sonuç olarak, bu kişilerde genellikle bel/kalça oranı birden küçüktür.

PKOS hastaların obeziteye predispoze olup olmadığı açık değildir. PKOS'lu obez hastalar diyet ve egzersize rağmen önemli kalıcı kilo kaybına ulaşmakta zorluk çekerler. Postprandial termogenezisin PKOS'nda azaldığı bunun da kısmen kilo almaya katkısının olduğu gösterilmiştir (27).

Obezitenin varlığı PKOS'nda görülen klinik belirtileri ortaya çıkaran fonksiyonel anormalliklere neden olabilir. Bu durum özellikle obezitenin indüklediği insülin rezistansı ve sonuçta PKOS'ndan bağımsız olarak oluşan hiperinsülinemi için geçerlidir (28). Serum insülin SHBG konsantrasyonu ile ters orantılıdır ki buda hastalığı taşıyan kadınlarda hiperandrojenizmin klinik sonuçlarını artırır. Kronik



olarak progesteron ile karşılanmamış östrojen sekresyonunun etkileri artmış kullanılabilir östradiol etkisi ile artırılır.

PKOS'lu kadınların insülin rezistant olduğu ve hastalıklarının bir sonucu olarak kompensatuvar hiperinsülinemiye sahip oldukları tam olarak gösterilmiştir (28,29–31). PKOS'nda insülin resistansı prevelansının %20 ile %40 arasında değiştiği bildirilmiştir (32–34). Obezitede yaygın olan insülin direnci kısmen geniş prevelanstan sorumludur. Obeziteden bağımsız olarak PKOS'nda insülin etkisinde defekt varlığı açıkça gösterilmiştir (28). Genellikle, insülin rezistansının derecesi hafiftir, glukoz intoleransı ve takip eden diabet prevelansı sırasıyla %31 ve %7,5 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (33–34).

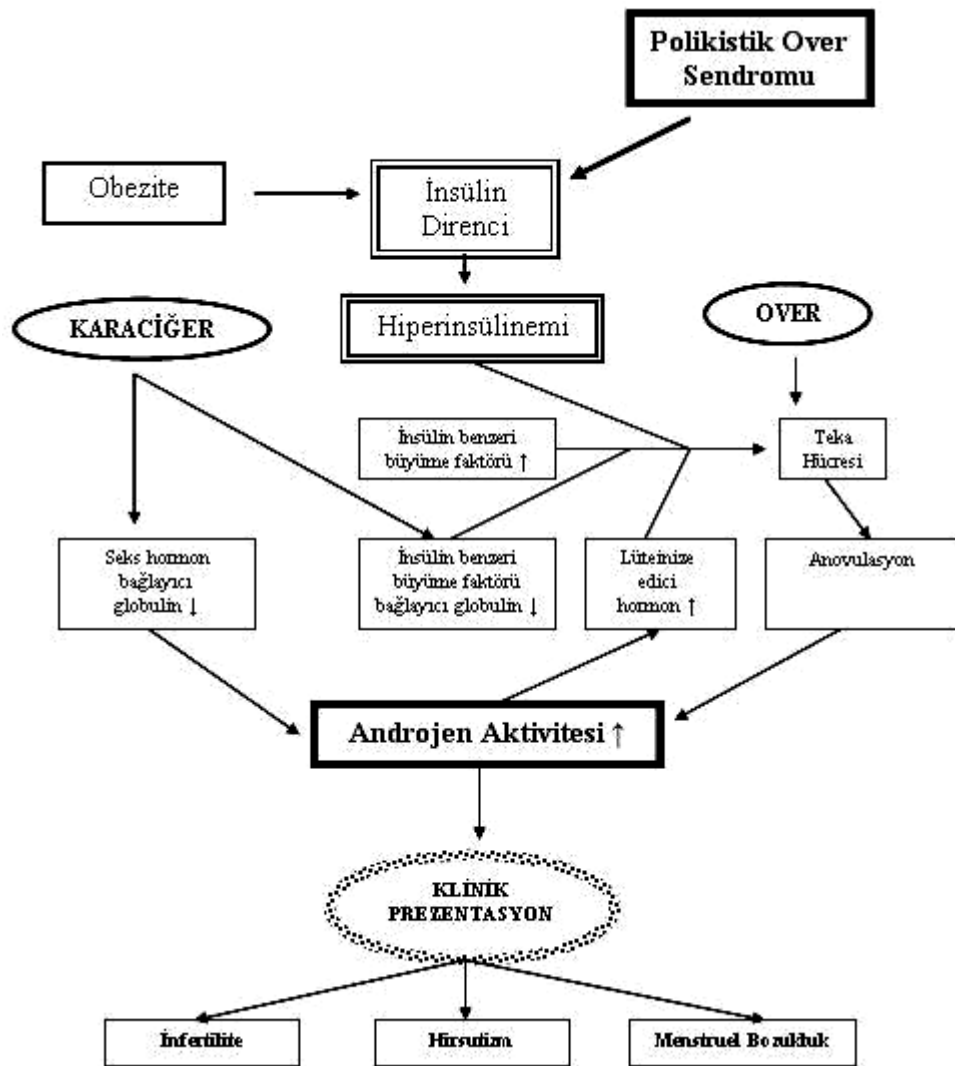
Artmış diabet riskine rağmen insülin rezistansının PKOS'nun klinik belirtilerini kötüleştirebileceğini gösteren indirekt deliller vardır. İnsülin rezistansı aynı zamanda PKOS'nda artmış lipid anormallikleri gibi metabolik bozuklukların gelişmesine yardım edebilir (35–38).

PKOS'lu kadınlarda glukoz yüklenmesine insülin cevabının artmış olması bu hastalıkta beta hücre fonksiyonlarında bir anormalliği gösterir. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki PKOS'nda ilk faz insülin sekresyonu normal kadınlarınkine benzerdir (39). Bununla birlikte her bireyde insülin direncinin büyüklüğü birinci faz insülin sekresyonu ile ilişkilidir. Bunun sonucu olarak insülin direnci ve insülin sekresyonundan doğan ürün (dipozisyon indeksi) hesap edilebilir ve bu ölçümler normal kadınlarda hiperbolik bir ilişki göstermiştir (40). PKOS'nda beta hücre fonksiyonu artan dozlarda insülin infüzyonuna insülinin sekretuar cevabının ve plazma glikoz seviyesinde dalgalanmalara beta hücre cevabının ölçümü ile belirlenmiştir (41). Özellikle insülin direnci ile ilişkili olarak ifade edildiğinde ailesinde tipik diyabet hikâyesi bulunan kadınlar bu hikâye bulunmayanlara göre bozulmuş insülin cevabı gösterirler.

Çoğu hastalar normal açlık glukoz seviyesi gösterdiğinden ve sirkülasyondaki insülin seviyesindeki artma yaygın olmadığından klinik olarak insülin rezistansının tespiti zordur. Sonuç olarak kanıta dayalı tıp temelinde tedavi modalitelerini tayin etmek için etkili ve uygun tarama testleri sınırlıdır.

Tablo1.3. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri ( kaynak 42'den alınmıştır.)

<p>Sık örneklemeyle yapılan intravenöz glukoz tolerans testi  Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi  İnsülin tolerans testi  Açlık insülin düzeyleri  Oral glukoz tolerans testi + insülin düzeyleri ve eğri altındaki alanın hesaplanması  Açlık glukoz ve insülin düzeyleriyle yapılan hesaplamalar;  Glukoz / insülin oranı  Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)  Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)</p>
--



Şekil 1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

#### **2.4.6. Akne ve Akantozis Nigrikans**

PKOS'lu kadınlar artmış androjen üretimi ile pilosebaceöz ünitenin aşırı stümülasyonuna sekonder olarak ciltte artmış yağlanma gösterebilirler bununla birlikte PKOS'nda artmış sebaceöz gland aktivitesi akne ile ilişkili değildir. Artmış ovaryan androjen üretimi akne ile korele değildir. Bu yüzden bir izole semptom olarak akne PKOS'nun bir belirtisi sayılmamalıdır.

Akantozis nigrikans bulgusu daha yaygındır. Hiperandrojenik kadınların %5 ile %50'sinde görülür. Hiperinsülineminin varlığı ve şiddeti ile ilişkilidir (32, 43–44). Bu dermatolojik belirti koyu, kadife gibi plaklar şeklindedir. En sık olarak ensede deri kıvrımları gibi vücut katlanma bölgelerinde, parmak boğumları ve dirsek gibi yerlerde gözükür (45). Hiperandrojenik ve obez kadınlarda genellikle vulvada bulunur (46). PKOS'nda hiperinsülineminin azaltılması koyu deri bölgelerinde iyileşmeyi sağlar.

#### **2.4.7.İnfertilite**

Hastaların önemli bir kısmında PKOS'nun önde gelen klinik belirtisi olarak infertilite görülecektir (41). Bu hastalıkta gebelik oluşmasındaki yetersizlikten primer sorumlu olarak anovulasyon görülmektedir. Ancak, fertilitiyi engelleyen diğer potansiyel faktörler de olabilir. PKOS'lu kadınların yüksek oranda spontan gebelik kaybına sahip oldukları ile ilgili belirtiler olmakla birlikte bunların mekanizmaları tam açık değildir (47-49). Küçük serilerde rekkürren gebelik kaybı olan kadınlarda polikistik over prevelansının %56 olduğu bildirildi (50). Takiben yapılan daha büyük bir çalışmada rekkürren gebelik kaybı olan kadınlar arasında polikistik ovarian morfolojinin gebelik kaybı için bir prediktif değer taşımadığı bulundu (50).

### **2.5. Polikistik Over Sendromunun Klinik Gelişimi**

#### **2.5.1. Ovaryan Gelişim**

Overin erken gelişimi midgestasyonda başlar. Bu dönemde gonad primordial foliküler ile doludur ve ovaryan vasküler ağı tedrici gelişimi başlar. İntrauterin follüküllerin büyümesi ve gelişmesi kısa süre sonra başlar. Primer, sekonder ve antral follüküller ortaya çıkar (51). Her iki sağlıklı ve atretik follüküller histolojik muayenede

belirgin olduğundan folliküler gelişim dinamik bir süreçtir. Yenidoğan ve çocukluk döneminde overin progressif büyümesi devam eder. Bu folliküler aktivite sürdürülür. Bu zaman sırasında over, ovaryan korteks boyunca dağılmış birçok dilate kistik follikül gösterebilir. Bu kist formasyon paterni ultrasonografide görülen multifolliküler overli adult kadınlarınkine benzer şekilde gözükmür (52-54). Polikistik overler adölesan çocuklardaki klinik belirtiler gösterebilir (55–58). Bununla birlikte bu ovaryan morfolojinin bu kızlarda tanımlanan retrodüktif-metabolik anormalliklerin öncüsü olup olmadığı, birlikte görülüp görülmediği veya takip nedeni olup olmadığı hakkında çok az bilgi mevcuttur.

2–7 yıl sonra yapılan incelemede, anovulasyon oranında hiçbir değişiklik olmazken polikistik overli kadınların oranında artma olduğunu gösterdi. Tersine yüksek LH seviyeli irileşmiş overli oligomenorelik kızların %40'nda uzun süreli takip sırasında ovaryan fonksiyon ve büyüklüğünün spontan olarak normale geldiği görüldü (57). Bu sonuçlar gösteriyor ki anormal menstrual sikluslu adölesan kızlarda polikistik overler yaygın bir bulgudur, menstruel düzensizlikler devam ettiği sürece normal ovaryan morfolojiye spontan geri dönüş ihtimali nispeten azdır.

### **2.5.2. Adölesan Polikistik Over Sendromu**

Adölesanlarda PKOS'u tanımlamak için oluşturulmuş ayrı kriterler yoktur. NIH ve Rotterdam kriterleri kliniklerde kullanılmaktadır. Rotterdam konsensusu PKOS'nun fonksiyonel bir bozukluk olduğunu vurgular. Tanı için polikistik overlerin olması gerekmemek ile birlikte sadece polikistik overlerin bulunması da tanı için yeterli değildir. Ancak burada ergenlere özgü bazı durumlar göz önüne alınmalıdır:

- a) Erken perimenerşial dönemde fizyolojik anovulasyonu PKOS'na bağlı anovulasyondan ayırmak zor olabilir. Çünkü menarştan sonraki ilk iki yıl anovulasyon çok sık görülür.
- b) Adölesan dönemde overlerin multifolikuler olması normaldir ve polikistik overden ayırt etmek zor olabilir.
- c) Transvajinal ultrasonografi uygun olmayabileceği için overleri görüntülemek özellikle obez adölesanlarda zor olabilir.

d) Serum androjen düzeylerini ölçerek androjen fazlalığını tanımlamak adolesan yaşı grubu normal değerleri ile ilgili çok az veri olması nedeniyle zor olabilir (59).

Tipik olarak, PKOS semptomları normal pubertal gelişme sırasındaki olan sinsi benzer değişikliklerle ortaya çıkar. PKOS, pubertenin erken dönemlerinden erken dönemlerinden adolesan çağa ve erişkin hayata uzanabilir bir klinik tablo içinde seyir gösterebilir (60). PKOS'nun belirti ve bulguları menarştan sonraki 3 yıl gibi erken zamanda başlayabilir. Adolesanlardaki klinik ve metabolik özellikler erişkin kadınlardaki ile benzerdir. Fakat PKOS'lu bir genç kıızı, normal adolesandan ayırt etmek zor olabilir. Prematür pubarş, obezite, etnisite ve aile öyküsü gibi risk faktörlerinin irdelenmesi tanıya yardımcıdır. PKOS'ndan şüphe edilen bir adolesanın değerlendirilmesi ve tedavisi semptom ve muayene bulgularına göre bireysel olarak ele alınmalıdır.

Pubertenin iyi bilinen belirtileri boy uzamasında hızlanma, memede tomurcuklanma ve büyüme, seksüel kılların ortaya çıkması ve menstrüel kanamadır (61). Fizik değişiklikler başlayınca takibeden gelişmeler görülür. Bu süreç tedricidir ve tamamlanması birkaç yıl gerektirir. Bir-üç yıl kadar sürebilen anovulasyon sonucu olan irregüler kanama düzenli menstrüel fonksiyona geçişin göstergesidir (62).

PKOS'nun puberteyi takiben çıkması bu hastalığın puberte sürecini başlatan ve düzenleyen faktörlerin anormal ekspresyonu ile ilgili olabileceğini akla getiriyor. Normal pubertede görülen menstrüel düzensizliklerin süresi değişken olabildiğinden tanı için bir temel olarak sadece bu geçmiş görünüme güvenmek zordur. Üstelik bazı PKOS kadınların normal ovulatuvar fonksiyon gösterebileceğinin bilinmesi ile düzenli siklik kanamaların görülmesi adolesanda bu hastalığı ekarte etmez. Daha doğrusu, adolesanda PKOS 'nun erken tanısı hirsutizm ve akne gibi hiperandrojenik semptomlara dayandırılır.

Tablo 1.4. PKOS'lu Hastaların Yaşa Göre Klinik Bulguları (Kaynak 63'dan Alınmıştır.)

YAŞ	KLİNİK BULGULAR	YORUM
<b>ÇOCUKLUK</b>	Yok	Ailede PKOS olup olmadığı, Annede gestasyonel diyabet, Düşük doğum ağırlığı ve erken yağlanma araştırılır.
<b>ERKEN ADÖLESAN</b>	—Erken menars —Düzensiz adetler (oligomenore) —Hirsutizm, Akne —Fazla Kilo veya Obezite —Metabolik Değişiklikler	Menarsdan bir yıl sonra fizyolojik olarak düzensiz adetler, testosteron ve LH düzeyinin artışı görülebilir. —Klinik hiperandrojenizm klinisyeni PKOS açısından uyarabilir. —Diğer kriterler olmadan USG ile yapılan değerlendirme patognomonik değildir. —Uzun süreli takip gerekir.
<b>GEÇ ADÖLESAN</b>	Düzensiz adetler (oligomenore) —Hirsutizm, Akne —Hiperandrojenemi —Fazla kilo veya obezite —Metabolik değişiklikler	Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) varlığında oligo-anovulasyon devam ediyorsa kuvvetli bir şekilde PKOS'u işaret eder. —USG'de PKO morfolojisi tanıyı destekler.
<b>ERİSKİN FERTİL DÖNEM</b>	Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne, alopesi) —Hiperandrojenemi —Düzensiz adetler (oligo-anovulasyon) —İnfertilite —Fazla kilo veya obezite —Metabolik sendrom ve Tip 2 DM klinik bulguları	Erişkin PKOS hastalarında; infertilite, hiperandrojenizm ve obezite en önemli bulgulardır. —Obezitesi olan tüm PKOS'lu hastalarda Tip 2 DM ve metabolik sendrom araştırılmalıdır.
<b>POSTMENOPOZ</b>	—USG'de PKO —Hafif hiperandrojenizm —Metabolik değişiklikler ve Tip 2 DM?	-Daha önce PKOS tanısı olan hastalarda dahil olmak üzere tüm hastalarda androjen düzeyleri ölçülür. PKOS hastaları için yaşlarına uygun androjen referans değerleri kullanılır. —Overlerin USG ile değerlendirilmesine ilişkin bilgi yoktur. Daha önce hiperandrojenemisi olanlarda dikkatli şekilde metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri araştırılır.

Adolesan dönemde PKOS başlangıcı, menarştan sonra 3 yıldan fazla devam eden düzensiz menstrüel sikluslar şeklinde olabilir (64). Adolesan PKOS'lularda ayrıca primer amenore ile de başvuru olabilir. Menarş sonrası ilk bir kaç yıl anovulasyon ve menstrüel siklus düzensizlikleri sık olması nedeniyle erken adolesan dönemde PKOS tanısını koymak zor olabilir (65,66). Bu özellikler adolesanlarca sorun olarak görüldüğünden, sıklıkla bu nedenlerle tıbbi yardım için başvuru söz konusudur.

Genç kızlarda akne yaygın olarak görülmekle beraber sıklıkla hiperandrojenizmden kaynaklanır. Klinisyeni altta yatan hormonal bozukluk olasılığı açısından uyarmalıdır. Dermatoloji kliniğine başvuran akneli her üç kadından biri PKOS tanısı almaktadır (67). Özellikle artmış serbest testesteron ve DHEAS olmak üzere hiperandojenemi, yaşları 12–18 olan akneli ancak hirsutizmi olmayan adolesan kızların %88 'inde tespit edilmiştir (68). Adolesan dönemde hirsutismusun en önde gelen nedeni de PKOS'dur (69). Yine de akne ve hirsutizm hiperandojenemi olmadan da olabilir.

Erişkin PKOS'lu kadınlardaki karakteristik bulgulardan artmış obezite ve farklı vücut yağ dağılımı, adolesan PKOS'lularda yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Rosenfield ve arkadaşları (66); obezite prevalansı da dahil adolesan ve erişkin PKOS'lularda benzer bulgular tespit etmişken, aksine Van Hooff ve arkadaşları (70), VKİ ve bel-kalça oranı açısından, PKOS'lular ile normal menstrüel sikluslu adolesanlar arasında fark saptamamışlardır. Bazı PKOS'lu adolesanlarda aksilla ve boyun gibi intertriginöz bölgelerde akantozis nigrikans olarak adlandırılan kadifemsi hiperpigmente cilt kalınlaşması vardır ve bu durum azalmış insülin sensitivitesi ile ilişkilidir (65). Ultrasonografide PKO görünümü, adet düzensizliği ve /veya hirsutizmi bulunan adolesanlarda yaygın olmakla beraber, normal menstrüel siklusu olan kızlarda ve prepubertal çocuklarda da görülebilir (71,72). 16–23 yaş arası bir kohortta, normal populasyonun %33'ünde PKO saptanmıştır (71). Bir başka çalışmada ise, 16 yaşındaki oligomenoreli kızlarda, düzenli menstrüel sikluslu yaşlılarına göre PKO insidansı 5 kat daha yüksek bulunmuştur (72). Adolesan dönemde PKOS tanısında PKO görünümü tek başına diagnostik kriter olarak kabul edilmemelidir.

Adolesan dönemde klinik özellikler değişkendir ve sadece bu özelliklere dayanarak normal adolesanı, PKOS'lu genç kadından ayırt etmek zor olabilir. PKOS'lu erişkin kadınlarda tipik metabolik bozukluklar PKOS'lu adolesanlarda da mevcuttur. Pubertede seks hormonları ve büyüme hormonu artışına bağılı olarak insülin ve IGF-I artışı ve insülin direnci görülebilir. Obeziteden bağımsız olarak olguların %50-70'inde insülin direnci bulunmaktadır.

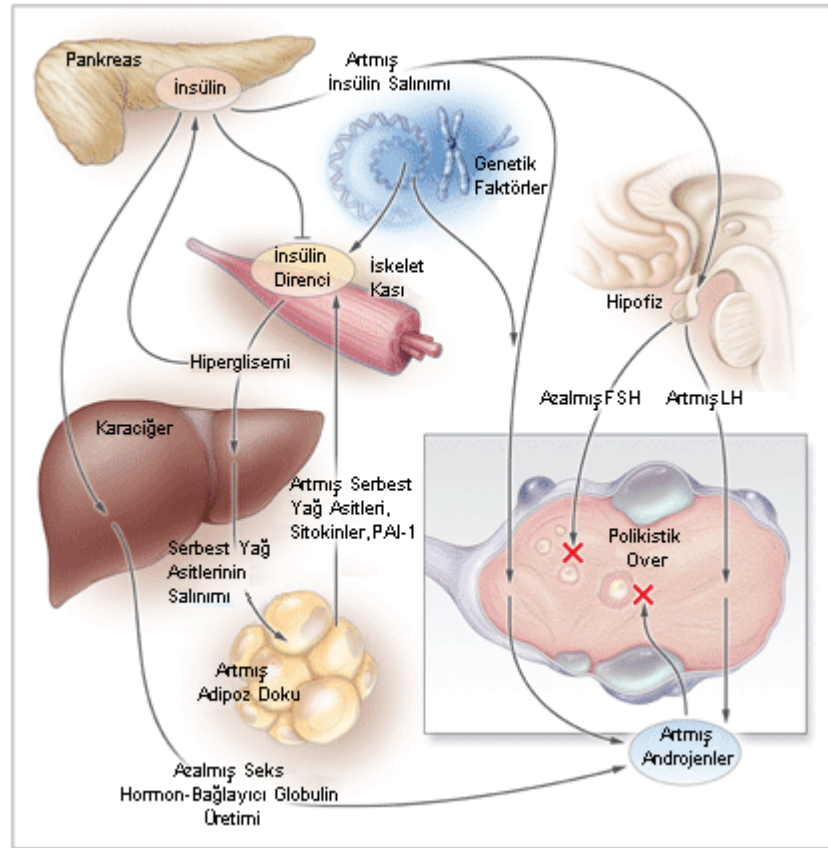
İnsülin direnci insüline bağılı glukoz kullanımını azalması ve obez PKOS'lu kadınlarda da artmış karaciğer glukoz yapımıdır. Ayrıca pankreatik beta hücrelerinden de kompensatuvar bir mekanizma olarak insülin sekresyonu artar. Hiperinsülinemi azalmış hepatik klirens ile birlikte dir. Bu durum PKOS için kesin olarak gösterilmiştir.

PKOS'lu kadınlarda açlık insülin düzeyleri normal olabilir ancak glukoz yüklenmesine insülin düzeyleri sağlıklı kadınlara göre daha yüksektir. Bununla birlikte pek çok çalışmada beta hücre disfonksiyonun göstergesi olarak pulsatil glukoz infüzyonlarına anormal cevaplar ve gıda alımına azalmış insülin cevapları da gösterilmiştir (41). Böylece, PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemiye rağmen beta hücresinde insülin yapım ve salınımında bozukluklar gösterilmiştir.

PKOS'da insülinin reseptöre bağlanması ve ve affinitesi normaldir. PKOS'lu kadınların kültür yapılmış cilt fibroblastlarında azalmış tirozin fosforilasyonu ve artmış insülin bağımsız serin fosforilasyonu gösterilmiştir (73). Serin fosforilasyonunu insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir ve bu durum PKOS'nda görülen insülin direncinden sorumlu olabilir (74-76). Ancak, serin fosforilasyonu PKOS'lu vakaların sadece % 50'sinde görülmekte, diğ erleri sağlıklı kadınlarda olduğu gibi insülin reseptör otofosforilasyonu göstermektedir (73).

Daha da önemlisi bazı PKOS vakalarında insülin reseptör fosforilasyon defekti bulunurken, hücre içi sinyal iletimindeki defektlerin varlığı postreseptör olaylarda da problem olabileceği gösterilmiştir (77-78).





Şekil 2. PKOS patogenezinde insülin direncinin rolü (N Engl J Med 2008;358,47'den alınarak modifiye edilmiştir)

Bazı genç kızlar erken pubertede büyüme hormonu artışıyla görülen bu hiperinsülinemiyi normale düşüremezler (79). Düşük doğum ağırlığı ve erken adrenarş (8 yaş öncesi pubik veya aksiler kıllanma) ilk belirtiler olurken puberteyle birlikte anovulasyon, hiperandrojenemi ve polikistik overler de tabloya eklenir. Bu kişiler fazla kilolu değildir ve insülin direnci ve dislipidemi henüz çocuklukta mevcuttur. Bu fetal hayatta başlayan hiperinsülineminin çocuklukta devam ettiğine ve puberte sonrası arttığına işaret eder (80–81). Bu değişikliklerin bazıları ayrıca normal puberte sırasında da görülebilir. Her ikisi de artmış LH ve androjen seviyesi ile karakterizedir. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi de normal pubertenin parçasıdır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü ovaryan büyüme ve steroidogenezini stimüle eder. Pubertal maturasyon sonrası erken erişkin dönemdeki seviyeler, prepubertal değerlere geriler. PKOS'nun normal pubertede görülen hadiselerin egzajerasyonu olduğu ileri sürülmüştür (82).

Oligomenoreli adolesanlarda daha yüksek testesteron, androstenedion ve LH seviyeleri vardır (72,83). Yüksek androjen seviyeleri artmış LH ile ilişkilidir (72). Oligomenoreli 14–16 yaş arası kız çocuklarının %60'ında PKOS'nu düşündüren endokrin anormallikler mevcuttur. Prematür adrenarş öyküsü bulunan çoğu adolesanda, postpubertal DHEAS, 17 hidroksipregnanolon ve androstenedion seviyeleri artmıştır (84). Erişkin PKOS'lular gibi adolesan PKOS'lularda da artmış LH pulsatilitesi, artmış LH/FSH oranı ve ovaryan androjen üretimi vardır (85). LH sekresyonunun, artmış frekans ve amplitüdünün yanı sıra paterni de değişerek bozulmuştur (83). Pubertede hirsutizm, menstürel bozukluklar veya santral obezite ile başvuran bütün olgularda ayırıcı tanıda hiperandrojenizme neden olabilecek bozukluklar araştırılmalı, hiperandrojenizm nedeni belirlenmeye çalışılmalıdır.

SHBG, testesteron da dahil olmak üzere steroid hormonların biyoyararlanımını regüle eder ve tipik ve düşük SHBG ile insülin sekresyonunda ve priferik glikoz kullanımı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (86).

Tip 2 diabet ve insülin rezistansı, genç bayanlarda ve özellikle obezitesi, akantozis nigrikans ve / veya prematür adrenarşı bulunan adolesanlarda giderek sık oranda tespit edilmektedir (87). Obez, hiperandrojenizm bulguları olan küçük bir grup adolesanda artmış açlık insülin seviyeleri bildirilmiştir. Ayrıca, bu kızlarda glikoz ve yemeğe karşı artmış insülin yanıtı gözlenmiştir (88). Yaşları 11–14 olan obez PKOS'lu erken adolesan dönemdeki bir grup olguda da öglisemi – hiperinsülinemi ve hiperglisemik klemp kullanarak insülin sekresyon ve sensitivite anormallikleri bulunmuştur. Periferik insülin sensitivitesi, yaş ve kiloca eşleştirilmiş normal kontrollere göre %50 daha düşüktür. İnsülin rezistansı, artmış açlık insülin seviyeleri ve normal hepatik glikoz üretimi ile dökümanite edilmiştir. PKOS'lu erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarının aksine PKOS'lu obez adolesanlarda, insülin rezistansı, artmış pankreatik insülin üretimi ile kompanse ediliyor görünmektedir (89). Bunun aksine Van Hooff ve arkadaşları (72), oligomenore ve hiperandrojenemili bir grup adolesanda hiperinsülinemi bulgularına rastlamamıştır, ancak çalışma popülasyonunun çoğunluğunu zayıf hastalar oluşturmakta olup, fark bundan kaynaklanabilir.

### 2.5.3. Adolesanlarda Metabolik Sendrom

Fetusta intrauterin olaylar ve erken gelişim yıllarındaki faktörler obezite, prediyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklara predispozisyon yaratır. Aynı zamanda, kentleşme, sağlıksız diyet ve sedanter yaşam gelecek nesiller için riski artırmaktadır.

Yeni tanımı basit ve klinik pratikte uygulamak kolaydır. Bel ölçümü ana bileşenidir. Persentilden ziyade bel çevresi mutlak değerleri çocuk gelişimi ve etnik köken değişimi kompanse etmek için kullanılmıştır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) daha sonra hayatında tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek olan çocukların ve ergenlerin tanımlamak için yeni bir tanım başlattı.

Tanım yaş gruplarına göre ayrılmaktadır: 6 – 10 yaş arası; 10 ile 16yaş arası ve 16 yaş veya daha büyüktür. IDF metabolik sendrom 10 yaşından küçük çocuklarda teşhis gerektirmediğini, ancak abdominal obezitesi olanlarda kilo verilmesi gerektiğini göstermektedir.

10 veya daha büyük yaş çocuklar için, metabolik sendrom, abdominal obezite (bel çevresi persantil kullanarak) ve iki veya daha fazla diğer klinik özellikler (yüksek trigliserid, düşük HDL-kolesterol, yüksek kan basıncı, plazma glukoz artışı) varlığı ile teşhis edilebilir. Bunların bazılarının yanı sıra vücut büyüklüğü ve oranlarının kesin verilerin yokluğunda, yaş ve gelişim ile değiştirmesine karşın, kriterleri İDF'nin yetişkin tanımı mutlak değerlere bağlıdır. İstisna bir cut-off HDL için kullanılır olmasıdır. 16 yaşından büyük çocuklar için IDF yetişkin kriterleri kullanılabilir (90).

Tablo 1.5. Çocuk ve Adölesanda IDF Metabolik Sendrom Konsensus Tanımlaması

Yaş Grubu (yaş)	Obesite*	Trigliserid	HDL-C	Kan basıncı	Glukoz (mmol/L) veya bilinen Tip2DM
6-10	90th persentil	Metabolik sendrom tanısı konulamaz ancak metabolik sendrom, Tip2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite aile öyküsü olanlarda ek tetkikler yapılmalıdır.			
10-16 Metabolik sendrom	90th persentil veya erişkin cutt of değer daha azsa	≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dL)	<1.03 mmol/L (<40 mg/dL)	Sistolik ≥130/ diastolik ≥85 mm Hg	≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) (If ≥5,6 mmol/L [veya bilinen Tip 2 DM ] OGTT önerilir)
16+ Metabolik sendrom	Yetişkinler için olan IDF kriterlerini kullan: Santral Obesite ( bel çevresi ≥ 94cm Beyaz Erkek ve ≥ 80cm Beyaz Kadın olarak tanımlanmıştır, diğer gruplar için etnisiteye özgü veriler ile*) Ek olarak aşağıdaki dört faktörden herhangi iki faktör: • artmış trigliserid: ≥ 1.7mmol/L • azalmış HDL-kolesterol: <1.03mmol/L (<40 mg/dL) erkekte <1.29mmol/L (<50 mg/dL) kadınlarda, veya bu lipid düzensizliğine yönelik tedavi • artmış kan basıncı: sistolik KB ≥130 veya diastolik KB ≥85mm Hg, veya önceden teşhis edilmiş hipertansiyona yönelik tedavi • bozulmuş açlık kan şekeri: bozulmuş plazma glukozu ≥5,6 mmol/L (≥100 mg/dL), veya önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabet				

#### 2.5.4 . Prepubertal Yatkınlık

Prematür pubarşlı kızlar puberteden sonra fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm ve polikistik overler için risk altındadırlar (91). Bu durum düzenli sıklara kıyasla özellikle oligomenoreli prematür pubarşlı kızlar için doğrudur (92). Üstelik sonradan hiperandrojenizm ve hiperinsülinizm gelişen hastaların doğum ağırlıklarında eşlik eden bir düşüklük vardır (91).

Çocuklarda düşük doğum ağırlığı ile insülin rezistansı arasındaki ilişki erken ve geç erişkin yaşlarda yapılan çalışmaların belirttiği gibi hayat boyu kalıcı görünmektedir (93-95). Bu ilişki bu popülasyonda PKOS için bir muhtemel

mekanizma ile ilgili olabilir. Düşük doğum ağırlığı genellikle fetal adrenal hipoplazisi ve eşlik eden düşük serum DHEAS seviyesi ile birlikte olabilir(96-97). DHEAS sekresyonu aynı zamanda gonadarşdan bağımsız olup ondan bir kaç yıl önce olan adrenarşın bir markırı olarak hizmet edebilir. Çocukluk döneminde benzer ağırlığa ulaşan aralarında farklılık bulunan kardeş çiftlerde DHEAS seviyeleri normal doğum ağırlıkları ile kıyasla düşük doğum ağırlıklı kardeşte daha yüksektir (98).

Fetal büyüme adrenarşı modüle eder daha sonra artan DHEAS bu çocuklarda egzajere adrenarşı geliştirebilir. Oluşan artmış androjen havuzu PKOS un değişmiş fizyoloji siklusunu başlatabilir. Bu etki PKOS riski taşıyan adolesan kızlarda androjen üretimini arttırabilen hiperinsülinemi ve insülin rezistansı varlığı ile daha da kuvvetlendirilir (99). Ayrıca, yükselmiş insülin seviyeleri serbest testosteronun artmasına yol açan SHBG'de düşme ile birlikte. Böylece, hiperandrojenizimli postmenarşal kızlarda hiperinsülinizm görülmesi puberte sırasında geçici fizyolojik insülin rezistansı ile ilgilidir ve bu durum PKOS un oluşmasında kritik öneme sahip olabilir (100).

### **2.5.5. Fetal Yatkınlık**

İnsan gebeliğinde, maternal serum testosteron seviyeleri kız evlatlarda bu klinik sonuçları göstermemektedir (101). Bu durum maternal androjen üretimini nötralize eden metabolik plasenta aromataz kapasitesi gibi artmış SHBG seviyesine bağlı olabilir. Daha ziyade, hiperandrojenizmin inutero etkisi fetal over ve adrenal glanddan anormal steroidogenezise yol açabilir. Bu görüşü destekler şekilde, 21-hidroksilaz eksikliği olan kadınların aynı zamanda artmış ovaryan androjen üretimi ve polikistik overler gösterdikleri bildirilmiştir (102). Muhtemeldir ki fetal hayatta androjenik proglamlama seçilmiş kişileri klinik PKOS tablosuna predispozisyon yapabilir.

## 2.6. Değişmiş Fizyoloji

### 2.6.1. Hipotalamik-Pituiter Etkileşim

PKOS da, LH sekresyonu normal kadınlardakine kıyasla artmış puls frekansı ve amplitüdü, artmış 24 saatlik ortalama serum konsantrasyonları ve GnRH'a artmış cevap ile karakterizedir (103-105). PKOS'da LH sekresyonunun bir özelliği yaklaşık 1 saatlik periyodla artmış puls frekansıdır. (106-108).

PKOS'nda uygunsuz gonadotropin sekresyonuna göre GnRH frekansıya buna gonadotrop cevabı arasındaki ilişki daha kilit bir nokta olabilir. GnRH sadece LH sekresyonunu düzenlemekte aynı zamanda normal kadınlarda hipofizi duyarlı hale getirerek daha sonraki GnRH uyarılarına artmış LH hassasiyetini arttırmaktadır (109). GnRH'nın zaruri olmasının ötesinde GnRH'ya LH cevabı ve LH salınımindaki maximum artışlar muhtemelen başka faktörlere de bağlıdır.

Bu hastalıkla ilişkili olan kronik östrojen sekresyonunun pozitif feedback etkilerinin ya GnRH ya gonadotropin sensitivitesinde direkt etkiyle veya GnRH puls frekansını kolaylaştırarak indirekt yolla LH artışına neden olabileceği gösterilmiştir (97-110-111). İn vitro olarak östrojenin GnRH ya bireysel olarak gonadotropinlerin cevabını arttırdığı gösterilmiştir ki bu durum östradiol benzoat kullanan normal kadınlarda GnRH'ya LH cevabının güçlenmesiyle de uyumludur (112). PKOS'da, bazal östron ve östradiol seviyelerinin GnRH'ya LH cevapları ile korele olduğu bulunmuştur (103). Buna rağmen PKOS hastalara uzun süre östron verilmesi bazal değerlerin ötesinde LH seviyesini yükseltmede veya GnRH stimülasyonuna LH cevaplarını arttırmada başarısız kalmıştır (110). PKOS da hipotalamusta bir etkisinin olabileceği ihtimali ortalama serum östradiol seviyeleri ile GnRH puls frekansı arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon ile desteklenir.

Yeni çalışmalar PKOS'lu kadınlarda artmış androjen üretiminin LH puls frekansında önemli bir etkiye sahip olabildiğini açığa çıkardı. Daha önce, her iki PKOS'lu ve normal kadınlarda tek başında veya östrojen kombinasyonu (oral kontraseptif) ile progesteron kullanımı ortalama LH ve LH puls frekansını suprese etmiştir (113). LH salınım supresyonunun normal kadınlarda PKOS'lulardakinden daha belirgin olduğu gözlemi araştırmacılara gösterdi ki artmış LH puls frekansı PKOS'nda hipotalamik puls jeneratörünün asıl özelliğini yansıtır (113).

Ovaryan steroidlerin feedback etkisiyle düzenlenen spontan hipotalamik GnRH aktivitesi kadınlarda fizyolojik öneme sahiptir.

Pitüiter LH'nın tersine, menstrual siklusun erken fazında normal kadınlarındakinden önemli derecede düşük serum konsantrasyonları göstererek PKOS'nda FSH sekresyonu azalmıştır (103). Bu kadınlarda kronik karşılanmamış östrojen sekresyonunu bir mekanizma olarak ima edilmesine rağmen, PKOS'nda azalmış FSH için altta yatan kesin temel tespit edilememiştir (114). Östradiol benzoat ile tedavi edilen PKOS lu kadınlarda yapılan çalışmayla bu görüş desteklenmiştir (110). Serum gonadotropinin günlük ölçümde serum LH konsantrasyonunun değişmeden kalmasına rağmen sirkülasyondaki FSH da progresif bir azalma görüldü ki bu durumda LH / FSH oranında bir düşmeye yol açar. Serum FSH'daki düşme aynı zamanda hipotalamik GnRH aktivitesini yansıtabilir. Daha önce bahsedildiği gibi GnRH pulsasyonlarının artması FSHb gen ekspresyonunun azalması pahasına LHb gen ekspresyonunun artışına yol açar (115–117).

### **2.6.2. Teka Hücre Fonksiyonu**

PKOS'nun en önemli klinik belirtisi artmış androjen üretiminin sonucu olan hirsutizmdir. PKOS'nda en önemli biyoaktif serum androjenler, androstenedion ve testesteron overde üretilir, artmış DHEAS serum konsantrasyonu ise adrenal gland kaynaklıdır (118). Polikistik overler içinde fazla androjen üretiminin hakim olduğu yer hiperplastik teka hücrelerince çevrelenmiş çok sayıdaki büyük folliküllerdir. Ovaryan hiperandrojenizm teka hücrelerine etkili anormal olarak artmış pitüiter LH sekresyonu ile oluştuğunu gösteren sağlam deliller vardır (119). PKOS'nda LH sekresyonunun geniş aralığı LH ya artmış teka hücre hassasiyeti ve ko-gonadotropik growth faktörlerin varlığını içine alan diğer mekanizmaların yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Önceki bilgi polikistik overlerinden alınan teka hücrelerinin kültürde LH stimülasyonu sonrası normal overlerden alınan teka hücrelerince üretilenden anlamlı derecede daha fazla androjen ürettiğini tespit eden in vitro çalışmalarca desteklendi (31,120–121). Bu çalışmalarda PKOS'da androjen üretimi oranı kontrollerde görülenden daha fazlaydı, fakat cevabın büyüklüğü her iki grupta benzerdi ki bu

durum PKOS 'da serum 17-OH progesteron ve androstenedion konsantrasyonlarında önemli artışlar gösterdi (122). İki grup arasında testesteron cevaplarında farklılıklar bulunmaktadır. Bireysel steroid hormon cevapları örneği 17 alfa hidroksilaz ve C17 liyaz aktivitelerini regüle eden sitokrom P450c17 (CYP17) geninin artmış ekspresyonunu ortaya çıkardı.

PKOS'nda teka hücreleri tarafından anormal androjen üretiminin, bir anlamda steroidogeneziste bir doğuştan defekti işaret etmektedir.

Ovaryan androjen üretiminin direkt stimulus –cevap dinamiğinden hariç, insan teka hücreleri aynı zamanda en önemlileri insülin ve insülin like growth faktörler olan ko –gonadotropik faktörlerinin etkisine maruzdur. İnsülin, IGF–1 ve IGF–2 için reseptörler normal kadınlar ve PKOS hastaların overlerinin teka kompartmanında sınırlandırılmış olarak bulunur (123). Normal insan teka dokusu in vitro çalışmaları gösterdi ki bu growth faktörler androjen üretimini kendi kendilerine bağımsız olarak stimüle ettiği gibi LH 'ya androjen cevabını da artırır (120,124–126).

İnsülin hassaslaştırıcı ilaçlarla tedavi edilen PKOS lu kadınlarda LH 'da eşlik eden değişiklikler olmaksızın hiperinsülinemideki azalmanın serum androjenlerinde önemli düşmelerle birlikte görülmesi LH 'nın stimüle ettiği androjen sentezinde insülinin bir rolü olduğunu gösterir.

### **2.6.3. Granüloza Hücre Fonksiyonu**

PKOS'nda persistan ovulatuvar yetersizlikten sorumlu mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Değişik dejenerasyon dönemlerinde olarak görünen periferik kistik folliküller granüloza hücrelerince çevrelenir (22). Çok az ölçülebilir aromataz enzimi içeren folliküler sıvı ve granüloza hücrelerinde östradiol konsantrasyonları düşük olduğu için önceki çalışmalar follikül gelişiminin olmayışını açıklamak için aromataz aktivitesi eksikliğini ileri sürmüşlerdir (23,127-129). Bununla birlikte, takip eden in vitro çalışmalar gösterdi ki bu hücreler gerçekte steroidogenezis kapasitesi gösteren vital hücrelerdir (17,21,130).

PKOS'lu kadınlardan elde edilen kültürde granüloza hücrelerinin normal granüloza hücrelerinde gözlenen ile kıyaslanınca FSH stimülasyonundan sonra



önemli derecede daha fazla östradiol artışı gösterdikleri daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş, bu durum FSH ya cevap için bu hücrelerin doğuştan yetenekli olduklarını ortaya çıkarmıştır (130). PKOS'lu kadınlarda rekombinan insan FSH( r FSH)'nın stimülatör etkilerine cevap da östradiol üretim kapasitesi normal kadınlarınkine kıyasla artmıştır(131).

FSH ile uyarılmış östradiol üretimi için median etkili dozun karşılaştırılması normal hücrelerle gözlenenin tersine PKOS'da FSH'ya 8 kat daha fazla granüloza hücresi hassaslığı olduğunu göstermiştir(130).

Granüloza hücre fonksiyonunu etkilediği gösterilen faktörler arasında insülin ve IGF 'ler over içinde ko-gonadotropinler olarak etki ederler. PKOS granüloza hücreleri insülin ile ko-inkübe edildiği zaman FSHOO' nın stimule ettiği östradiol salgısı hafifçe artar. IGF -1' in ilavesi cevabı FSH veya tek başına IGF-1 ile görülenden fazla artar (132). Bu bulgular PKOS' da granüloza hücre fonksiyonunda insülinin rolünün minimal olduğunu veya, alternatif olarak, granüloza hücrelerinin insülin etkisine dirençli olduğunu gösterir.

İnsülin hassaslaştırıcı tedaviler ile PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığının artması ve ovülasyonun yeniden başlaması dolaylı olarak insülin direnci ile anovülasyon arasındaki ilişkiye kanıttır. Kilo veren kadınlarda düzenli menstrüel siklusların başlaması insülin duyarlılığının artması ile birlikte ve bu durum SHBG artması ile de görünmektedir(133–134).

İnsülinin FSH'ya bağlı follikül gelişmesindeki etkisinde IGF sistemi de rol alıyor olabilir. IGF–1 ve IGF–2 nin ikisi de FSH'ya granuloza cevabını artırdığı gösterilmiştir(132,135). PKOS granuloza hücrelerinin FSH ve IGF-1'e maruz kalması sonucu salgılanan östradiol her iki hormon ile ayrı ayrı inkübasyona göre belirgin fazlalık göstermektedir. IGF'lerin etkisi PKOS ve normal folliküllerin granuloza hücreleri üzerinde de gösterilen kendi reseptörleri üzerinden olmaktadır (123).

#### **2.6.4. Adrenal Fonksiyon**

PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'si adrenal glandın zona retikularisinden artmış androjen üretimine işaret eden artmış DHEAS ve 11beta-

hidroksiandrostenedion seviyelerini gösterir (136-138). PKOS kadınlarda adrenokortikotropik hormon seviyeleri normal kadınlarinkine benzer olduğu gösterilmiştir (139). Ayrıca, PKOS kadınlarda serum DHEA ve kortizolün sirkadian ritimleri normal kadınlardakinden farklı değildir (30).

PKOS'lu kadınlarda ACTH ya 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion cevapları normal insülin seviyeli kadınlarla kıyaslanınca hiperinsülinemili hastalarda daha yüksektir (140-141). İnsülinin bu kolaylaştırıcı etkisi 17,20 liyaz aktivitesinin azalmasına yol açmakta, bu durum yüksek 17-hidroksipregnanolon: DHEA ve 17-hidroksiprogesteron: androstenedion oranlarında artma ile görülmektedir.

PKOS kliniğinin devamında adrenal hiperandrojeneminin katkısının olup olmadığı kesin olarak belli değildir. Bununla birlikte PKOS patogenezinde egzajere adrenarşın tetikleyici rolünün olabilmesi hiperandrojenemisi olan adolesan kızlarda adrenal bez fonksiyonlarının daha da incelenmesini gerektirmektedir.

### **2.6.5. Polikistik Over Sendromunun Genetiği**

Etkilenmiş ikizlerde açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonu bakımından bir uygunluk gösterilmesine rağmen ikiz kız kardeşlerde yapılan çalışmalar polikistik overler için güçlü genetik veriler ortaya koymamaktadır (142-144). PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi de gösterilememştir (145-147).

v-LH geni varyasyonu, insülin reseptörü tirozin kinaz alanı (INSR) geninde C/T tek nükleotid polimorfizmi, INS VNTR ve CYP11 alfa genler, Calpain 10, IRS-1, IRS-2 ve SHBG genleri sayılabilir. PKOS'nda güçlü bir ailesel faktör gerçeği ile beraber multifaktöriyel bir patogenezin olduğu açıktır. Genelde kabul edilen görüş, PKOS'na genetik olarak predispoze bir kadında, tetikleyici bir olayın sendromun kliniğinin ortaya çıkmasına neden olduğudur. Bu tetikleyici olay, pubertede görülen artmış insülin seviyesi ve IGF -1 aktivitesi olabilir (1).

PKOS'un genetik araştırmalarında steroid hormonlar, karbohidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler arasında steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri PKOS'la ilişkisinin varlığı yönünden incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar

olmamakla beraber CYP11A ‘nın allellik varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve PKOS’un hirsutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır.(148–152). Trinükleotid tekrar sayıları ve androjen etkisi arasındaki ters ilişkinin ışığı altında androjen reseptör geni PKOS’da aday bir gen olarak durmaktadır (153). İlave olarak, SHBG allelinde ‘‘ missense mutasyon ve ‘‘ frame shift ‘‘ mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik sırasında hiperandrojenizm olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceği konusunda uyarıcıdır (19).

Yeni bir çalışmada PKOS teka hücrelerinde artmış m RNA düzeyleri ile bir grup gen gösterilmiştir. Bunlar içerisinde aldehid dehidrogenaz 6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktör GATA 6 vardır (154). Retinoik asid ve GATA 6 17 alfa hidroksilaz ekspresyonunu artırmakta, bu şekilde gen ekspresyonu ve PKOS teka hücrelerinde intrensek anomaliler ile ilişki kurmaktadır.

Son iki çalışmada kalpain 10 geninde (CAPN10) multipl DNA polimorfizminin bu yönde bir etkisi olmadığını göstermesine (155–156) rağmen sistein proteinaz, kalpain 10 proteinlerini kodlayan genlerin varyasyonları tip 2 diabete duyarlılığı etkilediği gösterilmiştir (157–158). Afrika –Amerikan ve beyaz kadınlarda 112/121 haploid kombinasyonu PKOS riskini 2 misli artırmaktadır.

## **2.7. Patofizyolojik Görüş**

PKOS’ta anormal gonadotropin sekresyonunda artmış androjen üretimi önemli bir etkiye sahip olabilir. PKOS’ta LH sekresyonunun önemli özelliği artmış LH puls frekansıdır ki bu durum fizyolojik ve pek çok farmakolojik manipülasyonda bütünlüğünü korumaktadır. Son zamanlara kadar, PKOS’ta etkin bir faktör olarak değişmiş GnRH salgısını ekarte etmek zordu, bununla birlikte hızlı LH salgısının oranı anti androjenler ile tedavi sonrası fizyolojik dozlarda östrojen ve progesteron verilmesi ile normale dönmesi steroid negatif feed-backta artmış androjen biyoaktivitesinin bir inhibitör etkisini gösterir (159). Steroid negatif feed-backin önlenmesi androjenin tek etkisi olabilir. Çünkü östradiol ve insülinin anormal sekresyonunun LH puls frekansını değiştirmedeği gösterilmiştir.

Normal teka dokusu ile kıyslanınca LH stimülasyonuna artmış teka hücre cevabını gösteren delil vardır ki bu durum bu hücrelerde bir primer defekti

göstermektedir (160, 114–115). Progesteronun 17 alfa hidroksiprogesteronu artmış dönüşümüne yol açan 17 alfa hidroksilazın rol aldığı görülmektedir (116, 161).

17 alfa hidroksilaz enzimi 17 alfa hidroksi progesteronun androstenediona dönüşümünü artıran 17, 20-liyazı da aynı zamanda kodlayan CYP17 geni tarafından kodlanır ve regüle edilir. Polikistik overlerin teka hücrelerinde 17 alfa hidroksi progesterondan androstenadiona dönüşümün miktarının az olması delta 5–17, 17 liyaz aktivitesinin düşük olduğunu gösterir (162).

Androjenlerin teka hücrelerinde artmış üretiminin etkisine rağmen SHBG üretimi aktif kullanılabilir testesteronu geniş oranda etkiler, SHBG'nin azalması önemli derecede hiperandrojenizme yol açabilir. Hiperinsülinemili aşırı kilo alan veya hiperandrojenizimli kadınlarda SHBG konsantrasyonlarında düşmeler görülmüştür.

Benzer olarak artmış DHEA ve DHEAS üretimi ile belirginleşen pubertede eksajere adrenarj anormal androjen maruziyeti ve sonunda da PKOS'na yol açar (163).

İn vitro çalışmalar insülinin normal teka hücrelerinden LH'nın indüklediği androjen üretimini artırdığını ortaya çıkarmıştır (114,164,165,166).

Granuloza hücrelerinde insülinin in vitro FSH'ya östradiol cevaplarını artırdığı gösterilmiştir. Oysa insülinin FSH'nın stimüle ettiği östradiol salgısının kolaylaştırabildiğini gösteren dolaylı in vivo deliller vardır (167–168, 169–170, 171–175, 176, 177, 178).

PKOS'ta insülin rezistansının rolü doğrudan primer olarak over seviyesindedir. Birlikte olarak insülin rezistansı aynı zamanda serum SHBG'de bir düşme yapabilir ve bu bireylerde aynı zamanda obezitenin bir sonucunu yansıtabilir.

Teka hücrelerinde androjen üretiminde artmış LH sekresyonunun etkilerinden başka, granuloza hücrelerinde LH'nın aterojenik etkisinin bir sonucu olarak PKOS'nda ovaryan folliküllerin prematür lüteinizasyonuna uğradıkları gösterilmiştir.

Tek başına bir mekanizmanın öne sürülmesi kabul edilmesi zor olmakla birlikte androjen fazlalığının hastalığın patogenezinde temel rol oynaması muhtemeldir. Bu açıklamalar PKOS fenotipine yol açan farklı durumları izah etmekte, bunlar

içerisinde androjen sekresyonunun artması yanında androjen biyoaktivitesinin artması da bulunmaktadır.

## **2.8. Uzun Süreli Etkiler**

1. Obezite (abdominal obezite)
2. Diabetes mellitus
3. Hipertansiyon
4. Endometrium karsinomu (karşılanmamış östrojene bağlı)
5. Koroner arter hastalığı ve lipit profilinde anormallikler
6. Endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı komplikasyonlar
7. Kemik kütlelerinde artış (olumlu tek sonuç)

### **2.8.1. Kanser**

PKOS'da, kronik olarak progesteron ile karşılanmamış östrojenin persistan olarak endometriumu stimülasyonu bazı kadınlarda endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma neden olabilir. Bu görüşlerin çoğu östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlardaki gözlemlere dayanır, ancak tedavi edilmeyen PKOS'lu genç kadınlarda endometrium kanserinin geliştiği bilinmektedir. Ovaryan wedge rezeksiyon geçiren PKOS'lu kadınlarda uzun süreli takipli bir çalışmada kontrollerle kıyaslandığında endometrial karsinom gelişmesi için odds ratio 5,3 bulunmuştur (confidence interval, 1.55–18,6) (179) .

PKOS ile endometrial kanserin ilişkisi bir vaka kontrol çalışmasında açıkça gösterildi ki artmış androstenedion seviyeleri premenopozal ve postmenopozal kadınlarda sırasıyla 3,6 ve 2,8 kat artmış endometrium kanser riski ile birlikte (180) . Tersine, endometrial kanserli genç kadınlarda anovulasyon ile birlikte menstrüel düzensizlikler ve PKOS tanısı hikayesi yaygındır (181).

PKOS'nda endometrial hiperplazinin histopatolojisi hiperandojenemisiz kadınlardakinden farklı değildir. PKOS'lu kadınlarda bulunan nispeten az sayıdaki endometrial kanser vakalarında lezyon genellikle iyi differansiyedir. Postmenopozal kadınlara kıyasla premenopozal kadınların endometrial dokularında östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonuna daha sık rastlanır (181).

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar genellikle risk artışı göstermemiştir. Örneğin, Mayo Kliniğinde PKOS olduğu tahmin edilen kronik anovulatuvar kadınların geriye dönük analizinde artmış risk bulunmamıştır (182).

Sonuç olarak meme kanseri ile PKOS'un ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu kesin bir pozitif ilişki göstermek için yetersizdir.

Kanser ve Steroid Hormon Çalışması bugularına dayanarak PKOS ve ovaryan kanser arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal ovaryan kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahipti (183). Yaş, parite, oral kontraseptif kullanımı, infertilite ve eğitim durumu ilave edildikten sonra PKOS hikayesi için odd ratio 2.4 (%95 confidence interval, 1.0–5.9) istatistiksel olarak önemliydi. Tersine, uzun süreli takipli çalışmalar PKOS' lu kadınlarda bir artmış ovaryan kanser riskini teyit edemedi.

### **2.8.2. Diabetes Mellitus**

PKOS' lu kadınların insülin rezistansına sahip oldukları ve diabetes mellitus riski taşıdıklarının öğrenilmesi bu hastalığın uzun süreli sağlıkta önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsülin rezistansının nispeten hafif olduğu bildirilirken kırklı yaşlarda bu hastaların %20–40 'ında glukoz intoleransı veya tip 2 diabetes mellitus gelişecektir. Tersine, tip 2 diabetli premenapozal kadınlar artmış PKOS riskine sahip görünmektedir. İki küçük, cross –sectional, kontrolsüz çalışmaya göre PKOS prevalansı %27 ile % 52 arasındadır (184–185). PKOS hikayeli postmenapozal kadınların (%13) kontrollerden (%2) önemli derecede daha yüksek tip 2 diabet oranına sahip olduğunu gösteren bir yeni çalışma ile bu veriler desteklenmiştir (186–187).

Artmış diabet ihtimali ile uyumlu olarak, PKOS'lu ve tip 2 diabet aile hikayesi olan kadınlar onların insülin rezistansı derecesine oranla glukoz yüklemesine azalmış insülin sekresyonu cevabı gösterdikleri bulundu (41). Bozuk glukoz toleransı ve diabet için riskte olanlar sadece PKOS' lu kadınlar değildir. Birinci derece akrabalarında yaygın olarak artmış insülin konsantrasyonları bildirildi (188). Son çalışmalar PKOS' lu kadınların anne ve babalarında bozuk glukoz toleransı ve diabet için kombine sıklık oranlarının sırasıyla %46 ve %58 olduğunu ve

bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde görülen oranlardan daha yüksek olduğunu gösterdi(189). İlave olarak, PKOS'lu kadınların etkilenmiş kız kardeşlerinin onların etkilenmemiş kız kardeşlerinden daha yüksek glukoz / insülin oranına oldukları gösterildi (190). Bu bulgular PKOS'lu kadınlar ve onların şimdiki aile fertlerinde glukoz metabolizmasında anormalliklere eğilimi göstermektedir.

### **2.8.3.Dislipidemi**

PKOS'lu kadınlarda lipid anormallikleri normal benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total kolesterol, LDL ve trigliserid ile karakterizedir (191). Aksine olarak, total HDL olarak ve HDL 2 serum seviyeleri PKOS' da normal kadınlarıninkinden önemli derecede düşüktür. Birçok risk faktöründen bağımsız olarak PKOS' nda bu lipid profili mevcut olabilirken lipid metabolizmasında bu faktörlerin etkisi önemli olabilir. Daha önceki çalışmalar açıkça gösterdi ki obezite bozuk glukoz toleransı ters lipid profili ile ilişkilidir. PKOS' da lipid metabolizmasında andojen fazlalığının etkisi iyi anlaşılammıştır (192). Benzer yaştaki normal kadınlara kıyasla PKOS'daki dislipidemi veriler vücut ağırlığı için düzeltildiği zaman daha az ayırteci olarak gözükür.

PKOS' da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar (193). Hepatik trigliserid lipaz etkisiyle çok düşük dansiteli lipoprotein ve orta dansiteli lipoprotein LDL kolesterole dönüşür. Bir diğer lipoprotein, lipoprotein –a da aterojeniktir ve LDL kolesterol yükseldiği zaman en bariz etkiye sahiptir. Hepatik trigliserid lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin HDL2 yi kolesterolden fakir HDL 3 e dönüştürür. LDL kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren delil mevcuttur.

### **2.8.4.Kardiyovasküler Hastalık**

Kalp hastalığına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörü bozuk glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyon olarak sıralanabilir. PKOS'lu 206 kadın ve benzer yaş ve ırktan kontrolleri karşılaştıran bir

vaka kontrol çalışmasında bu ilişkiyi destekleyen delil bulunmuştur (194). PKOS grubu normal kontrollerden anlamlı derecede yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerine sahip bulunmuştur. BMI, açlık insülin, eksojen hormonlar, oral kontraseptifler ve yaş gibi karışık değişkenleri düzeltmek için multipl regresyon analizi kullanıldığında PKOS kadınlarda lipid anormallikleri önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Androjenler aynı zamanda lipidlerdeki değişime katkıda bulunmadı. Bu bulgular PKOS'daki dislipidemide insülin ve androjenlerinkinden ayrı yolların tutulduğunu gösterir.

PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskini klinik olarak gösterebilmek için PKOS hastalar ve onların benzer kontrollerinde karotid ultrasonografisinin karşılaştırılması yapıldı (195). Kardiyovasküler hastalık ile doğrudan ilişkili intima media kalınlığı PKOS'nda kontrollere göre önemli derecede artmıştı. İlave olarak, aterosklerotik plak formasyonu PKOS grubunda iki kat daha fazla bulunmuştur.

PKOS'lu veya PKOS'nun en az bir belirtisini gösteren kadınların koroner damarlarında artmış arteriel lezyonlara sahip olduğunu gösteren retrospektif çalışmalar vardır (192,196). Kardiyak kataterizasyon geçiren premenapozal ve postmenapozal kadınlarda koroner arter hastalıklı kadınların hirsutizm, diabet ve hipertansiyona sahip olma durumu daha önce koroner arter hastalığı olanlar arasında daha fazlaydı. Bir istatistiksel risk faktör modeli kullanan bir diğer analizde PKOS'lu kadınların kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış miyokardiyal infarktüs riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (197).

786 PKOS'lu kadında uzun dönemde sağlıkla ilgili sonuçları araştıran iki çalışmada koroner kalp hastalığı artmış risk faktörü bulundu. Fakat mortalite ve morbidite benzer yaştaki kontrol grubundan farklı değildi.

PKOS ve kardiyovasküler hastalık araştırmalarında pozitif deliller:

- a) İnsülin rezistans sendromu(veya metabolik sendrom)
- b) Plazminojen aktivatör sistemin inhibisyonu
- c) Yükselmiş kan basıncı
- d) Kardiyak akım hızı olarak ele alınmıştır.



Artmış santral obezite varlığı, dislipidemi, insülin rezistansı, diabetes mellitus ve değişmiş olan androjen /östrojen oranı PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık için belirgin risk profilini oluşturur. Kardiyak flow anormallikleri PKOS'da izlenmektedir (198).

PKOS'nda kardiyovasküler risk ve hiperinsülinizmi değerlendirmek için biyolojik markırlar:

- a) Açlık hiperinsülinemisi
- b) OGTT esnasında artmış insülinemi
- c) Düşük glukoz/insülin oranı
- d) Azalmış serum HDL –kolesterol seviyesi
- e) Serum SHBG seviyesinde azalma

Vonwillebrand faktör antijeninin artması miyokart enfarktüsü ve serobrovasküler hastalık riskini oluşturur. Vonwillebrand faktör antijen ve diabetes mellitus ile serum insülin ve trigliseritlerin korelasyonu PKOS'lu kadınlarda aterosklerotik değişiklikler için bir indikatör olarak değerlendirilebilir (199). Asemptomatik PKOS'lu hastaları kardiyovasküler hastalık için takibe almak, monitörize etmek ekonomik görülmemekle birlikte diyet, egzersiz, sigara bırakımı teşvik edilmeli, serum lipidleri sıkı takip edilmelidir. Östrojen-progesteron tedavisi ve insülin sensitize edici ajanlar kullanılabilir.

### **2.8.5.Hipertansiyon**

Retrospektif bir çalışmada patolojik olarak teyit edilen PKOS öykülü kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon oranında yaklaşık 4 kat artışa sebep oldukları bildirildi (186). İlave olarak, benze yaş kontrollerle karşılaştırıldığı zaman PKOS'lu kadınlar yükselmiş kan basıncı göstermeye meyillidirler. Bununla birlikte her iki obez ve non-obez PKOS' lu kadınlarda kan basıncında artışlar ağırlık ve vücut yapısı için düzeltmeden sonra kontrollerinkinden daha fazla olarak görülmektedir (200). Sonuç olarak, PKOS'nda (özellikle obez kadınlarda insülin rezistansının varlığına rağmen hipertansiyon PKOS'nda yaygın eşlik eden bir hastalık değildir.

## 2.9. Ayırıcı Tanı

### 2.9.1. Ovaryan Hipertekozis

Hipertrikozis nadir görülen bir proliferatif bir durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış lüteinize teka hücre adacıkları vardır (201). Şiddetli hipertekozisde aşırı derecede sıkı yapılı overlere neden olan yaygın ve kesif fibroblast gelişebilir. Bu bulgular PKOS'ndakinden belirgin olarak farklıdır. İlginç olarak, hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddeti ile korele değildir (202). Serum LH seviyeleri genellikle normaldir.

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

### 2.9.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi

KAH'ı oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında 21 hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu PKOS'nu en iyi taklit edendir. Bu eksiklikte 17 alfa hidroksi progesteron seviyesi artar. 17 alfa hidroksi progesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması artmış androstenedion ve testesteron ve sonuçta hiperandrojenizme neden olur. Klinik görünümün PKOS'ndan ayırt edilemeyebileceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, familyal eğilim ve kısa boy , 21 hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır.

Otozomal resesif geçer. Morfolojik olarak overlerin PKOS'ndakine benzer olarak görüldüğü bildirilmiştir. İkinci en sık enzim eksikliği 11 beta hidroksilazdır. Bu enzimdeki eksiklik 17 alfa hidroksiprogesteron ve bu enzimin yakın prekürsörü

olan 11 deoksikortizolde artma nedeniyle hafif hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon bu hastalığı KAH'ın 21 hidrokortizol formundan ayırt eder.

### **2.9.3.Cushing Sendromu**

Cushing sendromunun klinik görünümü primer olarak adrenal tümörü veya artmış ACTH üretimi nedeniyle olan aşırı kortizol salgısı ile oluşur. Önde gelen bulgular PKOS tanısını hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstrüel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, buffalo hörgücü, hipertansiyon, adele kaybı, abdominal stria, osteoporozis gibi belirtiler primer olarak kortizol fazlalığını gösterir. Sirkülasyondaki androjen seviyeleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadyan ritmin kaybı ve deksametazona cevap olarak supresyonda yetersizlik gibi karakterize anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'ın tersine, overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez.

### **2.9.4. Androjen Üreten Tümörler**

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glandlardan gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik ortaya çıkarken neoplastik süreçler oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle virilizasyonu ortaya çıkarabilir. Ayrıca, akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddetli androjenik belirtilere rağmen bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer hiperandrojenik diğer sendromları taklit edebilir. Bazen hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısı ile birlikte olabilir (203). Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir anahtar rol oynar.

## **2.10. Değerlendirme**

### **2.10.1. Laboratuvar Değerlendirme**

Klasik olarak, klinik tablo temelinde PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testesteron, DHEASO<sub>4</sub>, 17 alfa hidrokspregesterondan ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme tavsiye edilir. Testesteron ve DHEASO<sub>4</sub> ölçümlerinin asıl nedeni sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testesteron için 200 ng/dl ve DHEAS için 700 ng/dl den yüksek

değerler tümörü düşündürür. Konsantrasyonlar tümör için olan bu eşik değerleri aşınca lezyonun lokalizasyonu ortaya çıkarmak için ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi çalışmaları yapılır.

Bazen yüksek androjen seviyeleri aşikar bir lezyonla birlikte olmayabilir. Fakat daha çok bilateral kistik olmayan ovaryan büyümeye eşlik eder. Semptomların tecridi başlaması ile birlikteyse bu görünüm hipertekozis tanısını düşündürür.

17 alfa hidroksiprogesteron tayini 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH aranması için yararlı bir testtir. Bazal 17 alfa hidroksiprogesteron 3 ng/ ml lik eşik konsantrasyonu maksimal fiyat yarar sağlamak için belirlenmiştir (204). Anovulatuvar kadınlarda random olarak veya düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda folliküler fazda bulunan 3 ng/ ml den düşük değerler tanıyı ekarte eder. 3 ng/ml den yüksek değerler ACTH testiyle daha ileri değerlendirme gerektirir. Gece açlığı takiben, 250 mikrogram sentetik ACTH intravenöz injekte edilir. Bir saat sonra, serum 17 alfa hidroksiprogesteron ölçülür. 10 ng/ ml üzerinde bir artış enzim defektinin göstergesidir.

Cushing sendromlu kadınlar aynı zamanda PKOS ile klinik görünüm sunabilirler. Optimal tarama testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol değeridir. Normal değer 100 mikrogramdan düşüktür. Anormal cevaplar artmış kortizol üretiminin mekanizma ve lokalizasyonunu tayin için daha ileri testler gerektirir. Bu testler, yüksek doz deksametazon supresyon testleri, adrenal hiperplazi, cushing hastalığı, adrenal adenoma veya ektopik ACTH üretimini tayin etmek için görüntüleme çalışmalarıdır. Anovulasyona bağlı oligomenore tetkikin bir parçası olarak prolaktin ve troit stimulan hormonun ölçümü arz edebilir. PKOS' nda serum prolaktin de yükselmeler muhtemelen kronik östrojene maruziyet sonucu laktotrop stimülasyonla ilgili olarak %20 ve %40 arasında bildirilmiştir (205). Prolaktinoma ve PKOS'nun birlikte bulunuşu nadirdir.

Serum gonadotropin ve serbest testesteron ölçümü yoruma göre değişir. Serum LH ve FSH ölçümü pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, bu glukoproteinlerin serum seviyelerinin ölçümü gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkısı olmaz. Artmış pituiter LH sekresyonu serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez, yaklaşık hastaların üçte biri de normal aralıklarda LH

seviyelerine sahiptir. Endojen LH seviyesinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ki, bu durum da PKOS' lu obez kadınlarda normal LH seviyesinin nadir olmadığını gösterir (101-102). Benzer olarak LH/FSH oranı tahminen tanıda daha az katkı sağlar. PKOS'lu olguların %40'ına varanında bu oran normaldir (206,207). Artmış LH seviyesi hiperandrojenizimli adolesanların %40–60'ında mevcuttur (208). Bunun yanında primer veya uzamış sekonder amenore ve artmış androjene bağlı hafif de olsa bulguları olan olgularda, prematür ovaryan yetmezliğinin ekarte edilmesi için FSH düzeyine bakılmalıdır. Yine de ek olarak hiperprolaktinemi ve hipotroidinin ekarte edilmesi için prolaktin ve TSH çalışılmalıdır. Serbest testesteronun ölçümü de PKOS tanısında önemli katkı sağlamaz. Daha ziyade, bu hirsutizm tedavisinin etkinliğini tayinde kullanılabilir.

Açlık glukoz seviyesi glukoz intoleransı veya diabeti ayırt etmede kullanılabilir ve yükselmiş açlık insülin seviyesi insülin rezistansını gösterir. Özellikle eğer glukoz ölçümleri insülin seviyeleri ile birlikte yapılırsa oral glukoz tolerans testi aynı zamanda değerli bilgi sağlar. İnsülin için güvenilir bir ölçüm gereklidir. PKOS tanısında insülin direncinin tespit edilip edilmediğinin yeri yoktur. Açlık glukoz /insülin oranınının 4,5 den az olması, PKOS' lu erişkinlerde insülin rezistansının göstergesi olarak gösterilmiştir (209). Bu oran adolesanlarda 7'nin altı ise insülin direncini düşündürür (210) .

Adolesan olgularda lipid profillerinin monitozasyonu hastanın tıbbi ve aile öyküsüne dayandırılmalıdır. Prematür pubarşlı kızlarda artmış trigliserid seviyeleri vardır ve yakın takipten fayda görebilirler(211) .Obez PKOS'lu adolesanlarda lipid anormalliklerinin bulunması daha olası olup, bu olgularda bazal lipid profiline bakılabilir (212).

### **2.10.2. Görüntüleme Yöntemleri**

PKOS olmayan adolesanların %10-48'i polikistik görünümde overlere sahiptir. Ancak, tek başına polikistik over görünümüne sahip olmak hiperandrojenizm ve menstruel düzensizlik ile ilişkili olabilir. Regüler menstrüel siklusu olan adolesanların %9'unda polikistik over izlenirken, irregüler menstrüel siklusa sahip olan adolesanların %28'inde polikistik over görünümü izlenmiştir (213).

Ultrasonografik görüntüleme PKOS'lu kadınların overlerinde bilateral büyüme, sayıca artmış periferik kistler ve artmış santral stroma mevcuttur. Polikistik overlerin ultrasonografik belirtisi anovulasyonlu ve hiperandrojenemili kadınlarda teşhisi teyit eder. Aslında PKOS olgularının çoğu sadece klinik semptomlarla tanınabilir.

Fakat adolesanda USG'nin yeri konusunda tartışma mevcuttur. PKO görünümü, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü ' konferansında tanınan kriterler içine konmamıştır (214). Bununla beraber muayene yetersiz veya ovarian tümör şüphesi varsa USG ile değerlendirme yapılması yarar sağlar (215,216). 2003'de Rotterdam toplantısı sonrası ise PKOS tanısında üç kriterden (oligo veya anovulasyon, klinik ve /veya biyokimyasal hipernadrogenizm, polikistik over görünümü ) 2'sinin mevcudiyetinin gerekliliği ve USG'de tanı kriteri olarak da 2-9 mm 'lik 12 ve üzerinde follikül sayısı ve/ veya 10 cm <sup>3</sup>'den büyük over völümü mevcudiyeti konsensusuna varılmıştır (217). Yine de yakın zamanda, ne polikistik ovarian morfolojisinin ne de hacminin, insülin sensitivite indeksi, açlık ve 2. saat glikoz düzeyleri ve serum androjen seviyeleri ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (218).

### 2.11. Omentin -1

Tüm dünya obezite sıklığının ve eşlik eden metabolik sendrom sıklığının epidemik olarak artıyor olması, bir metabolik ve endokrin organ olan yağ dokusuna olan ilgiyi arttırmıştır.

Yağ hücresi ve dokusu; pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak görev yapar. Yağ hücrelerine hormonlar ve sitokinler aracılığı ile endokrin, parakrin ve otokrin sinyaller gelir. Yağ hücresi membranında ve sitoplazmasında çeşitli hormon ve sitokinlere ait reseptörler bulunur. Özellikle beyaz yağ dokusu geniş ölçüde protein sinyallerini ve adipokin adı verilen apelin, resistin, adiponektin, ghrelin, leptin, visfatin, omentin gibi faktörleri salgılayan en önemli endokrin ve sekretuar organdan biridir. Bütün bu adipokinler inflamasyon, inflamatuvar yanıt ve insülin direnci, metabolik sendrom gibi bazı metabolik ve otoimmün hastalıklarla bağlantılıdır. Günümüzde leptin, resistin ve adiponektin gibi adipositokinler tip 2 diyabet, lipid metabolizması, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar hastalıklarda geleceğin potansiyel ilaç hedefleri olarak araştırılmaktadır.

Santral obezite periferik obeziteye oranla, insülin rezistansı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile daha yakından ilişkilidir. Visseral dokuda yağ birikimi, karaciğer ve kas dokusunda trigliserid birikimine yol açmaktadır. Bu durum ise insülin rezistansı ile sonuçlanmaktadır. Fakat altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. 2003 yılında omentin adlı yeni bir cDNA (AY 549722) tanımlanmış olup insan omental adipoz dokuda spesifik olarak eksprese edildiği rapor edilmiştir.

Santral ve periferik obezite arasındaki farklılığın moleküler temelini ortaya koymak amacı ile insan omental yağ dokusundan 10.437 adet dögüsel DNA sekansı ekleri incelenmiş ve yeni bir visseral yağ dokusu kaynaklı, depo özellikli adipokin izole edilmiş olup, bu yeni adipokine omentin adı verilmiştir. Dögüsel DNA havuzunda omentin geni; perilin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın olarak bulunmaktadır. Protein sekans analizleri omentin mRNA'sının 313 aminoasitlik bir proteini kodladığını göstermiştir. Bu aminoasid yapı sekretuar sinyal sekansı ve fibrinojen ile ilişkili bir parçadan oluşmaktadır. Northern analizine göre omentin mRNA'sının insan ve Rhesus türü maymunlarda subkutan yağ dokusuna göre visseral yağ dokusunda daha fazla miktar da üretildiği tespit edilmiştir. Kantitatif eş zamanlı PCR tetkiki ile omental yağ dokusundan izole edilen örneklerde omentinin stromal vasküler hücrelerde üretildiği, yağ hücrelerinde üretilmediği, ayrıca subkutan yağ dokusunda 150 kez daha az miktarda üretilmiş olduğu tespit edilmiştir. Omentin, omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle eden yeni bir adipokindir. Obezite yağ dokusunun vücutta dağılımı ile ilgili bir heterojen durumdur. Visseral (santral) obezitede yağ, omental dokuda ve mezenterik yağ depolarında birikirken, periferik obezitede bu birikim subkutan dokuda olmaktadır. Bir çok epidemiyolojik çalışma visseral obezitenin, insülin rezistansı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi gibi obezite ile ilgili komorbiditeler açısından periferik obeziteden daha fazla risk taşıdığını göstermektedir. Fakat altta yatan temel fizyopatolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, visseral yağ dokusunun farklı biyolojik özellikleri nedeniyle santral obezitede bu risk artışının olduğu tahmin edilmektedir. Örneğin artmış kortizol miktarı, tercihi olarak visseral yağ dokusunun büyümesine neden olmakta,

ayrıca HIV ile enfekte kişilerin proteaz inhibitörleri ile tedavi edilmesinde subkutan yağ doku kaybına, visseral yağ akümü lasyonuna neden olmaktadır. İn vitro çalışmalarda abdominal visseral yağ dokusunun, insülinin antilipolitik etkisi ne relatif olarak dirençli ve katekolaminlerin lipolitik etkilerinin stümlasyonuna, daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Moleküler düzeyde visseral yağ dokusunun subkutan yağ dokusuna göre yüksek düzeylerde IL-8,9 plazminojen aktivatör inhibitör-1,10 anjiotensinojen 11 moleküllerini sekrete ettiği bilinmektedir. Her iki yağ dokusunun moleküler ve biyolojik özellikleri incelendiğinde bir çok soru yanıtız kalmaktadır. Örneğin obezitede sistemik insülin rezistansı mevcut olduğu halde neden visseral adipoz dokuda, yağ birikimi devam etmektedir. Daha kapsamlı olarak sorgulandığında her iki yağ dokusunun değişik hormonlara ve sitokinlere değişik yanıt vermesindeki moleküler temel nedir? Buldukları yağ dokusuna göre farklı etkiler (depo bağımlı etki) gösteren ve bir bütün olarak düşünüldüğünde metabolik sendrom olarak adlandırılan tabloyu oluşturan başka depo spesifik moleküller var mıdır? Eksprese edilen DNA sekanslarının analizleri, yeni genleri tanımlamada ve belirli bir dokudaki global gen ekspresyonunu tespit etmede güçlü bir yöntemdir. Yağ dokusunda 1999 yılından bu yana yapılmakta olan gen analiz sonuçlarının yetersiz kaldığının anlaşılması ile beraber bu konuda yeni bir çalışma başlatılarak insan omental yağ dokusundaki döngüsel DNA havuzu global gen ekspresyonunu inceleyip dikkate değer yeni bir gen sekansı tespit edilmesi amaçlanmıştır.

10.437 adet döngüsel DNA sekansı ekleri incelemesinin biyoinformatik analizi neticesinde yeni bir visseral yağ dokusu kaynaklı, adipokin izole edilmiş olup, bu yeni adipokine omentin adı verilmiştir. Bu bağlamda omentinin insan serumunda da tespit edilebilen depo spesifik sekretuar bir protein olduğu, biyolojik olarak insülin etkisini kuvvetlendirebildiği tespit edilmiştir. Bu veri omentinin insan enerji metabolizmasında yer alan ve vücut yağ dağılımını etkileyen bir moleköl olabileceğini işaret etmektedir.

Omentinin identifikasyonu: Özellikle ve sıklıkla eksprese edilmekte olan genleri tespit etmek amacı ile insan omental yağ dokusundan elde edilmiş olan halkasal DNA parçaları PCR metodu ile bakteriel DNA'ların 5'ucu ile muamele edilip çoğaltılarak DNA pilakaları oluşturulmuştur. 15.300 adet DNA sekansı bakteri



kolonilerindeki DNA ların 5' uçları ile PCR yöntemi ile işleme konularak, 10.437 adet analiz edilebilir. DNA sekansları elde edilmiştir. Bir küme eksprese DNA sekansının yaygınlığı ve daha önce elde edilmiş olanlardan farklılığı göze çarpmıştır. Bu gen kümesi 39 eksprese DNA sekansı içermektedir. Diğer omental dokuda yaygın olan genler ve bu genlerin ürünleri ile karşılaştırıldığında; örneğin perilin (12 eksprese DNA sekansı), adiponektin (7 eksprese DNA sekansı), leptin (1 eksprese DNA sekansı), daha fazla eksprese DNA sekansı içerdiği görülmektedir. Ayrıca bu yeni molekül herhangi bir gen ailesi ile sekans homolojisi göstermemektedir. Öncelikle bu yeni molekül yağ dokusunun EST 2'si (Fat EST 2), FEST2 olarak adlandırılmış, daha sonra ismi omentin olarak değiştirilmiştir. Omentin toplam 313 aminoasitten oluşan bir proteindir. Peptidin aminoterminal kısmı yüksek oranda hidrofobik olup, bu uçtan itibaren 17 ve 18'nci aminoasitlerin arasındaki bölünme neticesi 296 aminoasitlik asid sekresyon fonksiyonu olan bölüm elde edilmektedir. Bu 296 aminoasitlik yapının moleküler ağırlığı 33 kDa'dır. Proteinin aminoterminal kısmı beta ve gama zincir yapılı fibrinojen, PGAR (Peroksizom Proliferator Akti ve Reseptör Gama anjiopoetin- related) ve tenazin14 gibi globuler yapıdaki proteinlere benzemektedir. Omentin molekülünün fonksiyonel karakterizasyonu ile ilgili olarak bir çok müellif tarafından intelektin,<sup>15</sup> endotelyal lektin HL-1,<sup>16</sup> intestinal laktoferrin reseptör<sup>17</sup> gibi omentine benzer yapıdaki moleküllerin aynı gen tarafından kodlanan ortak protein sekanslarının mevcut olduğu bildirilmiştir. Bir çok dokunun Northern analizi, omentinin en fazla miktarda insan omentum yağ dokusunda üretildiğini, daha az oranda da bağırsakta, akciğerde ve kalpte üretildiğini göstermiştir. Böbrekte ve kas dokusunda ise üretimi en az orandadır. Bu durumun tersine leptin daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, subkutan yağ dokusunda omental yağ dokusuna oranla daha az oranda üretilmektedir. 11 adet Rhesus türü maymunla yapılan bir çalışmada, maymunların tümünde omentinin omental yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla miktarda üretildiği tespit edilmiştir. Adipoz dokuda bulunan stromal vasküler hücreler tarafından omentin üretimi gerçekleşmektedir. Bu durumu tespit etmek amacı ile omentum ve subkutan depo doku hücreleri adipositlere ve stromal vasküler hücrelere ayrıştırılmış, qRT-PCR tekniği kullanılmıştır. Omentin mRNA' sının 150-350 kez fazla miktarda,

adipositlerde bulunan stromal vasküler hücrelerde üretildiği gözlenmiştir. Ayrıca omentin ekspresyonu, stromal vasküler hücrelerde diğer tüm dokulardan daha fazla oranda tespit edilmiştir. Bu çalışmada omentinin sekrete edilen bir protein olup olmadığını tespit etmek amacı ile molekülün karboksiterminal ucu memeli HEK-293T hücrelerinde işaretlenmiş, omentin-F adı verilen moleküller oluşturulmuş, bunlar 48 saat boyunca mediumda bekletilerek immüno blotting yöntemi ile analiz edilmiştir. Omental dokuya ait vasatlarda, subkutan doku ile kıyaslandığında, immüno blot analizi değerlendirmesine göre band saptanmış olup subkutan dokuda benzer durum gözlenmemiştir. Dolayısı ile omentinin sekrete edilebilen bir molekül olduğu anlaşılmaktadır. Omentinin serum da tespit edilip edilemeyeceğini saptamak için, 3 bireyden serum alınmış, omentine ait antikorlar ile immüno presipitasyon yöntemi kullanılarak Western analizi incelemesi yapılmıştır. Kontrol serumları ile karşılaştırıldığında başlangıçta inceleme ye alınan bireylerin immüno presipitasyon analizi ile dar bir şerit oluşturduğu ve bu durumun serumda omentin varlığı ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. İlginç olarak incelemeye alınan 3 bireyin de bant yoğunluklarının farklı olduğu ve bu durumun da farklı konsantrasyonlarda omentin varlığına işaret ettiği düşünülmüştür. Omentin, insan adiposit hücrelerinde insülin ile stimüle edilmiş glukoz uptake'ini ve Akt fosforilasyonunu arttırmaktadır. Omentin molekülünün fonksiyonel özelliklerini tespit etmek amacı ile insan HEK-293T hücrelerinde rekombinant omentin üretimi yapılmış ve kromatografik yöntemle molekül izole edilmiştir. Yang ve ark. 2006 yılında omentinin, adipositlerdeki insülin aracılı glukoz uptake'ini artırdığını göstermişlerdir. Dahası, omentinin predominant olarak subkutan değil, visseral adipoz dokuda eksprese edildiğini bulmuşlardır; ancak, adipoz dokudaki stromal hücreler omentinin temel kaynağını teşkil eder. Omentin insan serumunda Western Blot veya ELISA yöntemiyle tespit edilir. Omentin 1'in plazmada sirküle major izoform olduğu gösterilmiş. Rekombinant omentinin in vitro eklenmesi bazali etkilememiş, ancak insülinle-stimüle glukoz alımını hem subkutan, hem de omental insan adipozitlerinde yaklaşık olarak % 50 düzeyinde arttırmıştır. Omentin, insülin varlığında ve yokluğunda Akt fosforilasyonunu arttırmaktadır. Netice olarak omentin, omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle edebilen yeni bir adipokindir. Bazal

seviye ile karşılaştırıldığında insülin ile adiposit içerisine glukoz girişi yaklaşık %47 oranında artış göstermiş iken, bu oran ortama omentin eklendiğinde %105'in üzerine çıkmaktadır. Omentinin insan obezitesi ve insülin rezistansı ile ilişkili olup olmadığı merak konusudur. Omental dokuda omentin lokal olarak fazlaca üretildiğinde muhtemelen sistemik dolaşıma geçerek subkutan dokuya ve diğer omentin üretimi olamayan dokulara ulaşmakta ve belki de böylelikle tüm vücutta obezite ve ilişkili komplikasyonlar gözlemlenmektedir. Obezitede omentin seviyelerinin nasıl değişim gösterdiği bilinmemektedir. Obezitede diğer adipokinlerden leptin seviyesinin artış gösterdiği, adiponektin seviyesinin azaldığı bilinmektedir. Visseral yağ dokusunda yakın zamanda tanımlanmış bir adipokin olan visfatin ile omentin karşılaştırıldığında; her iki adipokin de glukoz metabolizması ile ilgili olarak insülin etkisini module ettikleri, ancak omentinin visfatinden farklı olarak yalnızca insülin ile uyarılmış glukoz uptake'ini etkilerken, bazal glukoz transportuna bir etkisinin olmadığı bilinmektedir. Ayrıca birçok çalışma sonucuna göre visfatinin üretim yeri (subkutan ve visseral yağ dokusunda) omentin de olduğu gibi farklılık göstermemektedir. Yağ dokusunda omentin ekspresyonu, stromal vasküler hücrelerde olmakta iken, visfatinin üretim ve salınım yeri bilinmemektedir. Omentin bugüne kadar bulunmuş olan adipokinler içerisinde depo spesifik özelliği olan ilk adipokindir. Depo spesifik etkinin lokal hormonlara, adipokinlere, büyüme faktörlerine bağlı olabileceği bilinmektedir. Bu faktörlerin tespiti için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Omentin ile ilgili bir diğer ilgi çekici nokta, omentin gen bölgesinin 1q22-q23 de yer aldığıdır. Bu bölgenin aynı zamanda bir çok popülasyon da genetik olarak tip 2 diyabet ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Dolayısı ile omentin gen bölgesinin tespiti ile bu bireylerde, tip 2 diyabete pozisyonel bir yatkınlık olabileceği düşünülebilir. İnsan obezitesi, insülin rezistansı ve omentin arasındaki ilişki cevaplanması gereken önemli bir sorudur. Obezitede omentin düzeylerinde ne gibi değişiklikler olduğu henüz bilinmemektedir. Omentinin biyolojik etkilerinin ileri analizi, ayrıca obez, obeziteye bağlı komorbiditeleri bulunan bireylerde ve non-obez bireylerde, omental dokuda ve dolaşımda omentin seviyesi ölçümü, hastalıkların patogenetik temellerini aydınlayabilecektir. Gelecekte yapılacak bu araştırmalar obezite ile ilgili komorbiditelerin patogeneğinde omentinin

rolüne ışık tutarken aynı zamanda omental ve subkutan doku arasındaki moleküler farklılıkları da ortaya koyabilecektir.

Omentin / intelektin başlangıçta intestinal panet hücrelerinde tanımlanmıştır. Omentin bakteri hücre duvarının karbonhidrat bileşeni galaktofuranoz ile ilişkilidir. *Escherichia coli* gibi patojenik bakterilerde defansif mekanizmalara sahiptir (Komiya et al. 1998). İlâveten, homolog omentin/intelektin (omentin 2) %83 aminoiasid ortaklığı gösterir. Omentin 1 çalışmalarda en çok bakılan ve dolaşımdaki omentinin çoğunluğunu oluşturur ( De Souza Batista et al. 2007). Omentin kalpte, overde ve plasentada eksprese edilir (Schäffler et al.2005, Yang et al. 2006). İn vitro deneylerde omentin insülin ile sitümüle glukoz alımını insan adipositlerinde artırdığı gösterilmiş ve Akt sinyalinin tetiklemiş (Yang et al. 2006). Akt serin / treonin protein kinazdır ve glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi çoklu sellüler fonksiyonlarda önemli rol oynar. Ayrıca, yüksek omentin seviyeleri umbilikal kordda yüksek bulunmuş. İnsülin fetal adiposit ve kasdan fetal gelişim için gerekli olan glukoz alımını artırır. Böylece, omentin insülin sensitize hareketi ile fetal büyümeyi artırabilir (Briana et al. 2011).

Tablo 1.7 (Kaynak 219'den alınmıştır.)

<p><b>Omentin</b></p> <p><b>İmmün sistem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intestinal Panet hücrelerinde eksprese edilir. Escherichia coli gibi patojenik bakterilerde defansif mekanizmalara sahiptir (Komiya et al. 1998).</li> </ul> <p><b>İnflamasyon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• crohn hastalığı, romatoid artrit gibi proinflamatuvar durumlarda azalır. (Schäffler et al. 2005), (Senolt et al. 2010), obezitede (De Souza Batista et al. 2007), glukoz intoleransında (Cai et al. 2009), PKOS (Tan et al. 2008a), ve diabette azalır (Tan et al. 2008b; Pan et al. 2010).</li> <li>• insan endotel hücrelerinde CRP ve TNF alfa aracılı NF-B aktivasyonunu indükler (Tan et al. 2010).</li> <li>• PKOS'lu insülin direnci olan kilolu kadınlarda metformin tedavisi sonrası dolaşımdaki omentin seviye değişikliklerini CRP değişiklikleri predikte eder (Tan et al. 2010).</li> </ul> <p><b>Metabolik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adipositlerden insülin ile sitümüle glukoz alımını artırır (Yang et al. 2006).</li> <li>• obezitede, (De Souza Batista et al. 2007), glukoz intoleransında (Cai et al. 2009), PKOS (Tan et al. 2008a), ve diabette azalır (Tan et al. 2008b; Pan et al. 2010).</li> <li>• hipokalorik kilo verilmesi, egzersiz ve metformin tedavisi sonrası seviyesi artar. (Moreno-Navarrete et al. 2010), (Saremi et al. 2010), (Tan et al. 2010).</li> </ul> <p><b>Vasküler sistem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atherogenezisde rolü var, epikardiyal adipoz dokudan ekspres edilir (Fain et al. 2008).</li> <li>• hipertansiyonda rolü var, izole kan damarlarında vazodilatasyona neden olur (Yamawaki et al. 2010).</li> <li>• VEGF ve CRP'nin indüklediği endotel hücre anjiogenezi ve migrasyonunu invitro azaltır (Tan et al. 2010).</li> <li>• insan endotel hücrelerinde insan serumunun indüklediği Akt aktivasyonunu azaltır (Tan et al. 2010).</li> </ul> <p><b>Karaciğer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında artar ve hepatosit şişmesinde bağımsız prediktördür (Yılmaz et al. 2010).</li> </ul> <p><b>Reproduksiyon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fetüste yüksek omentin seviyeleri insülin duyarlılaştırıcı etkisi ile büyümeyi artırır (Briana et al. 2010).</li> </ul>
---

Omentin 1 galaktofuranoz rezidülerine afinitesi olan yeni bir kalsiyum bağımlı lektindir (220). Omentin 1'in biyolojik fonksiyonu patojenleri ve bakteriyel bileşenleri spesifik tanımadır. Paraziter infeksiyonlara doğal bağışıklık cevabında önemli role sahiptir (221).

Glukoz ve insülin ile down-regülasyonu sağlanabilen omentinin PKOS'lu obez kadınlarda kan seviyesi azalmıştır.

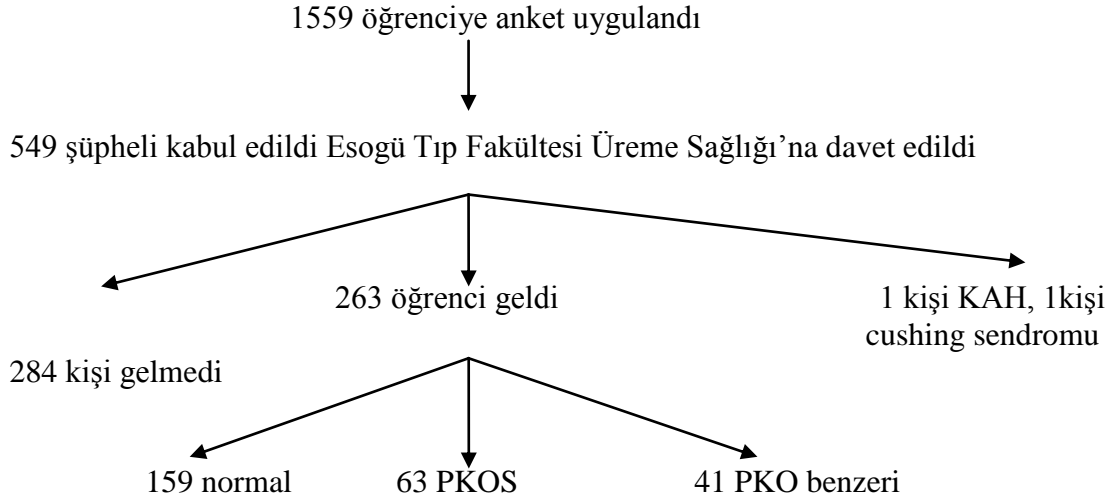
Gebelikte ve gebelik ilişkili hastalıklarda omentine ait bilgi yoktur. Crohn hastalığında ekspresyonu artar. Omentin insülin sinyal transdüksiyon ve 3T3-L1 tipi adipositlerden insülin ile stimule glukoz alımı ile koreledir. Ek olarak, omentin sekresyonu deksametazon ve tiazolidinedion ile pozitif regüledir.

Omentin insülin duyarlılığının devam ettirilmesinde pozitif role sahip olabilir. Obezite ilişkili insülin rezistansında azalmış olabilir (222). Sonuç itibariyle;

- a) Omentin seviyeleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuş.
- b) Omentin seviyeleri zayıf kadınlarda obez kadınlara göre daha yüksek bulunmuş.
- c) Omentin seviyeleri BMI ile negatif koreledir.
- d) Omentin seviyeleri HOMA –IR ile negatif koreledir.
- e) Omentin seviyeleri trigliserid seviyeleri ile negatif koreledir.
- f) Omentin seviyeleri total kolesterol seviyeleri ile negatif koreledir.
- g) Omentin seviyeleri LDL seviyeleri ile negatif koreledir.
- h) Omentin seviyeleri HDL seviyeleri ile pozitif koreledir.
- i) Omentin I seviyeleri açlık insülin seviyesi ile negatif koreledir.
- j) Omentin seviyeleri açlık glukoz seviyeleri ile negatif koreledir.
- k) Omentin seviyeleri kan basıncı ile negatif koreledir (223). Bu yüzden omentin seviyeleri metabolik sonuçlar ve obezite ilişkili ko-morbiditede prediktif olabilir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni



Çalışma Eylül 2011 – Kasım 2012 aylarında Eskişehir ilinde seçilen iki lisede gerçekleştirilen kesitsel tipte bir araştırmadır.

Çalışmamıza Eylül 2011 – Kasım 2012 aylarında Eskişehir ilindeki Gazi Yakup Satar Kız Teknik ve Odunpazarı Gazi Kız Meslek Lisesleri'nde öğrenim gören postmenarşyal 15–19 yaş arası genç kızların klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak polikistik over sendromu tanısı konulan 63, 41 PKO benzeri, 159 kişi normal kontrol grubu olan hasta dâhil edildi. Tüm olgular PKOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi. Araştırmaya başlamadan önce literatüre dayalı olarak standart bir anket formu hazırlandı (EK1). Bu anket formu sosyodemografik özelliklere ilave olarak PKOS'la ilişkili olabilecek faktörlerin sorgulandığı bölümlerden oluşmaktaydı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 16 Kasım 2011 gün ve 01 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (proje no: 201211008) tarafından desteklendi. Çalışma için Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğü'nün izni ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nün izni ile Gazi Yakup Satar Kız Teknik ve Odunpazarı Gazi Kız Meslek Lisesi'nde öğrenim gören öğrencilere yazılı soru formları dağıtıldı.

Formda Sosyodemografik özellikler olarak tüm bireylere yaş, sınıf, anne öğrenim durumu, baba öğrenim durumu, anne mesleği, baba mesleği, kardeş sayısı, aile tipi,

aile gelir düzeyi, kaçınıcı çocuk oldukları ve sosyal güvence durumu tüm bireylere soruldu.

Formda toplam 47 adet soru yer alıyordu. Tüm populasyonun sosyodemografik karakteristikleri belirlendi. Daha sonra iki okula da yakın zamanlarda gidilerek rehberlik öğretmenlerinin danışmalığında öğrencilere ve ailelerine PKOS ile ilgili bilgilendirme ve eğitim semineri düzenlendi. Formu tam olarak dolduran 549 olgu, verdikleri telefon numaralarından aranarak klinik ve laboratuvar araştırma yapılması için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine çağırıldı. Bu kişilerden 152 tanesinin ailesi çalışmaya katılmayı kabul etmediği için, 68 tanesi yanlış adres bilgisi verdiği için, 64 kişi de çalışmaya katılmayı kabul etmesine rağmen randevu verilen günde hastaneye gelmediği için çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Çalışmamıza katılan tüm hastalardan ve ailerinden çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahlil ve işlemler hakkında bilgi verildi. Etik kurul onayı anlatıldı. Yazılı olarak kendisi ve/veya aile bireyi tarafından çalışmaya katılım onayı veren hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya başlamadan önce muayene, tetkik verilerinin kaydedileceği formlar hazırlandı.

PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı. PKOS tanısı, Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu  $>35$  gün veya yılda 8 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm  $FG >8$  [Şekil 2,1] veya normalin üzerinde serum testesteron düzeyi) ve USG'de polikistik over görüntüsü (inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2–8 mm boyutlarında 12'nin üzerinde follikül sayısı) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu ( 224).





ciltte kahverengi renk değişiklikleri (akantozis nigrikans), saçta kepek varlığı, karında stria varlığı, ince deri, çabuk berelenme öyküsü, galaktore varlığı değerlendirildi ve arteriel kan basıncı ölçüldü.

Rotterdam kriterlerine göre; muayene (sistemik muayene, FG skoru, abdominal USG) ve anamnez ile PKOS tanısı konan olgularda ve sadece oligo-anovulasyon veya ultrasonografik PKOS bulgusu olanlarda, PKO benzeri olgularına ve tüm kontrol grubuna siklustan bağımsız hormon ( FSH, LH, E<sub>2</sub>, TSH, total ve serbest testesteron, sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, DHEA-SO<sub>4</sub>, 17-OH-progesteron, açlık insülin, açlık glukoz, HDL, LDL, APO A1, APO B, lipoprotein A, trigliserid, total kolesterol, prolaktin, SHBG, ACTH) profili incelendi. ELİSA ile -20°C'de dondurulmuş serum örneklerinden omentin 1 seviyesi ölçüldü.

Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah 08.00–09.00 saatleri arasında ön kol venlerinden alınan kan 4 adet jelli kuru tüpe üçer mililitre tüpe aktarıldı. Omentin -1 dışındaki parametreler kanın alındığı gün çalışıldı. Omentin -1 düzeylerine bakmak için serum örnekleri 2230 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra -20 santigrad derecede saklandı.

Ayrıca USG'de PKO görüntüsü olan fakat klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan 41 hasta PKO benzeri grubuna dahil edildi. PKOS tanısı almayan 159 hasta kontrol grubu olarak alındı. PKOS olguları için yapılan tüm muayene ve tetkikler kontrol grubu ve PKO benzeri olguları için de yapıldı. Böylece 3 grup oluşturuldu:

Grup I: PKOS,

Grup II: PKO benzeri

Grup III: Normal kontrol grubu şeklinde belirlendi.

Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi tespit edilen hastalar ile son 6 ay içinde hormonal ilaçlar, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı adrenal hiperplazi tanısını elemek için 17-OH progesteron bakıldı. 2 ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi. Çalışma planlanırken geç baslangıçlı konjenital adrenal hiperplazi şüphesi (17-OH Progesteron >2 ng/ml) olanlar ve Cushing sendromu şüphesi (DHEAS >

7µg/ml) olan hastalar hastanemiz Pediatrik Endokrinoloji Bölümü'ne yönlendirilerek stimülasyon testleri ile araştırıldı. 48 hastanın 17-OH progesteron değeri siklustan bağımsız olarak yüksek çıktı. Adrenal bez ve overden kaynaklanan androjen salgılayan tümörleri elemek için DHEAS ve testesteron düzeyine bakıldı. Çalışma planlanırken testesteronun >300 ng/dl, DHEAS 'ın > 800 mikrogram/dl olan olgularda ileri araştırma yapılmasına karar verildi. Ancak belirlenen düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı. Kontrol grubu ise klinik olarak normal, normoovulatuvar hastalardı ve vücut ağırlığı dahil hiçbir kriter kullanılmadan seçildiler. Ayrıntılı anamnezleri takiben olguların arteryel kan basınçları havalı manometre kullanılarak aynı araştırmacı tarafından ölçüldü. Sistolik/diastolik kan basıncı 140/90'nın üzeri hipertansiyon kabul edildi. Kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların [Vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m<sup>2</sup>)] formülüne göre vücut kitle indeksi' (VKİ) hesaplandı. VKİ değerlerinin 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri olması fazla kiloluluk olarak kabul edildi. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve bel / kalça oranı 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Hastaların bel ve kalça çevreleri hastalar ayakta, kolları yanlarda olacak şekilde ölçüldü. Bel çevresi ölçümünde göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça çevresi ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüsü kullanıldı. PKOS tanısı alan ve son altı ayda tıbbi tedavi görmemiş olan toplam 263 birey çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların prolaktin ve tiroid fonksiyon testleri sonuçları normal sınırlar içerisindeydi.

### **Laboratuvar Ölçümleri**

Omentin 1 haricindeki parametreler kan alındığı gün çalışıldı. Omentin 1 düzeylerine bakmak için serum örnekleri 2230 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra -20 santigrad derecede saklandı.

Bu çalışmada hormonal ölçümlerden Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'de Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılanlar:

FSH, LH, E<sub>2</sub>, TSH, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, prolaktin, insülin, total testesteron elektrokemiliminesans yöntemiyle e-170, serbest testesteron, 17 -OH progesteron, APO A1, APO B, lipoprotein A immünotürbidimetrik yöntemle, trigliserid, LDL,

HDL, total kolesterol, glukoz kolorimetrik enzimatik yöntemle, SHBG ve ACTH immülitte 2000 cihazı ile kemülimesans yöntemle roche modular cihazı ile çalışıldı. Omentin 1 seviyesi enzim immün assay yöntemiyle, Human Omentin 1 ELİSA (Cat. No. RD191100200R ELİSA BioVendor Laboratorní medicína a.s. Çek Cumhuriyeti) biovendor ticari kitinin prospektüsüne uygun olarak çalışıldı.

Hormon ölçümleri için önkol veninden ortalama 15 cc kan alındı ve 2500 devir/dk hızında 5 dk santrifüj edilip serumları ayrıldı.

İnsulin direncini hesaplamak için HOMA IR, insulin direnci indeksi kullanıldı: (Açlık glukoz mmol/L) x Açlık insülin(mikro IU/ml): 22,5 formülü ile hesaplandı. HOMA IR'nin 3,16 üzerindeki değerleri insülin direnci için pozitif kabul edildi.

Bu methoda göre yüksek HOMA IR skoru düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. Kesin bir değer olmamakla HOMA skorunun bazı çalışmalarda 2, bazı çalışmalarda ise 2,5'in üzeri insülin direnci varlığını yansıtır. Ancak adolesanlarda insülin direnci için HOMA IR değeri sınır 3,16 olarak kabul edilmektedir (348).

Tüm hastalarda serbest androjen indeksi: Total testesteron X 100 / SHBG formülü ile hesaplandı. Ayrıca tüm hastaların APO B/ APO A1 oranları hesaplandı. APO B / A1 oranı metabolik sendrom (MS) ve pre-MS tanısında yeni kullanılmaya başlanan ve prediktif bir faktördür (225).

Çalışılan parametrelerin laboratuvar kitlerine göre normal değer aralıkları: FSH: 3,5–12,5 mIU/ml, LH: 2,4–12,6 mIU/ml, E2: 12,5–166 pg/ml, 17-OHP: 1–4,5 ng/ml, DHEASO<sub>4</sub>: 148–407 ug/dl, tT: 8,4–48,1 ng/dl, sT: 0–4,1 pg/ml, PRL: 4,49–23,3 ng/ml, TSH: 0.27–4.2 uIU/ml, fT<sub>3</sub>: 2–4,4 pg/ml, fT<sub>4</sub>:0,93–1,7 ng/dl, Açlık insülini: 2,6–24,9 uIU/ml, Açlık kan glukozu: 70–110 mg/dl, total kolesterol 0–200 mg/dl, HDL 25–55 mg/dl, LDL 0–100 mg/dl, trigliserid 0–200 mg/dl, Liporotein A 0–30 mg/dl, SHBG 26.1–110 nmol/L, hemoglobin: g/dl ACTH: 0–46 pg/ml, APO A 1: 104–202 mg/dl, APO B: 66–133 mg/dl.

Omentin -1 seviyesi bireysel gönüllülerde yapılan çalışmalarda 350-630 ng/ml arasında bulunmuştur. Araştırma amaçlı çalışılan bir test olduğu için henüz yaş cinsiyete göre belirlenmiş bir referans araklığı yoktur.

Tablo 2.1. Çalışma Parametrelerinin Birimleri

<b>Parametre</b>	<b>Birim</b>	<b>Parametre</b>	<b>Birim</b>
VKİ	kg/m <sup>2</sup>	Total Testosteron	ng/dL
TA	mmHg	Serbest Testosteron	pg/mL
APO A <sub>1</sub>	mg /dl	DHEASO <sub>4</sub>	mic. gr/dL
APO B	mg /dl	Lipoprotein A	mg /dl
Prolaktin	ng / ml	Estradiol	pg / ml
TSH	uIU /ml	Serbest T <sub>3</sub>	pg /ml
Serbest T <sub>4</sub>	ng / dl	Hemoglobin	g / dl
İnsülin	mic. IU/mL	Glukoz	mg/dL
FSH	mic. IU/mL	Total Kolesterol	mg/dL
LH	mic. IU/mL	HDL Kolesterol	mg/dL
TG	mg/dL	LDL	mg/dL
17 OH progesteron	ng / ml	ACTH	pg / ml
Omentin	ng/ ml		

### **Ultrasonografi**

Ultrasonografik ölçümleri dolu mesane ile transabdominal olarak Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı'nda Üreme Sağlığı Merkezi'nde hastaların klinik ve biyokimyasal özelliklerini bilmeyen araştırmayı yapan kişi tarafından yapıldı. Hastalara supin pozisyon verildi ve her iki over görüntüledi. Değerlendirme için en iyi görüntülenen over seçildi. Ultrason ölçümünde 4,8 MHz konveks prob kullanılarak Logiq P5 marka ultrasonografi cihazı kullanıldı. 2003 Rotterdam Konsensus Kararı tanımlamasına göre bir overde 12 adet ve/veya daha fazla sayıda, 2–9 mm çapında follikül bulunması durumunda, hastada polikistik over görünümü olduğu kabul edildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20,0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences, IBM SPSS Inc.) programı kullanıldı.verilerden normal dağılım gösterenler için yüzdelerin kıyaslanmasında ki kare, normal dağılım göstermeyen ikili parametrelerin kıyaslanmasında Mann Whitney U, ikiden fazla parametrenin kıyaslanmasında Kruskal – Wallis testleri kullanıldı. Veriler tabloda yüzde, ortanca(minimum

maksimum) olarak gösterildi.  $p < 0.05$  olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

1 Eylül 2011 – Kasım 2012 tarihleri arasında Eskişehir İli'nde bulunan Gazi Yakup Satar Kız Teknik ve Odunpazarı Gazi Kız Meslek Liseleri'nde yapılan anketi tamamlayan 1559 adolesanının sonuçları değerlendirildi. Anket sonuçlarına göre PKOS için şüpheli bulunan 549 olgu fizik muayene, detaylı ultrasonografik görüntüleme, tam kan sayımı ile biyokimyasal ve hormonal tetkiklerinin yapılabilmesi için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na çağırıldı. Çağırılan bireylerin 263 tanesi polikliniğimize başvurdu.

Anket uygulanan 1559 öğrenciden oluşan popülasyonun yaş ortalaması 15.82 ±1.24 (min:13; max:20) yıl bulunmuştur. Anketle taranan popülasyondaki adolesanların bazı sosyo demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Buna göre olguların annelerinin %4,0 oranında okur –yazar olmadığı,%91,2'sinin çekirdek aileye , %73,6'sının orta düzeyde aile gelirine , %95,2'nin sosyal güvenceye, %7,9'unun da ailede polikistik over hastalık öyküsüne sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Adolesanların Bazı Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı

Sosyo demografik özellikler	N (1559)	%
<b>Anne öğrenimi</b>		
Okuma yazması yok	63	4.0
Okuryazar	39	2.5
İlkokul	893	57.3
Ortaokul	270	17.3
Lise	254	16.3
Üniversite	40	2.6
<b>Baba öğrenimi</b>		
Okuma yazması yok	13	0.8
Okuryazar	30	1.9
İlkokul	573	36.8
Ortaokul	371	23.8
Lise	433	27.8
Üniversite	139	8.9
<b>Aile tipi</b>		
Çekirdek	1422	91.2
Geniş	137	8.8
<b>Aile geliri</b>		
İyi	39	2.5
Orta	1148	73.6
Kötü	372	23.9
<b>Annenin gelir getirici bir işte çalışma durumu</b>		
Çalışmıyor	1215	77.9
Çalışıyor	344	22.1
<b>Babanın gelir getirici bir işte çalışma durumu</b>		
Çalışmıyor	57	3.6
Çalışıyor	1502	96.4
<b>Sosyal güvence durumu</b>		
Yok	76	4.8
Var	1483	95.2
<b>Ailede polikistik öyküsü olanlar</b>		
Yok	1436	92.1
Var	123	7.9

Tablo 2’de, adolesanların (n:1559) PKOS şüphesi uyandırabilecek mevcut bulgulara göre dağılımı verilmiştir. Buna göre adolesanların %67,5’i “şekerli ve karbonhidratlı gıda tüketiminin fazla olduğunu”, %29,2’si “az yemek yemesine rağmen kilo aldığını”, %53.0’ ü sivilce probleminin olduğunu, %36,8’i, tüylenme artışının bulunduğunu’, %17,6’sı “şekerli besinler tüketimi sonrası aç, yorgun ve sınırlı hissettiklerini” belirtmişlerdir. Ayrıca, olguların %40,6’sı “belirgin saç dökülmesi yaşadığını”, % 52,9’u, “cildinde yağlanma olduğunu”, % 8.4’ü kronik hastalığının ( tiroid problemleri ,anemi, astım v.b ) bulunduğunu ve %3,8’i de adet



süresinin 35 günden daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulguların mevcut olduğu olgular PKOS şüphesi uyandırmaktadır.

263 kişilik çalışma grubunda 38 kişide ( % 14,4) insülin direnci bulunmuştur. 77 (%29,2) kişide FG skoru 8'in üzerinde bulunmuştur.

Tablo 2. Adölesanların PKOS Şüphesi Uyandırabilecek Mevcut Bulgulara Göre Dağılımı

<b>PKOS Şüphesi Uyandırabilecek Mevcut Bulgular</b>	<b>N:(1559)</b>	<b>%</b>
Şekerli ve karbonhidratlı gıda tüketimi fazla olan	1052	67.5
Az yemek yemesine rağmen kilo alan	456	29.2
Sivilce problemi olan	826	53.0
Tüylenme artışı	574	36.8
Tatlı yedikten sonra aç yorgun hissetme	274	17.6
Belirgin saç dökülmesi olan	633	40.6
Cildi yağlı olan	826	52.9
Kronik hastalığı olan	132	8.4
Adetleri 35 günden uzun sürenler	60	3.8

Tablo 3'te PKOS ve PKO benzeri saptanan adölesanların bazı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı verilmiştir. PKOS olan grup normal ve PKO benzeri olguları ile karşılaştırıldığında PKOS görülme oranı yaş arttıkça artmaktadır ( $p=0,02$ ). PKOS'lu olgularda diğer gruptakilere göre aile öyküsünde PKOS oranı daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Gruplar arasında aile geliri, aile tipi, sosyal güvence durumu, anne ve baba öğrenimi, anne ve babanın çalışma durumu açısından önemli düzeyde ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 3. PKOS ve PKO Benzeri Saptanan Adölesanların Bazı Sosyo demografik Özelliklerine Göre Dağılımı

Sosyo demografik Özellikler	Normal n:1273	PKOS n:63	PKObenzeri n:41	Toplam n:1377	İstatistik değer
Yaş grupları					
13-14	138 (92,6)	4 (1,9)	7 (3,3)	149	<b>X<sup>2</sup>:17.34</b> <b>p:0.02</b>
15-16	781(92,8)	30 (3,3)	30 (3,3)	841	
17-+	355 (91,4)	29 (6,5)	4 (0,9)	388	
Ailegeliri					
İyi	38 (97,4)	1(2,6)	0(0,0)	39	X <sup>2</sup> :3.29 p:0.51
Orta	888 (91,9)	44 (3,8)	34 (3,0)	966	
Kötü	347 (93,3)	18 (4,8)	7 (1,9)	372	
Aile tipi					
Çekirdek	1147(92,5)	56(3,9)	37(2,6)	1240	X <sup>2</sup> :0.50 p:0.77
Geniş	126 (92,0)	7 (5,1)	4 (2,9)	137	
Sosyal güvence					
Yok	70 (92,1)	4 (5,3)	2 (2,6)	76	X <sup>2</sup> :0.30 p:0.85
Var	1203 (92,4)	59 (4,0)	39 (2,6)	1301	
Anne öğrenimi					
İlkokul ve altı	745(91,6)	38 (3,8)	30 (3,0)	813	X <sup>2</sup> :1.89 p:0.38
Ortaokul ve üstü	528 (93,6)	25 (4,4)	11 (2,0)	564	
Baba öğrenimi					
İlkokul ve altı	571 (92,7)	25 (4,1)	20 (3,2)	616	X <sup>2</sup> :1.51 p:0.46
Ortaokul ve üstü	702 (92,2)	38 (4,0)	21(2,2)	761	

Tablo 3. PKOS ve PKO Benzeri Saptanan Adölesanların Bazı Sosyo demografik Özelliklerine Göre Dağılımı (Devamı)

Aile öyküsü					
Yok	1163 (92,7)	52 (3,6)	39 (2,7)	1254	$X^2:8.67$
Var	110 (89,4)	11 (8,9)	2 (1,6)	123	$p:0.01$
Anne çalışma durumu					
Çalışmıyor	953 (92,2)	49 (4,0)	31 (2,6)	1033	$X^2:0.13$
Çalışıyor	320 (93,0)	14 (4,1)	10 (2,9)	344	$p:0.93$
Baba çalışma durumu					
Çalışmıyor	54(94,7)	2(3,5)	1(1,8)	57	$X^2:0.22$
Çalışıyor	1219(92,3)	61(4,1)	40(2,7)	1320	$p:0.89$

Tablo 4'te adölesanların bazı klinik özelliklerinin normal, **PKOS ve PKO benzeri** olgularına göre dağılımı verilmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması  $15.72 \pm 1.20$ , PKOS 'lu hastalarda  $17.37 \pm 1.84$ , PKO like olgularda  $15.85 \pm 1.40$  olarak bulunmuştur. Yaş arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik önemli düzeyde anlamlı sonuç elde edilmiştir ( $p < 0,001^{***}$ ). PKOS'lu olgularda VKİ daha yüksek bulunmuştur. VKİ arttıkça PKOS görülme oranının önemli düzeyde arttığı belirlenmiştir ( $p < 0,001^{***}$ ). Sistolik ve diastolik kan basıncı arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik istatistiksel analizde oldukça anlamlı sonuç elde edilmiştir ( $p < 0,01^{**}$ ). Kandaki serbest testesteron seviyesi arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik ( $p < 0,01^{**}$ ) oldukça anlamlı sonuç elde edilmiştir. Kandaki total testesteron seviyesi arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik ( $p < 0,001^{***}$ ) oldukça anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Tablo 4. Adölesanların Bazı Klinik Özelliklerinin Normal, PKOS ve PKO Benzeri Olgularına Göre Dağılımı

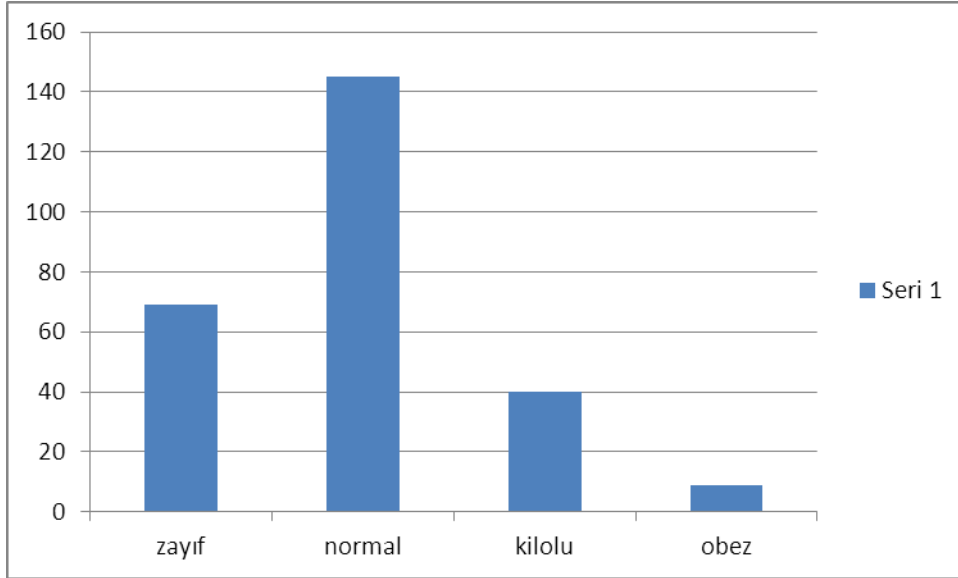
<b>Klinik Özellikler</b>	Normal (n:159)	PKOS (n:63)	PKObenzeri(n:41)	F p
Yaş	<b>15.72±1.20</b>	<b>17.37±1.84</b>	<b>15.85±1.40</b>	<b>31.711</b> <b>p&lt;0.001†,Ψ</b>
Boy	160.72±6.52	162.49±4.87	160.17±9.20	2.006 p>0.05
Kilo	<b>53.28±9.31</b>	<b>60.37±11.97</b>	<b>56.17±11.48</b>	<b>10.683</b> <b>p&lt;0.001†,Ψ</b>
VKİ	<b>20.23(14.04–29.72)</b>	<b>22.03(15.24–35.16)</b>	<b>20.56 (14.69–55.74)</b>	<b>9.721</b> <b>p&lt;0.001†,Ψ</b>
Bel çevresi	77.49±21.36	78.73±10.22	78.26±9.27	0.120 p>0.05
Kalça çevresi	<b>84.97±8.79</b>	<b>90.52±9.99</b>	<b>88.85±10.11</b>	<b>9.097</b> <b>p&lt;0.001</b>
Bel/kalça oranı	0.89 (0.67–2.54)	0.88 (0.53–1.08)	0.89 (0.75–1.12)	1.512 p>0.05
Sistolik basınç	<b>104.49±13.93</b>	<b>112.14±12.64</b>	<b>105.48±15.76</b>	<b>6.697</b> <b>p&lt;0.01†</b>
Diastolik basınç	<b>69.01±11.29</b>	<b>74.12±9.09</b>	<b>70.73±11.04</b>	<b>5.100</b> <b>p&lt;0.01†</b>
Serbest testesteron	<b>1.99±1.72</b>	<b>3.26±3.47</b>	<b>2.04±1.96</b>	<b>7.098</b> <b>p&lt;0.01†,Ω</b>
Total testesteron	<b>28.23±14.74</b>	<b>45.36±24.08</b>	<b>26.48±13.93</b>	<b>24.216</b> <b>p&lt;0.001†,Ψ</b>

Koyu renkle yazılı olanlar medyan (min-max) değerlerdir.

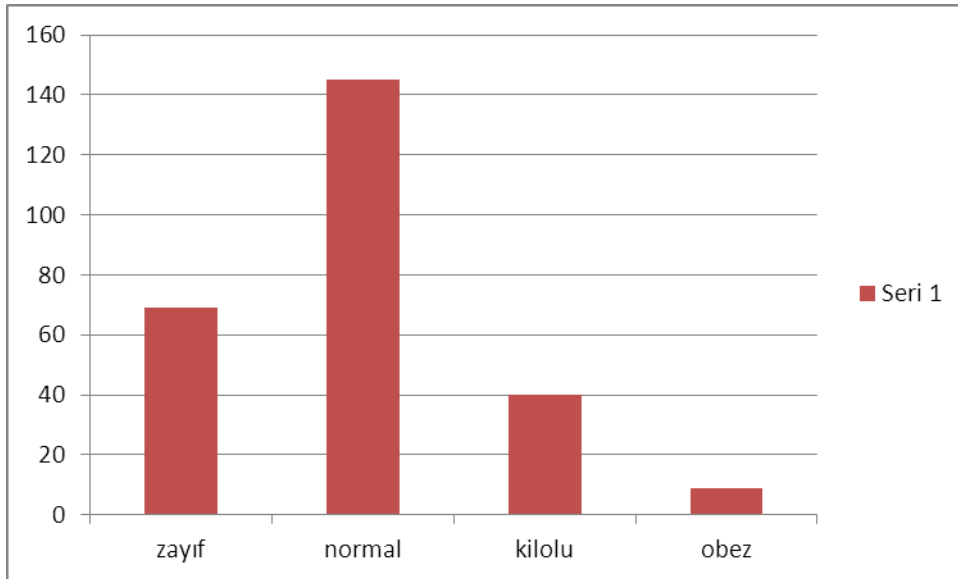
†: normal ve PKOS

Ω:normal ve PKO benzeri

Ψ:PKOS ve PKO benzeri



**Grafik 1 : Grubun (n:263) VKİ Gruplamasına Göre Dağılım Grafiği**



**Grafik 2 : PKOS'lu(n:63) Kişilerin VKİ Gruplamasına Göre Dağılım Grafiği**

Çalışmamızda fizik muayene, kan tahlili ve ultrason sonuçlarına göre normal, PKOS, PKO benzeri olgularının bazı sosyodemografik özelliklere göre dağılımı tablo 5'te verilmiştir. Buna göre aile öyküsü olan olguların %52,7 'i normal, %36,4'ü PKOS , % 10,9'u PKO benzeri olgular idi. Çalışmamızda son bir yılda tüylenme öyküsü olan olguların %45,3 'i'ü normal, % 40'ında PKOS , % 14,7'si PKO benzeri olgular idi. Son bir yılda sivilce şikâyetinde artış olan olguların %49,6'sı normal,

%38,5'i PKOS lu, %12'si de PKO benzeri olarak bulunmuştur. Son bir yılda cildinde yağlanma artışı olan olguların % 47,5'i normal , %33,6'sı PKOS ,% 18,9'u PKO benzeri olarak bulunmuştur. Son bir yılda saçlarında dökülme şikayeti olan olguların % 50,4'ü normal, %30,2'si PKOS ve %19,4'ü PKOS benzeridir. Karbonhidrat ağırlıklı gıda tüketimi normalin üzerinde olan olguların % 55,9'u normal ,% 24,9'u PKOS ve 19,2'si PKO benzeridir. Az yemek yemesine rağmen kilo artışı olan olguların %56,2'si normal, %37,5'i PKOS ve % 6,2'si PKO benzeridir. Şekerli besinler tüketimi sonrası kendisini aç ,yorgun ve sinirli hissedilen olguların % 50'si normal ,%32,1'i PKOS ve % 17,9'u PKO benzeridir. Annesinde teyzesinde ve halasında kalp , diabet ,yüksek tansiyon öyküsü olanların % 55,7'si normal , % 26,2'si PKOS ve % 18 'i PKO benzeridir. Baba ,erkek kardeş ,amca ve dayısında kalp , diyabet, yüksek tansiyon öyküsü olan olguların %54,5'i normal , %31,3'ü PKOS ve %14,1'i PKO benzeridir. Baba erkek kardeş ,amca ,dayısında temporal kellik öyküsü olanların% 45,7'si normal ,%31,4'ü PKOS ve %22,9'u PKO benzeridir. Muayenesinde normal olguların % 40'ında, PKOS olanların %43,3 'ünde ve PKO benzeri olanların % 16,7 sinde frontal ve temporal kellik bulunmuştur. Muayene sonucunda normal olguların % 40,9'unda, PKOS olgularının %40,9'unda ve PKO benzeri olguların %18,2 'sinde akantozis nigrikans saptanmıştır. Muayenesinde android tip obezitesi olan olguların % 44,4 'ü normal ,% 41,6'sı PKOS ve %13,9'u PKO benzeridir. Muayenesinde ince deri ve stria olan olguların % 21,6'sı normal ,% 56,8'i PKOS ,% 21,6 'sı PKO benzeridir.

Tablo 5. Fizik Muayene, Kan Tahlili Ve Ultrason Sonuçlarına Göre Normal, PKOS, PKO Benzeri Olgularının Bazı Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı

	Normal (n:159)	PKOS (n:63)	PKO benzeri (n:41)	Toplam	İstatistik
Sınıflar					
9	76 (67,9)	15 (13,4)	21 (18,8)	112	X <sup>2</sup> :24,01 p:0,001
10	16 (64,0)	9 (36,0)	0 (0,0)	25	
11	59 (59,0)	26 (26,0)	15 (15,0)	100	
12	8 (30,8)	13 (50,0)	5 (19,2)	26	
Adetleriniz bir haftadan uzun sürer mi?					
Hayır	122 (63,5)	38(19,8)	32(16,7)	192	X <sup>2</sup> : 6,794 P:0,003
evet	37 (52,1)	25 (35,2)	9 (12,7)	71	
Dismenore					
Hayır	51(54,8)	25(26,9)	17(18,3)	93	X <sup>2</sup> :1,934 P:0,380
evet	108(63,5)	38(22,4)	24(14,1)	170	
Ailende ağırlı adet gören var mı?					
Hayır	72(64,9)	25(22,5)	14(12,6)	111	X <sup>2</sup> : 1,873 p: 0,392
evet	87(57,2)	38(25)	27(17,8)	152	
Ailende kist problemi olan var mı?					
Hayır	130(62,5)	43(20,7)	35(16,8)	208	X <sup>2</sup> : 21,732 p:0,000
Evet	29(52,7)	20(36,4)	6(10,9)	55	
Son bir yılda tüylenme artışı oldu mu?					
Hayır	116(69)	25(14,9)	27(16,1)	168	X <sup>2</sup> : 6,135 p:0,047
Evet	43(45,3)	38(40)	14(14,7)	95	
Son bir yılda sivilcelerinizde artış oldu mu?					
Hayır	101(69,2)	18(12,3)	27(18,5)	146	X <sup>2</sup> : 24,422 p:0,000
Evet	58(49,6)	45(38,5)	14(12)	117	
Sonbiryıldacildinizdehiss ediliryatlanma artışoldu mu?					
Hayır	101(71,6)	22(15,6)	18(12,8)	141	X <sup>2</sup> : 16,683 P:0,000
Evet	58(47,5)	41(33,6)	23(18,9)	122	

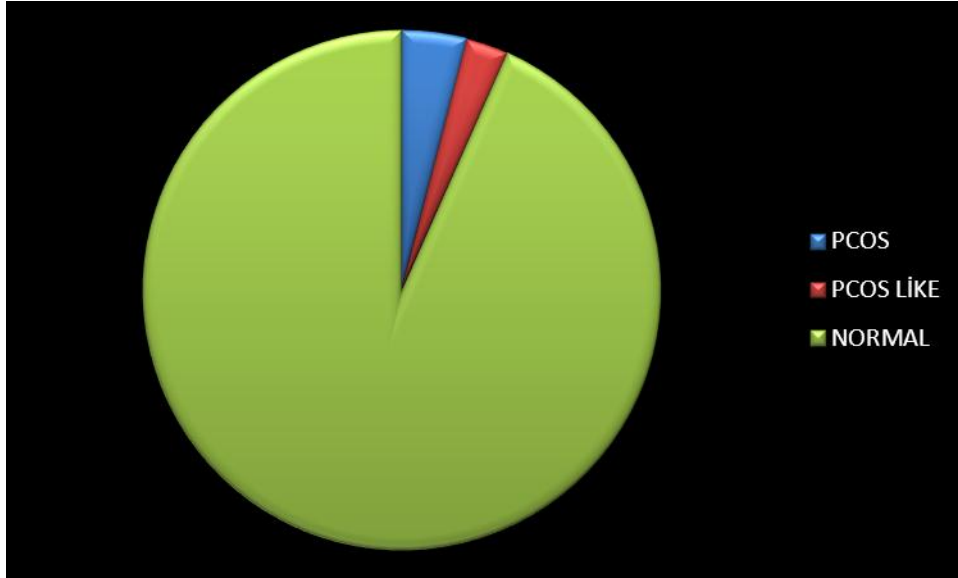
Tablo 5. Fizik Muayene, Kan Tahlili Ve Ultrason Sonuçlarına Göre Normal, PKOS,  
PKO Benzeri Olgularının Bazı Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı  
(Devamı)

Son bir yılda saçlarınızda hissedilirbirdökülme oldu mu? Hayır Evet	94(70,1) 65(50,4)	24(17,9) 39(30,2)	16(11,9) 25(19,4)	134 129	$X^2:10,745$ P:0,005
Şeker ve karbonhidrat ağırlıklı gıdaları çok tüketirmisiniz? Hayır Evet	60(69,8) 99(55,9)	19(22,1) 44(24,9)	7(8,1) 34(19,2)	86 177	$X^2:6,567$ P:0,038
Az yemek yemenize rağmen kilo artışınız oldu mu? Hayır Evet	123(61,8) 36(56,2)	39(19,6) 24(37,5)	37(18,6) 4(6,2)	199 64	$X^2: 11,459$ P:0,003
Şekerli besinlerden sonra aç yorgun sinirli hissedermisiniz? Hayır Evet	131(63,3) 28(50)	45(21,7) 18(32,1)	31(15) 10(17,9)	207 56	$X^2: 3,513$ P:0 ,173
Anne teyze halada kalp şeker yüksek tansiyon var mı? Hayır Evet	91(64,5) 68(55,7)	31(22) 32(26,2)	19(13,5) 22(18)	141 122	$X^2: 2,201$ P:0,333
Baba erkek kardeş amca dayıda kalp şeker yüksek tansiyon var mı? Hayır Evet	105(64) 54(159)	32(19,5) 31(31,3)	27(16,5) 14(14,1)	164 99	$X^2: 4,720$ P:0,094
Baba erkek kardeş amca dayıda temporal kellik var mı? Hayır Evet	127(65,8) 32(45,7)	41(21,2) 22(31,4)	25(13) 16(22,9)	193 70	$X^2: 8,886$ P:0,012
Temporal saç dökülmesi frontal kellik Hayır Evet	147(63,1) 12(40)	50(21,5) 13(43,3)	36(15,5) 5(16,7)	233 30	$X^2: 7,678$ P:0,022



Tablo 5. Fizik Muayene, Kan Tahlili Ve Ultrason Sonuçlarına Göre Normal, PKOS,  
PKO Benzeri Olgularının Bazı Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı  
(Devamı)

Cilt renginde değişiklik akantozis nigrikans					
Hayır	150(62,2)	54(22,4)	37(15,4)	241	X <sup>2</sup> : 4,502 P: 0,105
Evet	9(40,9)	9(40,9)	4(18,2)	22	
Android tip obezite					
Hayır	143(63)	48(21,1)	36(15,9)	227	X <sup>2</sup> : 7,309 P: 0,026
Evet	16(44,4)	15(1,7)	5(13,9)	36	
İnce deri, stria					
Hayır	151(66,8)	42(18,6)	33(14,6)	226	X <sup>2</sup> : 31,087 P: 0,000
Evet	8(21,6)	21(56,8)	8(21,6)	37	
Galaktore					
Hayır	158(60,3)	63(24)	41(15,6)	262	X <sup>2</sup> : ,657 P:0,720
Evet	1(100)	0(0)	0(0)	1	



**Grafik 3: Anket yapılan bireylerde PKOS sıklığı**

Anket yapılan popülasyon toplam 1559 öğrenciden oluşmaktaydı ve bunların yaş ortalaması  $15.82 \pm 1.24$  (min:13; max:20) yıl bulunmuştur. Bu popülasyon içinde 63 kişi (%4.9) PKOS tanısı almıştır. 41 kişi PKO benzeri (%2.60) olgular olarak saptanmıştır.

Çalışma kapsamına alınan olguların (n:263) laboratuvar sonuçlarına dağılımı (Tablo 6)'da gösterilmektedir. Buna göre hemoglobin düzeyi 12.98 gr/dL, açlık glukozu 85.29mg/dl, açlık insülini 11.55uIU/ml, HDL 58.60 mg/dl, LDL 89.30mg/dl, total kolesterol 155,69 mg/dl, trigliserid 82.98 mg/dl, FSH 4.57 mic. IU/mL, LH 8.23 mic. IU/mL, SHBG 48.18 nmol/l, E2 109,38 pg / ml, TSH 2.35 uIU /ml, serbest T3 3.46 pg /ml, serbest T4 1.27 ng / dl, 17-OH-progesteron 1.62 ng / ml , total testosteron 32.15 ng/dL, serbest testosteron 2.32 pg/mL, DHEASO4 227.03 mic. gr/dL , prolaktin 14.56 ng / ml, ACTH 21.31 pg / ml , Apo A1 146.68 mg /dl , Apo B 77.75 mg /dl , lipoprotein A 37.15 mg /dl olarak bulunmuştur. Ortalama değerler normal sınırlar içerisindedir.

Bu bulgulara yönelik yapılan frekans analizinde insülin direnci HOMA-IR skoru ( $>3,16$ ) ile belirlemiştir. Buna göre olguların % 25,5'inde (n:67) insülin direnci varlığı saptanmıştır. Serbest androjen indeksi (FAI) ortalaması 3.95 (0.22 – 33) ve Apo B/A1 oranı ise ortalama 0.57 (0.04 – 5.10) olarak saptanmıştır.

Tablo 6.Çalışma Kapsamına tüm ( n:263) Alınan Olguların Laboratuvar Sonuçlarına  
Göre Dağılımı

	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca	Minimum – Maksimum
Hemoglobin (gr/dL)	12.98 ± 1.33	13.20	7.50 – 15,2
Açlık glukozu (mg/dL)	85.29 ± 13.85	85.00	63 – 280
Açlık insülini( mic. IU/mL)	11.55 ± 5.51	10.46	3.01 – 37.52
HDL (mg/dL)	58.60 ± 13.89	57.00	32 – 131
LDL (mg/dL)	89.30 ± 23.28	88.00	30 – 176
Total Kolesterol (mg/dL)	155.69 ± 45.80	154.00	61.46 – 752,00
Trigliserid (mg/dL)	82.98 ± 34.44	75.00	29 – 242
FSH (mic. IU/mL)	4.57 ± 1.92	4.71	0.26 – 10.45
LH (mic. IU/mL)	8.23 ± 7.64	5.57	0.10 – 43.33
SHBG (nmol/L)	48.18 ± 33.84	40.80	8.19 – 200,00
E <sub>2</sub> (pg / ml)	109.38 ± 95.03	71.90	5.60 – 529,30
TSH (uIU /ml)	2.35 ± 1.30	2.12	0.29 – 9.88
Serbest T <sub>3</sub> ( pg /ml)	3.46 ± 0.54	3.47	1.11 – 5.25
Serbest T <sub>4</sub> (ng / dl)	1.27 ± 0.28	1.24	0.91 – 4.25
17-OH-progesteron (ng / ml)	1.62 ± 2.22	1.07	0.05 – 21.58
Total testesteron (ng/dL)	32.15 ± 18.88	27.97	2.50 – 122,50

Tablo 6.Çalışma Kapsamına tüm ( n:263) Alınan Olguların Laboratuvar Sonuçlarına Göre Dağılımı (Devamı)

Serbest testesteron (pg/mL)	2.32 ± 2.36	1.75	0.04 – 25.30
DHEASO <sub>4</sub> ( mic. gr/dL)	227.03 ± 113,00	207.80	44.80 – 798,00
Prolaktin( ng / ml)	14.56 ± 6.90	13.00	3.55 – 49.28
ACTH (pg / ml)	21.31 ± 14.50	17.30	5.90 – 97.10
Apo A1 (mg /dl)	146.68 ± 23.19	146.00	13.79 – 214,80
Apo B (mg /dl)	77.75 ± 26.48	73.40	11 – 176
Lipoprotein A (mg /dl)	37.15 ± 39.00	24.15	0 – 300

Çalışma grubuna yapılan transabdominal ultrasonografi sonucunda her iki overin toplam folikül sayısı ortalama 14.98 (4 – 28) olarak saptanmıştır. Bu grubun içinde toplam 90 adolesanda (%34,2) siyah inci kolye dizilimi tarzında ovaryan morfoloji farkedilmiştir. Transabdominal ultrasonografi ile her iki overde saptanan follükül sayısının karşılaştırılmasına yönelik yapılan varyans analizinde de istatistiksel açıdan (p<0,001\*\*\*) oldukça anlamlı fark bulunmuştur. PKOS ve PKO benzeri olgularında follükül sayısı normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışma grubuna yapılan fizik muayene sonucu PKOS’lu olguların FG skorundan aldıkları puan normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. (8 ve üzeri olgular pozitif kabul edilmiştir) PKOS’lu olgularda hirsutizm daha fazla görülmektedir.

Çalışma grubundan alınan olgularda omentin 1 düzeyi PKOS’lularda normal ve PKO benzeri olgulara göre (p<0.001) daha yüksek saptanmıştır.

Tablo7. Ferriman Gallwey Skoru, Ultrasondaki Follikül Sayısı ve Omentin-1

## Düzeyine Göre Çalışma Gruplarının Sonuçlarının Dağılımı

	NORMAL n:159	PKOS n:63	PKO BENZERİ n:159	İstatistik değer
	Medyan (minumum-maksimum)			
FGskoru	5 (0–13)*	9( 0–15)*	7 (2–12)*	p<0.001
USG'daki follikül sayısı	11 (5–25)*	24 (9–28)*	21 (4–25)	p<0.001
Omentin1 düzeyi	433.21(278,61– 1297,24)	485.79 (268,77– 995,54)*	399.67 (236,93–605,44)*	p<0.001

Çalışma Kapsamına Alınan Normal , PKOS, PKO benzeri grupların laboratuvar sonuçları ve bazı antropometrik ölçümlere göre karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir. Buna göre sistolik kan basıncı ile Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında istatistiksel (  $p<0,01^{**}$ ) anlamda fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS 'lu olguların sistolik kan basıncı normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Diastolik kan basıncı ile Normal, PKOS, PKO benzeri gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel ( $p<0,01^{**}$ ) olarak fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların diastolik kan basıncı, diğer gruplara göre daha yüksektir. Açlık insülin değeri ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,01^{**}$ ) açıdan fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların açlık insülin değerleri normal olgulara göre daha yüksektir. Kandaki LDL düzeyi ile Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,005$ ) açıdan anlamlı

fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKO benzeri olguların kandaki LDL düzeyi normal olgulara göre daha yüksektir. Kandaki trigliserid seviyesi ile Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,05^*$ ) olarak fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki trigliserid düzeyi diğer olgulara göre daha yüksektir. Kandaki  $sT_3$  değeri ile Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,001^{***}$ ) açıdan anlamlı fark vardır. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki  $sT_3$  seviyesi normal ve PKO benzeri olgularına göre daha düşüktür. Kandaki APO B seviyesi ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p< 0,001^{***}$ ) açıdan fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki APO B seviyesi normal ve PKO benzeri olgularına göre daha yüksek bulunmuştur. Kandaki DHEASO<sub>4</sub> düzeyi ile Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında anlamlı ( $p<0,001^{***}$ ) düzeyde fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde Normal olguların kandaki DHEASO<sub>4</sub> düzeyi PKOS ve PKO benzeri olgulara göre daha düşüktür. Hesaplanan FAI değeri ile Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında istatistiksel açıdan ( $p< 0,01^{**}$ ) fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların hesaplanan FAI değeri diğer gruplara göre daha yüksektir. Kandaki APOB/A<sub>1</sub> oranı Normal, PKOS PKO benzeri grupları arasında istatistiksel( $p<0,05^*$ ) açıdan fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki APOB/A<sub>1</sub> oranı normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Kandaki omentin 1 ile düzeyi ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel açıdan ( $p<0,05^*$ ) fark vardır. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS olan olguların kandaki omentin 1 düzeyi PKO benzeri olgularına göre daha yüksektir. Kandaki prolaktin düzeyi ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,05^*$ ) açıdan fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS olan olguların kandaki prolaktin düzeyi PKO benzeri olgularına göre daha yüksektir. Kandaki serbest testesteron seviyesi ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,01^{**}$ ) olarak fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki serbest testesteron seviyesi diğer gruplara göre

daha yüksektir. Kandaki total testesteron seviyesi ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p < 0,001^{***}$ ) olarak fark bulunmuştur. İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKOS'lu olguların kandaki total testesteron seviyesi diğer gruplara göre daha yüksektir.

Tablo 8 .Çalışma Kapsamına Alınan Normal , PKOS PKO Benzeri Grupların  
Çalışılan Laboratuvar Parametre Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması

	Normal n:159	PKOS n:63	PKO benzeri n:159	p
Sistolik tansiyon	104,49	112,44	105,48	0,001
Diastolik tansiyon	69,01	74,12	70,73	0,007
Açlık insülin	10,93	14,35	12,42	0,007
Açlık glikoz	85,91	84,44	84,05	0,655
Total kolesterol	153,98	156,48	159,34	0,805
Lipoprotein A	35,57	38,07	42,30	0,627
HDL	57,98	61,09	57,02	0,245
LDL	86,14	92,88	96,64	0,017
Trigliserid	78,91	91,22	86,40	0,045
E <sub>2</sub>	118,23	99,03	88,91	0,146
TSH	2,44	2,35	1,92	0,097
sT <sub>4</sub>	1,26	1,33	1,22	0,117
sT <sub>3</sub>	3,55	3,15	3,52	0,001
17-OHprogesteron	1,67	1,82	1,02	0,193
SHBG	45,45	56,93	44,90	0,061
ApoA <sub>1</sub>	146,33	147,00	147,64	0,946
ApoB	69,04	97,57	78,81	0,001
DHEASO <sub>4</sub>	200,67	279,07	248,08	0,001
HOMA IR	2,35	2,85	2,45	0,289
FAI	2,91	5,41	3,17	0,004
APOB/A <sub>1</sub>	0,47	0,69	0,52	0,021



Tablo 8 .Çalışma Kapsamına Alınan Normal , PKOS PKO Benzeri Grupların  
Çalışılan Laboratuvar Parametre Sonuçlarına Göre Karşılaştırılması  
(Devamı)

FSH	4,59	4,48	5,30	0,169
LH	8,25	9,26	9,69	0,667
OMENTİN-1	478,99	503,99	417,56	0,018
HEMOGRAM	12,92	12,99	13,18	0,565
ACTH	22,61	19,76	17,54	0,105
PROLAKTİN	14,32	16,20	12,77	0,043
S.TESTESTERON	1,99	3,26	2,04	0,001
T.TESTESTERON	28,23	45,36	26,48	0,001

Çalışma kapsamına alınan olguların (n:263) Omentin 1 seviyesi ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin Pearson Korelasyon Analizi ile karşılaştırılması tablo 9’da verilmiştir. Buna göre omentin 1 seviyesi ile FAI indeksi, APO B/A<sub>1</sub> oranı ve total testesteron düzeyi ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0.174, p=0.030). Karşılaştırılan diğer değerler ile omentin 1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

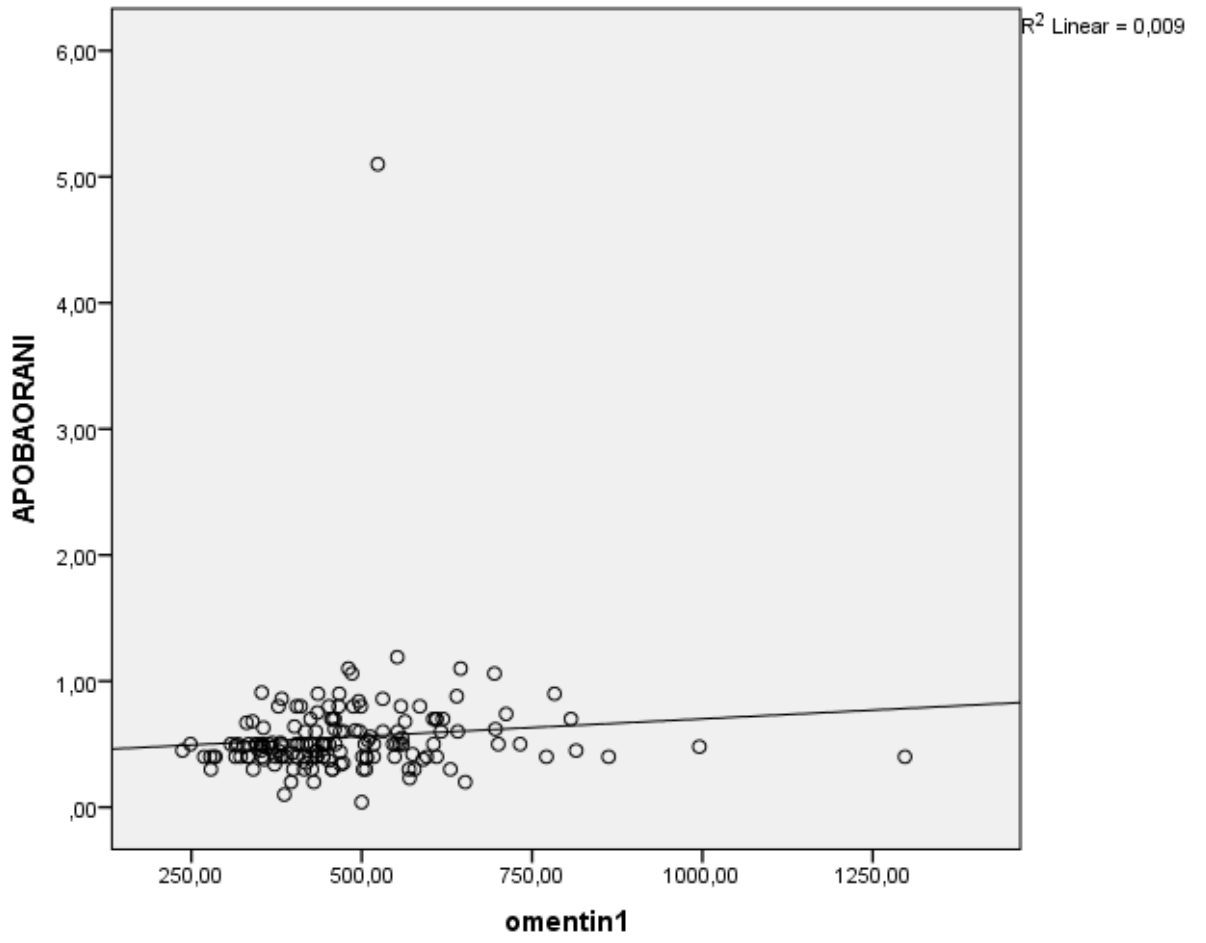
Tablo 9. Çalışma kapsamına alınan tüm ( n:263) olguların Omentin 1 Seviyesi İle Diğer Parametrelerin Arasındaki İlişkinin Pearson Korelasyon Analizi ile Karşılaştırılması.

Parametre	r	p	
Yaş	0.060	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Boy	0.059	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Kilo	-0.003	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Vücut Kitle İndeksi	-0.029	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Bel Çevresi	-0.730	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Kalça Çevresi	-0.110	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Bel / Kalça Çevresi	-0.079	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
İlk Adet Yaşı	0.032	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Sistolik Kan Basıncı	0.003	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Diastolik Kan Basıncı	-0.042	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
USG'de ortalama over sayısı	-0.053	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Hemoglobin	-0.067	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Açlık İnsulini	-0.087	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Açlık Glukozu	-0.053	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
HDL	0.088	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
LDL	-0.012	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Total Kolesterol	-0.038	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Trigliserid	-0.037	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
FSH	-0.007	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
LH	0.055	$\geq 0.05$	Negatif ilişki

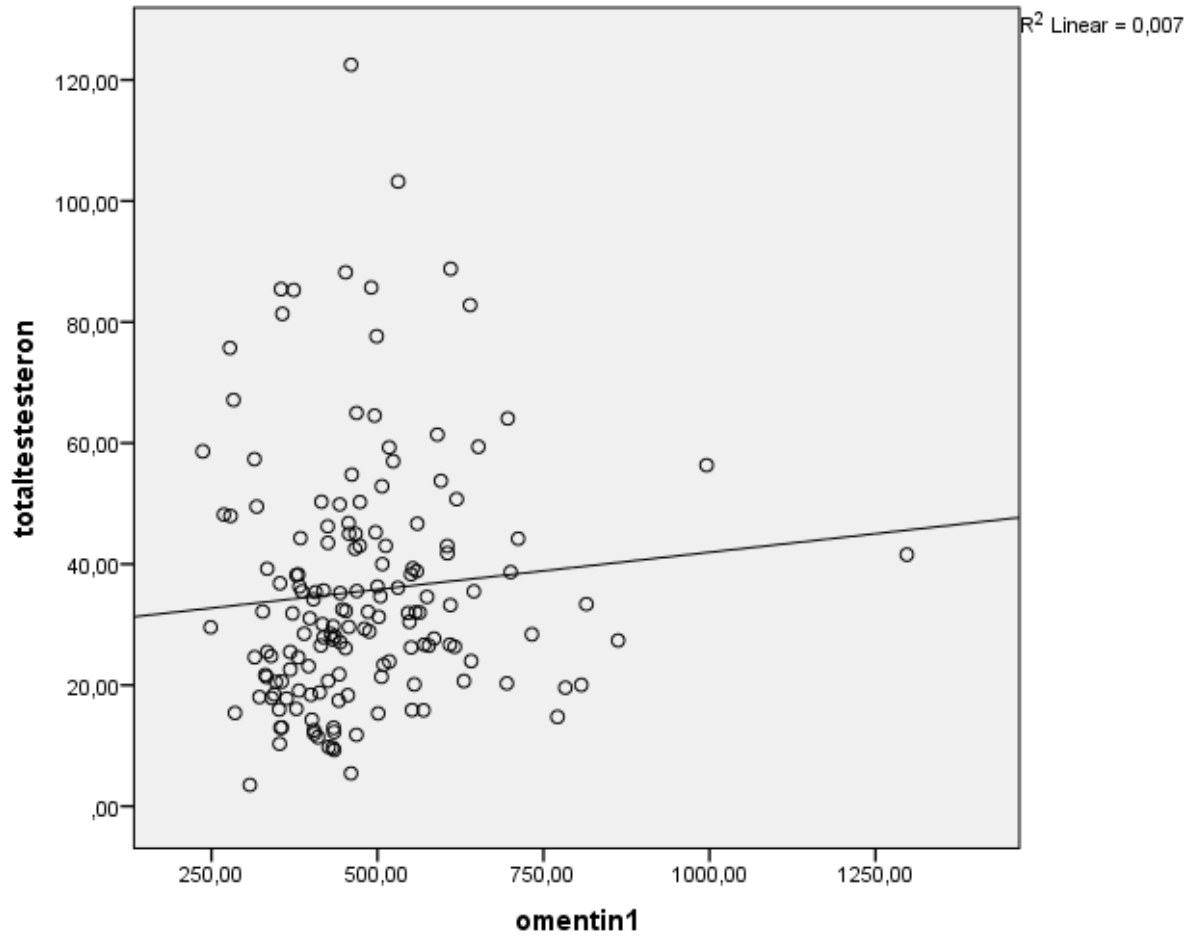
Tablo 9. Çalışma kapsamına alınan tüm ( n:263) olguların Omentin 1 Seviyesi İle Diğer Parametrelerin Arasındaki İlişkinin Pearson Korelasyon Analizi ile Karşılaştırılması. (Devamı)

SHBG	-0.002	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
E <sub>2</sub>	-0.093	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
TSH	0.019	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Serbest T <sub>3</sub>	-0.062	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Serbest T <sub>4</sub>	-0.010	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
17-OH-Progesteron	0.037	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Total Testosteron	0.085	0.022	Pozitif ilişki
Serbest Testosteron	0.031	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
DHEASO <sub>4</sub>	0.017	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Prolaktin	0.057	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
ACTH	-0.036	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Apo-A	-0.006	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Apo-B	0.117	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Lipoprotein-A	0.038	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Ferriman Gallway Skoru	0.007	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
HOMAIR Skoru	-0.116	$\geq 0.05$	Negatif ilişki
Apo B / A	0.069	0.014	Pozitif ilişki
FAI İndeksi	0.174	0.026	Pozitif ilişki

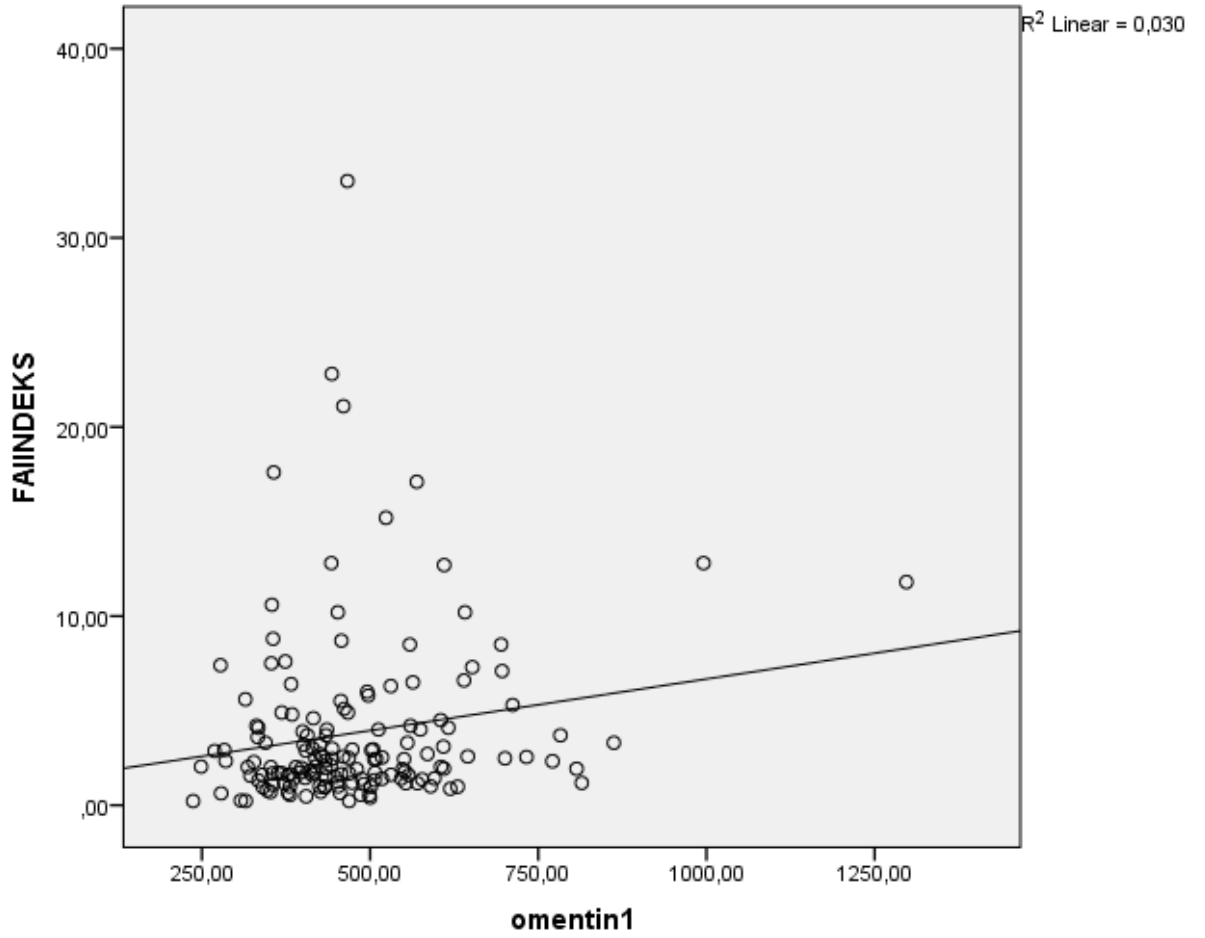
\* Pearson (two-tailed) korelasyon analizinde  $p < 0.05$ .



**Grafik 4 : Omentin 1 Düzeyi ile APO B/A<sub>1</sub> Oranı Arasındaki Korelasyon Grafiği**



**Grafik 5 : Omentin 1 Düzeyi ile Total Testesteron Düzeyi Arasındaki Korelasyon Grafiği**



**Grafik 6 : Omentin 1 Düzeyi ile FAI İndeksi Düzeyi Arasındaki Korelasyon Grafiği**

Çalışmamızda 38 (%14.4) adolesanda insülin direnci pozitif bulunmuştur. Çalışma kapsamına alınan olguların (n:263) insülin direnci olan adolesanlarda olmayanlara göre omentin 1 düzeyi daha düşük bulundu.

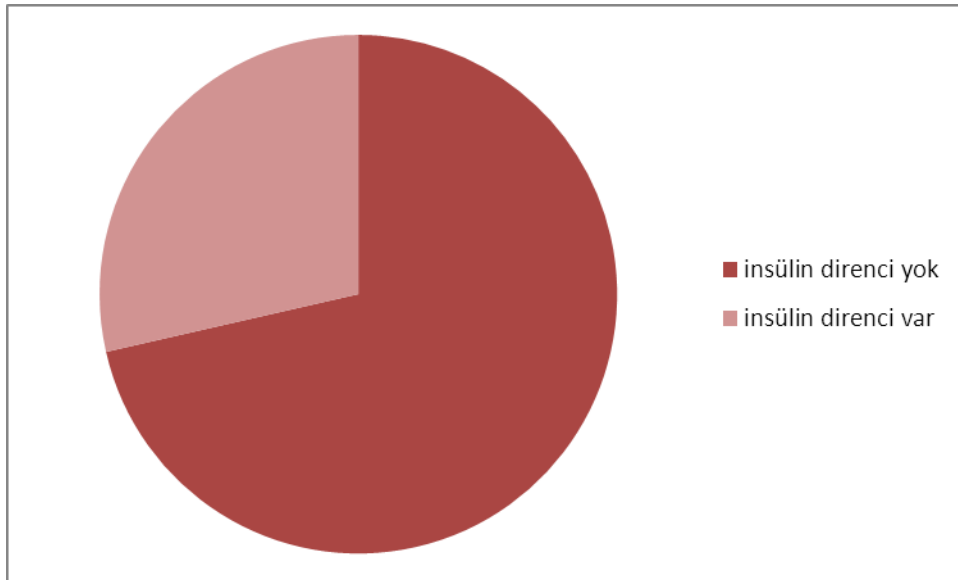
**Tablo 10 . İnsülin Direnci Olan ve Olmayan Adolesanların Omentin 1 Düzeyleri**

	İnsülin direnci yok n:225	İnsülin direnci var n:38	İstatistik
Omentin 1	460.24 (236.93- 1297.24)	429.78 (277.65-696.18)	P<0.03

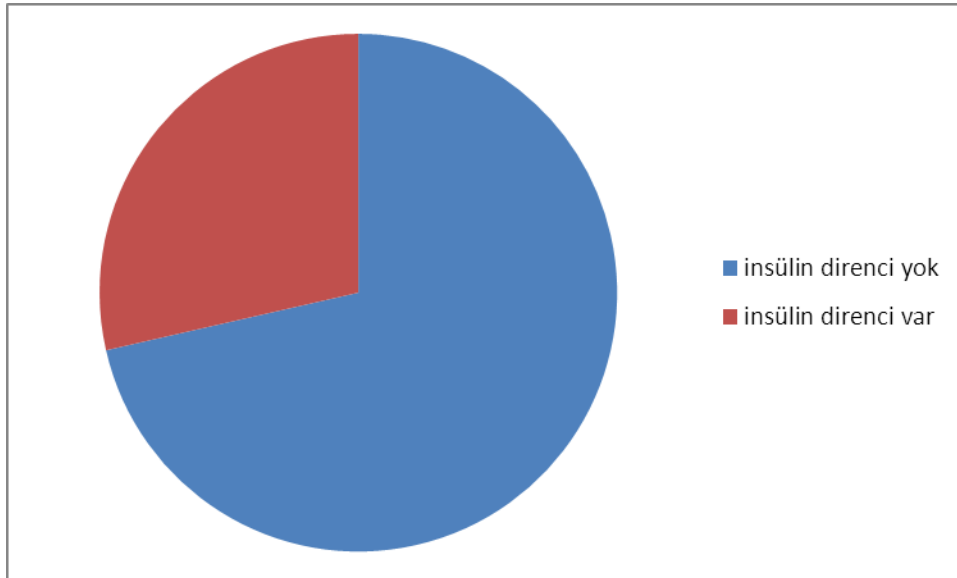
Çalışma kapsamına alınan olguların (n:263) insülin direnci olanlarda PKOS daha sık olarak bulunmuştur.

Tablo 11. PKOS , PKO Benzeri ve Normal Grubun İnsülin Direncine Göre Dağılımı

İnsülin direnci	Normal n:159	PKOS n:63	PKO benzeri n:41	Toplam	İstatistik
Negatif	147 (65.3)	45 (20.0)	33 (14.7)	225	$X^2:17.14$ <b>P&lt;0.001</b>
Pozitif	12 (31.6)	18 (47.4)	8 (21.1)	38	
Toplam	159 (60.5)	63 (24.0)	41 (15.6)	263	



Grafik 7: Tüm Grupta İnsülin Direnci Grafiği



**Grafik 8: PKOS'lu Grupta İnsülin Direnci Sıklığı Grafiği**

**Tablo 12. PKOS , PKO Benzeri Ve Normal Grubun İnsülin Direnci İle Omentin-1**

Arasındaki İlişki

Omentin 1	İnsülin direnci negatif n:225	İnsülin direnci pozitif n:38	Test istatistiği
Normal	433.21 (278.61-1297.24)	438.43 (285.39-577.32)	0.276
PKOS	508.24 (268.77-995.54)	451.97 (277.65-696.18)	<b>0.017</b>
PKO benzeri	409.98 (238.93-605.44)	377.45 (352.60—555.52)	0.605

PKOS'lu grupta insülin direnci olanlarda omentin-1 düzeyi, insülin direnci olmayanlara göre daha düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Normal grup ve PKO benzeri olanlarda insülin direnci olan olmayanlar arasında bir fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).



## 5.TARTIŞMA

Eskişehir İli'ndeki 15–19 Yaş Grubu Adolesanlarda Polikistik Over Sendromu Prevalansının Saptanarak, PKOS ve PKO Benzeri Olgulardaki Omentin I Düzeylerinin Kontrol Gruplarına Göre Karşılaştırılmasına yönelik yapılan çalışmamızda olguların yaş ortalaması  $15.82 \pm 1.24$  (min:13; max:20) yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise Orta Anadolu bölgesinde 15–19 yaş grubundaki PKOS prevalansı % 4.9 bulunmuştur. Fakat bu sendromun prevalansı ülkemizde adolesanlarda henüz spesifik olarak bugüne kadar çalışılmamıştır. Konuya yönelik National Institute of Health (NIH) kriterlerine göre PKOS prevalansı, reproduktif yaş grubunda % 6,5- 6,8 dir (226,227). Michelmores ve arkadaşları İngiltere'de ağırlıklı olarak beyaz ırktan olan, yaşları 18–25 (ortalama 21,5) arasında değişen 230 kadında yaptıkları araştırmada polikistik overi %33 sıklıkta bulmuşlardır. PKOS'nun genç adolesan popülasyonunda %5–10 oranında gittikçe artan bir eğilim göstermektedir (229). Saghar Salehpour ve arkadaşlarının 2005–2006 yılları arasında 15–18 yaş grubu adolesanlarda yaptığı bir çalışmada bu sendromun prevalansını %3.42 olarak bulmuşlardır (Salehpour,2006) (230). 2009 yılında NIH kriterlerini temel alarak adolesan yaş grubunda Asgharnia ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PKOS'un klinik prevalansı beyaz ırkta %10–20 arasında, uluslararası tahminlerle benzer olduğu belirtilmiştir (228). Mahin Hashemipour ve arkadaşlarının 2004 yılında 1000 kişilik 14–18 yaş grubu adolesanlarda yaptığı çalışmada klinik PKOS prevalansı %3 olarak saptanmıştır (231).

Rasht kentinde yapılan bir lisede prevalansı %11,34 olarak saptanmıştır. Fakat adolesanlarda PKOS insidansı aynı yörede ultrasonografiyi de kullanarak yapılan başka bir çalışmada prevalans % 11 olarak belirlenmiştir (232). Aynı konuda Diamanti-Kandaraskis ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise PKOS prevalansı %6,8 olarak bulunmuştur (233). İspanya'da Madrid'de Kafkas kadınlarda PKOS prevalansı %6,5 saptanmıştır (234). Hindistan'da yapılan bir çalışmada PKOS prevalansı ise %9,13 olarak belirlenmiştir (235). Asya popülasyonunda Çin'de %2,4 (237) aynı şekilde İran İsfahan kentinde % 3, Sri Lanka'da %6,3 olarak bildirilmiştir (236). March ve arkadaşlarının yaptığı Avustralya popülasyonunda PKOS prevalansı % 11,9 olarak gösterilmiştir (238). Bu açıdan bakıldığında çalışmamız bu yaş grubu aralığında yapılan ilk çalışmadır. Bizim tespit ettiğimiz bu prevalans literatüre göre

düşük olmakla birlikte, pek çok prevalans çalışma sonuçlarıyla uyumlu görülmektedir. Bu durum PKOS'taki coğrafi dağılım, ırk özellikleri gibi değişkenlere ve popülasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu sebepten dolayı PKOS taramalarının yapılması infertil vakaların erken tespiti ve uzun dönem komplikasyonlarından korunması için önem teşkil etmektedir.

Çalışmamızda PKOS'lu olguların % 4,8'inin aile geliri kötü olarak bulunmuştur. PKOS ve sosyoekonomik durum ile ilişkili yapılan çalışmalar (239,240,241,242) sosyoekonomik düzeyi kötü olan genç kadınlarda ileri yaşlarda PKOS görülme oranının sosyoekonomik düzeyi iyi olanlara göre daha fazla görüldüğünü bunun sigara içme oranı, fiziksel aktivite yetersizliği ve kötü beslenmenin sonucu artan obezite ile ilişkili olabileceğine ilişkin sonuçlar yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Dahası, düşük sosyoekonomik düzey ve kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom arasında açık bir ilişki olduğu da belirtilmektedir. Konuya yönelik yapılan bir başka çalışmada, düşük sosyoekonomik durum ile artmış PKOS prevalansı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur ( 239).

Bizim çalışmamızda PKOS'lu olgularda anne eğitim düzeyi ilköğretim ve altında olanların oranı %4,4 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda baba eğitim düzeyinin %4,0 olduğu görülmüştür. Konuya yönelik yapılan çalışmalar ebeveynleri eğitim düzeyi düştükçe semptomların farkına varılması ve erken tanıda gecikme olması gibi nedenlerle PKOS olgularının arttığı, aynı şekilde ebeveynlerin eğitim düzeyinin artmasının PKOS olgularının daha erken tanımlanmasına olanak sağladığı belirtilmektedir (243). Konuyla ilişkili bir başka çalışmada eğitim seviyesi düşük ebeveynlerde PKOS riskinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (239).

PKOS temel mekanizmalarından birisi bilindiği üzere insülin rezistansıdır (4). Buna yönelik olarak adolesanların özgeçmişlerini sorguladığımızda (Tablo 2) olguların %67,5'i "şekerli ve karbonhidratlı gıda tüketiminin fazla olduğunu", %29,2'si "az yemek yemesine rağmen kilo aldığını", %17,6'sı "şekerli besinler tüketimi sonrası aç, yorgun ve sinirli hissettiklerini" belirtmişlerdir. Bu belirtiler insülin direnci bulunan kişilerde gözlenen bazı belirtilerdir. Elde edilen bu bulgular bu kişilerde daha sonra insülin direncinin gelişebileceği düşünülebilir (tablo 2).

Bilindiği gibi insülin direnci belli miktardaki insüline azalmış glikoz yanıtı olarak tanımlanmaktadır (244). İnsülin direnci PKOS’nda izlenen karakteristik bir bozukluktur ve verilen belli bir miktar insüline azalmış glikoz cevabı olarak insülin reseptivitesindeki genetik mutasyonlar nedeniyle insülin bağımsız serin fosforilasyonunda artış ve insülin bağımlı trozin fosforilasyonunda azalma olmasının insülin duyarlılığını azalttığı ve bu durumu dengelemek için hiperinsülinemi olduğu gösterilmiştir (245). Hem obez hem de obez olmayan PKOS’lu kişilerde yaşlarına oranla insülin direnci ve hiperinsülinemi daha sık izlenmektedir.

Sorgulamaya dayalı aynı tabloda olguların %53,0’ünde sivilce, %36,8’inde tüylenme artışı, %40,6’sında ‘‘belirgin saç dökülmesi’’ % 52,9’unda, ‘‘cildinde yağlanma şikâyetleri olduğu görülmüştür. Hirsutizm, akne ve alopesi hiperandrojenizmin klinik bulgularıdır. Her ne kadar hiperinsülinemi doğrudan steroid üretimi üzerine etki göstermese de genetik olarak yatkınlık bulunan bireylerde latent olan bozukluğun ortaya çıkmasını sağlayabilir. PKOS’nda hiperinsülineminin androjen üretimini başlattığını veya kolaylaştırdığı düşünülmektedir (246). Hiperandrojenizmin klinik bulguları olan hirsutizm, akne ve alopesi görülebilir. Olguların önemli bir kısmında santral obezite bulunur (247).

Hindistan’da yapılan 15–17 yaş grubu 136 PKOS’lu adolesanın 2 yıl takip sonucunda hirsutizm oranı %56,3, akne %17,8 ve klinik hiperandrojenizm %56,1 olarak bulunmuştur (248). Konuya ilişkin yapılan bir başka çalışmada ise PKOS’lu hastaların ortalama % 70’inde hirsutizm görüldüğü belirtilmiştir (250). Knochenhauer (1998) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hirsutizmi olanlarda hiperandrojenizme bağlı daha ciddi bulgular olan virilizasyon ve maskulinizasyonun da bulunabileceği belirtilmiştir (249). Güzel ve arkadaşları Diyarbakır’da PKOS’lu hastalarda hirsutizmin derecesini etkileyen klinik karakteristiklerin değerlendirildiği çalışmada, hormon parametreleri hirsutizimli hastalarda farklı bulmuşlardır ve VKİ hirsutizmin derecesini etkileyen en önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (251). Aynı konuda Ünlühırcı ve arkadaşlarının (1999) çalışmalarında klinik hirsutizm gelişiminde; genetik duyarlılık, testesteron reseptör duyarlılığı, 5alfa redüktaz aktivitesi veya çevresel / sosyo ekonomik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermişlerdir (252).

Balen ve arkadaşları PKOS'lu kadınlarda erkekteki kellik gibi kafa derisinin terminal kıllarının kaybının söz konusu olduğu androjenik alopesi sıklığını %6 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada ise PKOS'lu kadınlarda akne sıklığı %34 olarak bildirilmiştir ( 253).

PKOS'un temel kriterlerinden birisi olan oligo-anovulyasyon olgularımızda sorgulandığında olgularımızın %3,8'inin adet süresinin 35 günden daha uzun olduğu saptanmıştır. Hindistan'da yürütülen 2 yıllık bir kohort çalışmasında takip edilen 136 olgunun %59,9'unda adet düzensizliği saptanmıştır (248) .

Genel olarak adölesan yaş grubunda PKOS tanısı konulabilmesi diğer yaş gruplarına göre daha güçtür ve bizimde sonuçlarımızda görüldüğü gibi ancak % 3,6 hastada oligo-anovulyasyon kriteri saptanmıştır ( tablo 2). Dolayısıyla yaş artması ile birlikte tablonun tam olarak oturduğunu ve klinik bulguların daha saptanabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda aile öyküsünü sorguladığımızda olguların %11,0'inde aile öyküsü olduğu görülmüştür (tablo3). PKOS'nda aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür (253,254) (tablo3). PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında hiperandrojenizm daha yaygın olarak görülmektedir. PKOS'lu kadınların %46'sının kız çocuklarında beraberinde adet düzensizliği olan veya olmayan hiperandrojenemi mevcuttur (253). Diğer bir çalışmada, etkilenen kadınların premenapozal birinci derece yakınlarında artmış PKOS insidansında mevcuttur. Etkilenen kadınların annelerinde %35; kız kardeşlerinde ise %40 oranında PKOS'u mevcuttur (254). Bizim çalışmamızda normal, PKOS ve PKO benzeri saptanan adölesanların bazı sosyo demografik özelliklerine göre dağılımı yapıldığında ( tablo 3 ) sadece aile öyküsüne yönelik istatistiksel analiz anlamlı çıkmıştır (p:0.01). (Çalışmamızda aile öyküsü tablo 5 de fizik muayene, kan tahlili ve ultrason sonuçları ile ilişkilendirilerek ayrıca ele alınmış ve daha geniş tartışılmıştır.)

Bulgularımıza göre normal kontrol grubunda yaş ortalaması  $15.72 \pm 1.20$ , PKOS 'lu hastalarda  $17.37 \pm 1.84$ , PKO benzeri olgularda  $15.85 \pm 1.40$  olarak bulunmuştur (tablo 4). Yaş arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik yapılan varyans analizinde ( $p < 0,001$ \*\*\*) oldukça anlamlı sonuç elde edilmiştir.

Bizim verilerimize göre de VKİ arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik istatistiksel analiz ( $p < 0,001^{***}$ ) oldukça anlamlı bulunmuştur. Yaş dışında bir diğer önemli parametre olan PKOS'lu hastaların %30'unun obez olduğu bilinmektedir (255). Prepubertal ve pubertal çocukların yaklaşık %10'u obezdir (250). Bir başka çalışmada ise PKOS'nda, özellikle santral tipte olmak üzere % 30-75 oranında obezite görülmektedir. Obezite, ayrıca PKOS'un yaygın özelliklerinden olan insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (250).

Konuya yönelik yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların %50'sinden fazlası obezdir (256). Android tip veya santral obezite anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. Bel / kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir (258). PKOS'nda obezite görülme sıklığı %40–60 olarak bildirilmektedir. Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Rosenfield ve arkadaşları (258); obezite prevalansı da dahil adolesan ve erişkin PKOS'lularda artmış bel kalça oranının insülin direncine benzer bulgular tespit etmişken, aksine Van Hooff ve arkadaşları (259), VKİ ve bel-kalça oranı açısından, PKOS'lular ile normal menstrüel sikluslu adolesanlar arasında fark saptamamışlardır (260). Bizim bulgularımız VKİ ile PKOS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu sonuç literatürle uyumludur. Yapılan başka bir çalışmada obezitenin tek başına hastalığın doğasında insülin direncini artırdığına değinen bir çalışmada DEXA ile üst ve alt vücut yağ bölgesinin kas ve yağ dağılımı araştırılmış, yağ dağılım indeksi hesaplanmış : üst vücut bölgesi yağı –alt bölgesi yağ dağılımı (kg indeks )  $< 0,9$  ise jinooid yağ dağılımı ve  $> 1,1$  ise android yağ dağılımının olduğu bulunmuş. Bu çalışmanın sonucunda da PKOS vakalarında glukoz intoleransı, beta hücre disfonksiyonu daha erken yaşlarda başladığını, erişkin yaşlarda gestasyonel diabetes daha fazla görülmekte ve uzun yıllar olumsuz metabolik ortama maruz kalmakta olduğunu göstermiştir (261).

Çalışmamızda sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik istatistiksel analizlerde ( $p < 0,01^{**}$ ) oldukça

anlamli sonuçlar elde edilmiştir.PKOS'lularda sistolik ve diastolik tansiyon arteriel değeri normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. PKOS'lu 186 adolesanda ve erişkinlerde (hipertansiyon tanımı 130/85 mmHg üzeri kabul edilelerek) yapılan bir çalışmada hipertansiyon varlığı erişkinlere benzer olarak erken ve ciddi metabolik rahatsızlıkların güçlü bir markırı olabileceğine değinmişlerdir. Bu yüzden yaşam tarzı değışikliğı ve farmakolojik tedavinin geciktrilmemesi vurgulanmıştır. Bu çalışmada ayrıca hipertansif PKOS'lu grupta yüksek androjen seviyeleri kan basıncı regülasyonunda rolü olabileceğini önermişlerdir (262) (tablo 4 ).

Çalışmamızda kandaki total testesteron seviyesi arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik istatistiksel analizde (  $p<0,001^{***}$ ) oldukça anlamlı sonuç elde edilmiştir. (tablo 4) Konuya yönelik yapılan bir çalışmada olguların %82,6'sında hiperandrojenemi saptanmıştır (257). Bunların %43,5'inde biyokimyasal hiperandrojenizm, % 60,9'unda klinik hiperandrojenizm izlenmiştir. Bu çalışma sonucu bizim bulgularımızı desteklemektedir. PKOS'da serum tT düzeyi olguların yaklaşık % 60'ında yüksek olarak bildirilmektedir. Conway ve ark. 556 PCOS olgusunun % 22,3' ünde, Legro ve ark. 626 olgunun % 60,8' inde, Hahn ve ark. 200 olgunun % 81' inde yüksek tT düzeyi bildirmişlerdir (263-264). Altı çalışmayı ve 3464 PKOS olgusunu kapsayan bir metaanalizde ise tT yüksekliğı % 37 olarak rapor edilmiştir (265). PKOS'lu erişkinlerde yapılan Güneydoğu Anadolu'da 87 kişilik bir çalışmada serum total testesteron seviyeleri ve hirsutizm oranları arasında ilişki bulunmamıştır (266). Bizim çalışmamızda bu sonuçlar literatürle uyumludur.

Çalışmamızda baba erkek kardeş, amca, dayısında temporal kellik öyküsü olanların %31,4'ü PKOS bulunmuştur. Muayenesinde PKOS olanların %43,3 'ünde frontal ve temporal kellik bulunmuştur. İlk çalışmalarda, (267,268) erkekte erken saç dökülmesi PKOS'nun erkekteki karşılığı olarak önerilmişse de, bu evrensel olarak doğrulanamamıştır. Ancak erkek PKOS akrabaları ve kontrol grubu arasında serum DHEAS düzeyleri ve insülin direnci indeksleri bakımından ciddi miktarda örtüşme bulunmuştur. Bu anomalinin PKOS'lu olguların erkek yakınlarındaki belirleyicisi olarak kabul edilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (267–270).

Çalışmamızda fizik muayene, kan tahlili ve ultrason sonuçları ile normal, PKOS, PKO benzeri olgularının bazı sosyo demografik özelliklere göre dağılımı yapılmıştır (tablo 5). Buna göre çalışmamızda PKOS'na yönelik aile öyküsü olan olguların %52,7 'i normal, %36,4'ü PKOS , % 10,9'u PKO benzeri olduğu görülmüştür. Konuya yönelik yapılan bir çalışmada PKOS olgularının sosyo demografik özelliklerinin içinde aile öyküsü incelendiğinde PKOS'lu olguların, %7.9'unun ailesinde PKOS olduğu görülmüştür (248). 80 indeks vakanın 115 kız kardeşinde yapılan bir çalışmada kardeşlerin %22'sinde PKOS görülmüştür, oysa bir ilave %24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur (15). PKOS'lu 29 ailenin analizinde polikistik overler ve yükselmiş androjen seviyesine göre kız kardeşlerin %66'sında, annelerin %52'sinde sendrom belirlenmiştir ki, bu oranlar 10 kontrol ailesinde görülenden önemli oranda yüksek bulunmuştur (263). Etkilenmiş hastaların 93 birinci derece akrabası arasında da 50 kız kardeşin 16'sında (%32) ve 78 annenin 19'unda PKOS görülerek benzer sonuçlar gözlenmiştir. Semptomları maskelenmiş bireyler de dikkate alındığında sıklığın kız kardeşlerde %40 ve annelerde %35'e çıktığı görülmüştür (272). Tersine, 102 kız kardeş ve 50 anneden oluşan Türk PKOS kadınlardaki çalışmada sırasıyla bu oranlar %16 ve % 8 olarak belirlenmiştir (273). Bir başka çalışmada ise PKOS oluşumunda genetik etmenlerin önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir. Miller ve arkadaşları PKOS olan kadınların annelerinde %24, kız kardeşlerinde %32 oranında aile öyküsü olduğunu göstermişlerdir (274). PKOS olan kadınların birinci derece akrabalarında %20-%40 etkilenme olduğu belirtilmektedir (275). Bizim bulgularımız literatürle uyumludur. Sonuç olarak bu bulgular gösteriyor ki PKOS'lu kadınların 1.derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Yapılan bir çalışmada da birinci derece akrabası PKOS tanısı almış 18 adolesanda yüksek HOMA IR skorlarına, düşük QUICKI değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. Tip 2 diabeti olan çoğul risk faktörleri olan akrabası olan adolesan yaş grubunda taramanın agresif olması gerektiği sonucuna varmışlardır (277). Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir. PKOS'lu hastaların annelerinin %46'sında, kız kardeşlerinin %14'ünde metabolik parametrelerinin bozulduğu izlenmiştir (276). Aile öyküsü olanların ilk çocuktan itibaren sırasıyla diğer kız

çocukların izlenmesi erken tanı ve PKOS'nun uzun dönem etkilerinin önlenmesi açısından önemlidir. Çalışma sonucumuz aile öyküsü ile PKOS sıklığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Erkekler ve PKOS'lu kadınların erkek kardeşleri için bir PKOS fenotipi belirlenememiştir.

PKOS hastalarında hirsutizm görülme sıklığı çalışmalara göre farklı olarak % 17- 100 arasında geniş bir aralıkta belirtilmektedir (278-280). On altı çalışmayı ve 5647 PKOS'lu olguyu kapsayan bir meta analizde, Ferriman-Gallwey sistemine göre hirsutizm oranı % 57 olarak bulunmuştur (265). Çalışmamızda son bir yılda tüylenme öyküsü olan olguların %45,3 'i'ü normal, % 40'ında PKOS , % 14,7'si PKO benzeri olduğu görülmüştür. Daha önce (tablo 2) tartışıldığı gibi hirsutizm prevalansı %2–8 arasında değişmektedir. Etnik gruplar arasında farklılıklar vardır. Hirsutizm adolesanların üçte ikisinde mevcuttur (281). Hiperandrojenizmi olan kadınlarda ise hirsutizm yaklaşık %70 oranında görülmektedir (282,283). Kılların büyümesindeki kişisel varyasyonlar etnik farklılıklarla ilgili olabilir, bu durum dünyanın farklı yerlerinde PKOS prevalansının değişkenliğini de yansıtabilir. Bir çalışmada, beyazlardaki PKOS oranı siyah kadınlardakinden farklı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda fizik muayene, kan tahlili ve ultrason sonuçlarına göre normal, PKOS, PKO benzeri olgularda son bir yıl içindeki tüylenme artışına (tablo 5) yönelik yapılan istatistiksel analiz anlamlı çıkmıştır (p:0,047).

Çalışmamızda son bir yılda PKOS'lu olguların fiziki muayenesinde %12'sinde sivilce , %33,6'sında cildinde yağlanma %30,2'sinde saçlarında dökülme olduğu görülmüştür. Androjen seviyesi artmış %44,8 olguda akne varlığı görülmüştür (tablo 5). Konuya yönelik yapılan bir çalışmada androjen seviyesi normal olanların %40,9'unda sivilce görülmüştür. %1,3'ünde androjenik alopesi izlenmiştir. Artmış ovarian androjen üretimi akne oluşumu ile ilişkili değildir. Bu yüzden bir izole semptom olarak akne PKOS'nun bir belirtisi sayılmamalıdır. Ayrıca, androjen seviyeleri ile başlangıç yaşı, akne, akantozis nigrikans, androjenik alopesi, klitoromegali arasında ilişki saptanmamıştır. Artmış androjen seviyeli olanlarda daha az hirsutizm izlenmiştir. Sadece VKİ artmış androjen seviyelerini istatistiksel anlamda predikte ettiğini göstermiştir. Hiperandrojenemi adolesan arasında spesifik PKOS fenotipi ile ilişkili olmadığı, akne ve hirsutizmin



hiperandrojenemi olmadan da görülebildiği belirtilmiştir (265). Bizim çalışmamızda androjen düzeyi PKOS'lularda daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni örneklem grubumuz yanında coğrafi, sosyo ekonomik, ırk gibi değişkenlerden kaynaklanabilir. Ayrıca dermatoloji kliniğine başvuran akneli her üç kadından biri PKOS tanısı aldığı gösterilmiştir (284). Özellikle artmış serbest testesteron ve DHEAS olmak üzere hiperandrogenemi, yaşları 12–18 olan akneli ancak hirsutizmi olmayan adolesan kızların %88 'inde tespit edilmiştir (285). Bu bulgu bizim sonucumuzu desteklemektedir.

Çalışmamızda karbonhidrat ağırlıklı beslenen hastaların % 24,9'u PKOS olduğu görülmüştür. Az yemek yemesine rağmen kilo artışı olan olguların %37,5'i PKOS, şekerli besinler tüketimi sonrası kendisini aç, yorgun ve sinirli hisseden olguların,%32,1'i PKOS olduğu görülmüştür. Konuya yönelik çalışmalarda PKOS'lu kadınların %10'unda tip2 diyabet ,%35'inde prediyabet hatta PKOS'lu adolesanlarda tip 2 diyabet oranının %11–33 arasında olduğu belirtilmektedir (286).

Bizim çalışmamızda annesinde teyzesinde ve halasında kalp, diyabet, yüksek tansiyon öyküsü olanların % 26,2'si PKOS'dur ( Tablo 5). Baba, erkek kardeş, amca ve dayısında kalp, diyabet, yüksek tansiyon öyküsü olan olguların %31,3'ü PKOS'dur (Tablo5). Bizim çalışmamızda bulgumuzun istatistiksel analizinde anlamlı sonuç elde edilememesine rağmen literatürle uyumludur. Literatürde PKOS'lu hastaların birinci derecede akrabalarında, pankreas beta hücre disfonksiyonu varlığı, insülin direnci artışı ve bunlara eşlik eden tip 2 DM ve bozulmuş açlık glisemisi gelişme risklerinde artış olduğu gösterilmiştir (263,271-273). Bu olaya ters yönden bakıldığında, obez PKOS'lu hastaların ailelerinde tip 2 DM öyküsü varlığının insülin direnci artışı ile yakın beraberlik gösterdiği bildirilmiştir (273). Obez olmayan PKOS'lu hastalarda ailede tip 2 diabetes mellitus öyküsünün insülin duyarlılığı üzerine etkileri konulu Başkent Üniversitesi'nde yapılan bir projede hastalar iki gruba ayrılmış ve her iki grubun incelenmesinde benzer HOMA-IR değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Çalışmalarında obez olmayan PKOS'lu hastalarda anlamlı bir insülin direnci varlığı gösterilememiştir. Ailede diyabet ve/veya hipertansiyon öyküsü olan çocukların metabolik sendrom açısından aile öyküsü olmayanlara göre 4.7 kat daha fazla risk altında olduklarını

bildirmişlerdir (287). Williams ve arkadaşları ailesinde hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı öyküsü olan lise öğrencilerinin dislipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi metabolik sendrom komponentlerinin gelişimi açısından riskli olduklarını bildirmiştir (288).

Muayene sonucunda PKOS olgularının %40,9'unda akantozis nigrikans saptanmıştır. Akantozis nigrikans erişkinlerde insülin rezistansı ve diyabet için bir potansiyel belirteç olarak düşünülürken çocuklarda benzer bir durum gösterilmemiştir (291–292). Roshid ve ark. (290)'nın alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı tespit ettikleri 36 vakalık bir çalışmada, 13 (%49) olguda akantozis nigrikans bulduklarını bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda ortak bir görüş birliği olmadığı ancak bizim bulgumuz %40,9'dur ve Roshid ve ark. (290)'nın çalışma bulguları ile örtüşmektedir.

Çocukluk çağında obezite yanında akantozis nigrikans, intrauterin gelişme geriliği, prematür adrenarş/ PKOS insülin rezistansının habercileri olarak kabul edilmektedir. Akantozis vücudun kıvrım yerlerinde oluşan hiperpigmente alanlara verilen isim ve çocukluk çağındaki tip 2 diyabet vakalarının %90'nına eşlik etmektedir (286). Bazı çalışmalara göre şişman çocuklarda AN olmaması insülin direncinin aleyhine kabul edilmemeli ve BMI SD> +3 olan bütün çocuklarda hiperinsülinizm araştırılmalıdır (289).

Çalışmamızda fiziki muayenesinde android tip obezitesi olan olguların % 41,6'sı PKOS 'dur (tablo 5). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı arttığı belirtilmektedir. Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir (293). PKOS un obezite ile ilişkili prevalans çalışma sonuçları tablo 2 de tartışıldığı gibi %50 dir. Silva ve ark.'nın (294) ileri sürdüğü gibi obezitenin artması ile PKOS'nun adolesanlar arasında epidemi haline gelmesi geniş çalışmalarla araştırılmalıdır (294). Preliminer çalışmalar göstermektedir ki daha yüksek VKİ, bel –kalça oranı, ACTH – stimüle androjen seviyesi ve OGTT daha yüksek ortalama insülin seviyesi olan kızlarda PKOS riski daha yüksektir (287). Bizim çalışma sonucumuz literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca bazı popülasyonlarda obeziteye bağlı bel çevresinde

yalnızca orta düzeyde artışlar ile birlikte insülin direncine, metabolik sendroma ve tip 2 DM'e predispozan olduğu gösterilmiştir. (Örneğin Güney Asya, Çin, Japonya) Çocukluk çağında obezitenin alarm verici düzeyde artış eğiliminde olması, sadece tip 2 diabet açısından değil, PKOS için de predispozan bir faktör olabileceğini gösterir (263).

Çalışma grubuna yapılan transabdominal ultrasonografi sonucunda her iki overin toplam folikül sayısı ortalama 14.98 (4–28) olarak saptanmıştır. Bu grubun içinde toplam 90 adolesanda (%34,2) siyah inci kolye dizilimi tarzında ovaryan morfoloji fark edilmiştir. Transabdominal ultrasonografi ile her iki overde saptanan follikül sayısının karşılaştırılmasına yönelik yapılan varyans analizinde de istatistiksel açıdan ( $p<0,001^{***}$ ) oldukça anlamlı fark bulunmuştur. PKOS ve PKO benzeri olgularında follikül sayısı normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. PKO görüntüsü, Rotterdam tanı kriterleri arasında yer almaktadır (4). PKOS olmayan adolesanların %10-48'i polikistik görünümde overlere sahiptir. Hastaneleri temel alan çalışmalara göre; ultrasonografik polikistik over varlığı %45–92 arasında değişmektedir (295). Van hooff'un yatığı bir çalışmada regüler menstrüel siklusu olan adolesanların %9'unda polikistik over görünümü izlenirken, irregüler menstrüel siklusa sahip olan adolesanların % 28'inde polikistik over görünümü izlenmiştir (296). Düzensiz menstrual sikluslu adolesan kızlarda polikistik overin prevalansı belirgindir. Oligomenoreli zayıf adolesan kızlar üzerindeki bir çalışmada bunların %45'nde polikistik overler görülmüştür (296). Benzer olarak menstrüel düzensizliği olan 73 sağlıklı kızda overin ultrasonografik görünümü vakaların %36'sında homojen, %23'ünde multifoliküler ve %41'nde polikistik bulunmuştur (56). Ultrasonografide PKO görünümü, adet düzensizliği ve /veya hirsutismusu bulunan adolesanlarda yaygın olmakla beraber, normal menstrüel siklusu olan kızlarda ve prepubertal çocuklarda da görülebilir (296,71). 16–23 yaş arası bir kohortta, normal populasyonun %33'ünde PKO saptanmıştır (296). Bir başka çalışmada ise, 16 yaşındaki oligomenoreli kızlarda, düzenli menstrüel sikluslu yaşlılarına göre PKO insidansı 5 kat daha yüksek bulunmuştur (71). Adolesan dönemde PKOS tanısında PKO görünümü diagnostik kriter olarak kabul edilmemesi gerektiği belirtilmektedir. Görülme sıklığı çalışmalarda geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Orio ve ark. 100

PKOS olgusunda % 33, Amer ve ark. 161 PKOS olgusunda % 57,8, Rajkhowa ve ark. 153 PKOS olgusunda % 92,2, Williamson ve ark. 162 PKOS olgusunda % 99,2 oranında PKO görüntüsü rapor etmişlerdir (66). On iki çalışmayı ve 2727 PKOS olgusunu içeren bir meta analizde PKO görüntüsü % 76,9 oranında bildirilmiştir (265) bizim çalışmamızda yapılan transabdominal ultrasonografi sonucunda toplam 90 adolesanda (%34,2) PKO morfolojisi saptanmıştır. Bu sonuç literatürle karşılaştırıldığında düşük olmakla birlikte içinde yaşanan coğrafi bölgeyi temsil etmesi adına önemlidir.

Çalışma grubuna yapılan fizik muayene sonucu PKOS'lu olguların FG skorundan aldıkları puan normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. (8 ve üzeri olgular pozitif kabul edilmiştir) PKOS'lu olgularda hirsutizm daha fazla görülmektedir. PKOS hastalarında hirsutizm görülme sıklığı çalışmalara göre farklı olarak % 17- 100 arasında geniş bir aralıkta belirtilmektedir (278–280). On altı çalışmayı ve 5647 PKOS' lu olguyu kapsayan bir meta analizde, FG sistemine göre hirsutizm oranı % 57 olarak bulunmuştur (265). Klinik hiperandrojenizme subjektif sayılabilecek FG skorlaması ile karar verilmektedir. Bu nedenle biyokimyasal hiperandrojenizmi olmayan olguların sadece yüksek hirsutizm skorları nedeniyle hiperandrojenemik kabul edilmeleri de tartışılabilir.

Çalışma grubundan alınan omentin 1 düzeyi PKOS'lu olgularda, normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ) (tablo 7). Omentin 1 obezlerde ve insülin direnci olanlarda (metabolik sendrom, tip 2 diyabet vb) azalan, yağ hücrelerinden salgılanan bir proteindir (222). Bizim çalışmamızda insülin direnci olanlarda (PKOS mevcut olan ve olmayan) omentin 1 seviyesinin daha düşük ( $p:0.03$ ) olduğu bulunmuştur (tablo 10). Omentin 1 düzeylerinin, PKOS'lulardaki diğer tanı parametreleri ile ilişkisi, sendromun etyopatogenezi konusunda bilgi verebileceği gibi hangi parametrelerin gelecekte metabolik riske işaret ettiğini de belirleyebildiği gösterilmiştir (222). Bu literatür bizim bulgumuzla uyumludur. Prats-Puig ve ark. (2011) HOMA IR, açlık trigliserid, kan basıncı ve ailesinde diabeti öyküsü ile ilişkiliyken vücut ağırlığı, yağ miktarı ve ailesinde obezite öyküsü olanlarda ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, omentin1 prepubertal çocuklarda insülin sensitivitesini ve kan basıncını integre edebilen bir adipokin olduğu

belirtilmiştir (297). Bu sonuç tüm PKOS'lu adolesanları temel aldığımızda bizim sonucumuzla örtüşmemektedir. Bunun nedeni bizim yaş grubumuzun 15–19 yaş grubu olmasından kaynaklanabilir. 15-19 yaş grubunun hormonal gelişimini tam tamamlamamış olması, kilo alma ve verme sıklıklarının çok değişmesi, adipoz dokunun yerleşik hal alamaması gibi nedenlerden kaynaklanmış olabilir. Yaşa göre değişimim belirleyebilmek için her yaş grubunu içine alan izlem çalışmalarının ihtiyaç duyulmaktadır. Konuya yönelik başka bir çalışmada (n:60) PKOS'lu hastalarda omentin 1 ve diğer adipokinler karşılaştırılmış, omentin 1 ve girelin ( $p<0.001$ ) seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu sonucun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada artmış insülin sensitivitesinin endokrin ve parakrin yol ile omentin 1 / resistin oranının artırdığını öne sürülmüştür (298). Bizim çalışmamızda omentin 1 seviyesinin yüksek olması, adolesanlarda PKOS'nun tanılanmasının daha güç olduğunu belirten literatür bilgisi ile uyumludur (298).

Çalışmamızda omentin 1'in üç grup arasında yaptığımız karşılaştırmada, PKOS'lu olgularda, normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (  $p:0,018$ ) ( Tablo 8). Yine omentin 1 seviyesi ile VKİ, BKO, LDL, açlık glukozu, VLDL ve HOMA IR gibi parametrelerle arasındaki ilişki incelediğinde omentin 1'in PKOS'lu olgularda, normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 9). Tartışmamızda omentin 1'in üç grup arasında karşılaştırmasında PKOS lehine artmış sonuçlar tablo 8 ve 9 'da birbirini desteklediğinden, bir arada tartışılmıştır.

Çalışmamızda PKOS'lu adolesanlarda insülin direnci olanlarda omentin-1 düzeyi, insülin direnci olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (tablo 12). Bu da omentin 1'in metabolik hastalıklarda bir biyomarkır olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (31). Bu bulgu bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda omentin -1 ile BKO, dislipidemi, yüksek kan basıncı, HOMA IR rasında negatif korelasyon bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Erişkin yaş popülasyonunda plazma omentin 1 seviyeleri istatistiksel olarak artmış bel-kalça çevresi, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve glukoz intoleransı gibi metabolik risklerle negatif ilişkilidir. Serum omentin 1 seviyeleri VKİ, HOMA IR, açlık insülin, TNF-alfa, IL-6, plazma glukoz ile negatif

ilişkili bulunmuştur (299). Bu çalışma bizim çalışmamızla uyumlu olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Bu durum adolesan dönemde glukoz ve adipoz doku metabolizmasının labil olmasından kaynaklanabilir.

Konuya yönelik Akbarzadeh S ve ark. (2012) Rotterdam 2003 kriterlerine göre tanı almış obez olmayan PKOS'lu kadınlarda omentin1 ve vaspinin seviyesinin değişip değişmediğini araştıran kesitsel (n:39) vaka kontrollü yaptıkları bir çalışmada; omentin1, vaspin, LDL, açlık glukozu, VLDL ve HOMA IR arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Omentin 1 ve vaspinin seviyesinin azalması PKOS'nda belirleyici bir rolü olmadığı gösterilmiştir (299). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada serum omentin 1 seviyeleri normal glukoz toleransı olan gruba göre bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabeti olan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalar bizim çalışmamızı desteklemektedir. Choi JH ve ark. (2011) omentin 1 seviyelerinin obez olmayan ve glukoz intoleransı olmayan PKOS'lu kadınlarda azaldığını, postprandial hiperinsülinemi ve hipergliseminin PKOS'ndaki açlık değerlerine göre omentin 1 düzeylerinde düşüşe daha çok katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (300). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Çalışmamızda omentin 1 seviyesi ile APO B/A1 oranı, FAI ve total testesteron haricinde diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında negatif ilişki gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda omentin-1 VKİ, bel kalça oranı, HDL ile negatif ilişkilidir. Plazma omentin 1 seviyelerini obez ve zayıf iki hasta grubunda yapılan karşılaştırmalı bir başka çalışma da ise, obezlerde seviyesinin azaldığını, VKİ, bel çevresi, insülin rezistansı, leptin ile ters ilişkili olduğu, adiponektin ve HDL seviyeleri ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu yüzden omentinin metabolik sonuçlar için özellikle de obezite ilişkili komorbiditede prediktif olabileceğini öne sürmüşlerdir (301). Bu çalışma sonucu bizim çalışma sonucumuzla uyumlu değildir. Bunun nedeni PKOS'nun adolesan dönemde tanılanmasının güç olmasından kaynaklanabilir. Çünkü bu konuya yönelik literatür incelendiğinde çalışmaların daha çok erişkin kadınlar üzerinde yapıldığı ve yaş arttıkça PKOS tanı kriterleri (fizik muayene, lab, ultrason) birbirini desteklediği, ancak adolesanlarda bu ilişkinin kurulamayabileceği belirtilmektedir (299-301).

Tablo 9’da omentin 1’in total testesteron ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Artmış androjen seviyeleri de PKOS’lu kadınlarda omentin1 seviyelerinde azalmaya katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (300). Bu bulgu literatürle uyumludur.

Ergenlik dönemindeki kızlarda PKOS tanısı zor olsa da metabolik sendrom ile güçlü ilişkisi nedeniyle kapsamlı değerlendirilmesi gereklidir. Çalışmamızda PKOS’lu olgularda, normal ve PKO benzeri olgular arasında metabolik sendromu doğrulayan trigliserid, LDL, sistolik ve diastolik kan basıncı gibi bazı kriterlerin karşılaştırılmasında grupları arasında istatistiksel ( $p<0,01^{**}$ ) anlamda fark bulunmuştur ( Tablo 8). Buna göre PKOS ‘lu olguların sistolik ve diastolik kan basıncı ile normal, PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Retrospektif bir çalışmada patolojik olarak tanılanan PKOS öykülü kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon oranında yaklaşık 4 kat artışa sebep oldukları bildirilmiştir (186). Bogalusa Kalp çalışmasında obez adolesanların erişkin dönemde hipertansif olma riskinin, diğerlerine oranla 8,5 kat arttığını göstermiştir (302,303). Çocukluk yaş grubunda da obezite ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında belirgin ilişki olduğu görülmüştür (303). Geniş kapsamlı diğer bir çalışma olan TEKHARF (Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) (304) çalışmasında ise metabolik sendrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir. Homones ve kardiovasküler sağlık konulu ESHRE Capri work-shop verilerinde reproduktif çağ boyunca kadın değerlendirildiğinde PKOS ve hormonal kontrasepsiyon genç hasta grubunun en belirgin risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (32). PKOS’nda lipid metabolizmasında önemli olabilir (306). Obez PKOS’ ‘lu adolesanlarda lipid anormalliklerinin bulunması olası olup, bu olgularda bazal lipid profiline bakılabilir (305). Çalışmamızda PKOS’lu olguların kandaki trigliserid düzeyi diğer olgulara göre daha yüksek bulunmuştur ( Tablo 8). HDL ve LDL düzeyleri de PKOS’lu olgularda diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni çalışma grubumuzun adolesanlardan oluşmasından kaynaklıdır (tablo 8). PKOS vakaları genç yaşlardan itibaren 15–20 yıl olumsuz lipid profiline maruz kalmakta ve bu durum ileride metabolik ve kardiyak problemlere zemin hazırlamaktadır(307). 2001 İnsülin

rezistansı aynı zamanda PKOS'nda artmış lipid anormallikleri gibi metabolik bozuklukların gelişmesine yardım edebilir (308–311). Dislipidemi özellikle yüksek trigliserid ve düşük HDL düzeyi erişkin PKOS'lu kadınların %70'inde vardır (312). Yapılan bir çalışmada genç populasyonun yarısında HDL cinsiyet referanslarının altında oysaki %24'ünde trigliserid düzeyi artmıştır. Düşük HDL, hatta LDL seviyesi normal olsa bile gelecekte olabilecek kardiyak riskin önemli bir prediktörüdür (313). LDL kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren delil mevcuttur.

PKOS erken yaşta başlayan bir hastalık olması nedeni ile makrovasküler hastalıklar için risktir. Çalışmamızda açlık insülin değeri ile normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,01^{**}$ ) açıdan anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 8). Obez, hiperandrojenizm bulguları olan küçük bir grup adolesanda artmış açlık insülin seviyeleri bildirilmiştir. Ayrıca, bu kızlarda glikoz ve yemeğe karşı artmış insülin yanıtı gözlenmiştir (314). Yaşları 11–14 olan obez PKOS'lu erken adolesan dönemdeki bir grup olguda da öglisemi –hiperinsülinemi ve hiperglisemik klemp kullanarak insülin sekresyon ve sensitivite anormallikleri bulunmuştur. Periferik insülin sensitivitesi, yaş ve kiloca eşleştirilmiş normal kontrollere göre %50 daha düşüktür. İnsülin rezistansı, artmış açlık insülin seviyeleri ve normal hepatik glikoz üretimi ile dökümanite edilmiştir. PKOS'lu erişkinlerde yapılan çalışma sonuçlarının aksine PKOS'lu obez adolesanlarda, insülin rezistansı, artmış pankreatik insülin üretimi ile kompanse ediliyor görünmektedir (83). Bizim çalışma sonucumuz literatürle uyumludur. Bunun aksine Van Hooff ve arkadaşları(315), oligomenore ve hiperandrojenemili bir grup adolesanda hiperinsülinemi bulgularına rastlamamıştır, Bunun nedenini çalışma populasyonunun çoğunluğunu zayıf hastalardan oluştuğunu ve farkın bundan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kandaki sT3 değeri ile normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,001^{***}$ ) açıdan anlamlı fark vardır (tablo 8). PKOS'lu olguların kandaki sT3 seviyesi normal ve PKO benzeri olgularına göre daha düşüktür. PKOS hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğunu, Balen ve ark. 1871 olguda % 0, Azziz ve ark. 873 olguda % 0,7 olarak saptarken Janssen ve ark. 175 olguda % 20,6 gibi



yüksek oranda bulmuşlardır (316, 253, 317). Beş çalışmayı kapsayan meta analizde PKOS'nda tiroit fonksiyon bozukluğu % 1,2 olarak rapor edilmiştir (248). Bu çalışma sonuçları ile bizim sunucumuzla uyumlu değildir. Bunun nedeni çalışma grubunun adolesan olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, PKOS etyolojisinde ve tanımlanmasında sT<sub>3</sub> nonspesifik bir parametredir.

Kandaki DHEASO<sub>4</sub> düzeyi ile Normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel açıdan PKOS lehine anlamlı (p<0,001\*\*\*) düzeyde fark bulunmuştur (tablo 8). PKOS'lu olguların kandaki DHEASO<sub>4</sub> düzeyi diğer olgulara göre daha yüksektir. Serum DHEAS düzeyiyle ilgili olarak Orio ve ark. 100 PCOS olgusunun % 27' sinde, Chang ve ark. 316 PKOS olgusunun % 22,5' inde, Hahn ve ark. 200 PKOS olgusunun % 38' inde yüksek oranlar saptamışlardır (308, 271, 318). Ayrıca başka bir çalışmada PKOS olgularının yaklaşık % 25' inde DHEASO<sub>4</sub> seviyelerinde hafif artış olduğu belirtilmiştir (319). Özellikle artmış serbest testosteron ve DHEASO<sub>4</sub> olmak üzere hiperandojenemi, yaşları 12–18 olan akneli ancak hirsutizmi olmayan adolesan kızların %88 'inde tespit edilmiştir (323). Bizim bulgumuz literatürle uyumludur.

Çalışmamızda kandaki APO B seviyesi ile normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel (p< 0,001\*\*\*) açıdan anlamlı fark bulunmuştur. PKOS'lu olguların kandaki APO B seviyesi diğer olgulara göre daha yüksektir (tablo 8). Çalışmamızda PKOS'lu olgularda FAI oranı diğer gruplara göre yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel açıdan önemlidir (p<0,05\*) (tablo 8). Günümüzdeki Amerikan Kalp Cemiyeti/Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü bildirisine göre bu tür kişilerde metabolik sendroma ve insülin direncine predispozan özellikler arasında şunlar bulunmaktadır: 1- 60 yaş öncesinde birinci derece akrabalarda tip 2 DM, 2- PKOS, 3- yağlı karaciğer, 4- C-reaktif protein >3mg/dl, 5- mikroalbuminüri, 6- bozulmuş glikoz toleransı, 7- total ApoB yüksekliği (320). Yine benzer şekilde kandaki APOB/A<sub>1</sub> oranı normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel (p<0,05\*) açıdan fark bulunmuştur (tablo 8). PKOS'lu olguların kandaki APOB/A<sub>1</sub> oranı diğer olgulara göre daha yüksektir (tablo 8). APO B/APO A<sub>1</sub> oranı FAI artmış olan obez adolesanlarda yüksek bulunmuştur (321). Çinli adolesan kızlarda hem metabolik hem de premetabolik sendrom için iyi bir

prediktif markır olabileceği ifade edilmiştir(321). Bu alışmada APOA<sub>1</sub> seviyesi metabolik sendromlu adolesanlarda dūřuk bulunmuştur. APO B seviyelerinde farklılık saptanmamıştır. Bu alışma da APO B seviyelerin fark yokken bizim alışmamızda APO B değerinin PKOS'lu olgularda, diğer olgulara gōre daha yūksekk çıkmıştır. (tablo 8) Bu farklı sonuçlar çalışmaların yapıldığı coğrafi farklılık yanında genetik faktōrlerle de ilişkili olabileceğini dūřündürmektedir.

Çalıřmamızda kandaki prolaktin dūzeyi ile normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ( $p<0,05^*$ ) açıdan anlamlı fark bulunmuřtur. PKOS'lu olguların kandaki prolaktin dūzeyi PKO benzeri olgularına gōre daha yūksektir. Ayrıca bazı çalıřmalarda PKOS olgularında hiperprolaktinemi incelenmiřtir ve Glinborg ve ark. 340 olguda % 2,3, Escobar- Morreale ve ark. 109 olguda % 3,7, Khoury ve ark. 112 olguda % 15,2 oranında hiperprolaktinemi rapor etmiřlerdir (247,278). Yine 9 çalıřmayı kapsayan meta analizinde PKOS olgularında hiperprolaktinemi % 4,3 olarak rapor edilmiřtir (8). PKOS'nda serum prolaktin de yūkselmeler muhtemelen kronik ōstrojene maruziyet sonucu laktotrop stimūlasyonla ilgili olarak %20 ve %40 arasında bildirilmiřtir (205).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Biz çalışmamızda PKOS prevalansını %4,04 (n:263) olarak bulduk.
- 2) Biz çalışmamızda PKOS teşhisi koyarken Rotterdam tanı kriterlerini (oligoanovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, ultrasonografik PKO görünümü, bu üç bulgudan ikisinin varlığı) kullandık. Buna göre 63 (% 41,7) hastada PKOS saptadık.
- 3) İnsülin direnci olanların % 47,3 ünde PKOS saptandı. PKOS'lularda omentin 1 düzeyi yüksekken PKOS'lu olup insülin direnci saptananlarda omentin 1 düzeyi daha düşük bulundu. PKOS'lu hastalarda, obezite ile insülin rezistansı arasında kompleks bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz.
- 4) Omentin 1 düzeyi ve yaş değişiminin saptanabilmesi için değişik yaş gruplarında omentin 1 düzeyi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 5) Yine bulgularımız doğrultusunda, PKOS'nda çalışmaya alınan 263 PKOS'lu (n:38,%14,4) hastada insülin direncinin HOMA-IR değerleri ile incelenmesinin sonucunda, insülin direncinde anlamlı bir artış saptandı. Bu sonuç da literatürle uyumludur.
- 6) Ailesinde PKOS olan grupta biz de PKOS'u daha sık saptadık.
- 7) Ailede diabetes, hipertansiyon, kalp hastalığı öyküsü varlığı adolesanlarda PKOS ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.
- 8) Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda anlamlı bir insülin direnci ile anlamlı ilişki bulunduğu için bu hastaların erken dönemde diyetlerinin düzenlenmesi ve egzersiz alışkanlığı kazanmalarının sağlanması uygun olacaktır.

PKOS açısından taramanın adolesan dönemde yapılması ve erken teşhis bir takım komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olabilir. İntrauterin gelişme geriliği ve prematür adrenarşi olan kız çocuklarda PKOS daha sık görüldüğü için, bu kızlar obezite ve insülin rezistansı bakımından incelenmelidir.

Yukarıda detaylıca tarif edilen yeni üç tanı kriterinde oligoanovulasyonu olan % 31,2 , klinik hiperandorjenizmi olan % 29,3 ,biyokimyasal hiperandrojenezmi olan % 10,6 , ultrasonografik PKO görünümü olan % 17,9'dur. Bu durum ise beraberinde ek problemler getirmiştir. Örneğin hiperandrojenizmi ve hirsutizmi olan ama adetleri

düzenli olan hastalar PKOS kapsamına alınmalı mıdır? Bunun yanında ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olan ancak hirsutizm tariflemeyen kadınlarda tanı ne olmalıdır? Dolayısıyla üç tanı kriteri ile ortaya çıkan bir çok fenotip ve bu fenotiplerden dördünün oligomenore + hirsutizm + PKO, oligomenore + hirsutizm, hirsutizm + PKO ve oligomenore + PKO) her birinin PKOS için varsaydığımız uzun dönem risk faktörlerini taşıyıp taşımadığı, bu hastaların hepsine benzer medikal yaklaşımda bulunup bulunulmayacağı bugün için net değildir. Yukarıdakiler gibi tanısı net olmayan ancak yüksek risk taşıyan hastaların düzenli takiplere alınarak, semptomları tam olmasa bile PKOS bileşenleri açısından incelenmesi, bu hastalardaki komplikasyonları azaltabilir. Dahası, tanısı kesin olmayan hastaların takibinde, PKOS gelişirse, hastalığa erken dönemde müdahale etme şansımız olabilir. PKOS tanı kriterleri, kesinlik bakımından halen istenen seviyeye gelemediği için daha ileri çalışmalara ve gözlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Adolesanda PKOS tanısı koymak zordur. İrregüler menstrüasyonu menrştan 2 yıl sonra da devam eden hirsut kızlarda PKOS'ndan şüphelenilmelidir. PKOS prezentasyonu anındaki hiperinsülinemi erken metabolik bozuklukların bir göstergesi olabilir. Erken yaşta başlamış uzun süreli hiperandrojenemi infertilite, metabolik sendrom, vasküler hastalık, kanser riski gelişimi için bir risk faktörüdür. Erken tanı ve tedavi ile adolesan ve erişkin yaşta morbidite azaltılabilir. Tedavi seçiminde PKOS'lu hastanın ana şikâyeti mutlaka dikkate alınmalıdır. Yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve kilo kaybı obez PKOS hastalarına ilk seçenek olarak sunulabilir. Oral kontraseptif, progesteron, metformin, antiandrojenler tedavi seçenekleri arasında kullanılabilir. Tedavinin ne süre ile kullanılacağı ve etkinliği konusunda daha çok çalışma gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Chereau A. Pour Servir a l'Etude des Malades des Ovaries Paris: Fortin, Masson & Cie, 1844.
2. Bulius G, Kretschmar C. Angiodystrophia Ovarii Stuttgart: F En-ke, 1897.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *AmJ Obstet Gynecol* 29:181-191,1935.
4. Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycysticovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19- 25.
5. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082,1998.
6. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists (Alabama Professional Electrology Association Study Group). *J Reprod Med* 44:870-974,1999.
7. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4006-4011,1999.
8. Adams J, Poison DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293:355-359,1986.
9. Franks S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clin Endocrinol* (Ox0) 31:87-120,1989.
10. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1:235-245,1987.
11. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, et al. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350

- patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* (0x0 41:231-236,1994.
12. Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1:870-872,1988.
  13. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14956-14960A 1998.
  14. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 38-43,1999.
  15. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75:889-92.
  16. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals: A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histo-pathology* 19:445-452,1991.
  17. Mason HD, Willis DS, Beard RW, et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1355-1360,1994.
  18. Legro RS, Kusanman AR, Demers L, et al. Elevated dehydroepi-androsterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2134-2138, 2002.
  19. Hogeveen KN, Cousin R, Pugeat M, et al. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 109:973-981, 2002.
  20. Erickson GF. Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam G (eds). *Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1992, pp 111-12S.
  21. Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, et al. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 44:571-580 1996.

22. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the SteinLe-venthal ovary and of so-called "hyperthecosis." *Obstet Gynecol* 37:59-77,1982.
23. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113-116,1962.
24. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:304-310,1983.
25. Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, et al. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:715-720,1989.
26. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43,1991.
27. Robinson S, Chan SP, Spacey S, et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol* 36:537-543,1992.
28. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 83:23-29,1989.
29. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113-116,1980.
30. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 56:897-903,1983.
31. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 40:237-241,1983.
32. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 65:499-507,1987.
33. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, et al. 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* 84:165-169,1999.
34. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance
  35. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *AmJ Obstet Gynecol* 159:423-427, 1988.
  36. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *AmJ Obstet Gynecol* 166:1191-1196; discussion 1196-1197, 1992.
  37. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 15:821-826,1995.
  38. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *AmJ Med* 98:27S-32S, 1995.
  39. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1052-1068,1994.
  40. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42:1663-1672,1993.
  41. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 96:520-527,1995.
  42. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004; 19: 623.
  43. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, et al. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 34:101-107,1985.



44. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, et al. Insulin resistance with acanthosis nigricans: The roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 35:197-205,1986.
45. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, et al. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 128:941-944,1992.
46. Grasinger CC, Wild RA, Parker IJ. Vulvar acanthosis nigricans: A marker for insulin resistance in hii'fute women. *Fertil Steril* 59:583-586,1993.
47. Wiegerinck MAHM. Early pregnancy loss in chronic hyperandro-genic anovulation. In Coelingh-Bennink HJT, Vemer HM, van Keep PA (eds). *Chronic Hyperandrogenic Anovulation*. Carnforth, UK: Parthenon, 1991, pp 169-174.
48. Homburg R, Armar NA, Eshel A, et al. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 297:1024-1026,1988.
49. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 336:1141-1144,1990.
50. Rai R, Backos M, Rushworth F, et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: A reappraisal. *Hum Reprod* 15:612-615,2000.
51. Suh CS, Sonntag B, Erickson GE The ovarian life cycle: A contemporary view. *Rev Endocr Metab Disord* 3:5-12,2002.
52. Porcu E, Venturoli S, Magrini O, et al. Orcadian variations of luteinizing hormone can have two different profiles in adolescent anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 65:488-493,1987.
53. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Postmenarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities. *Fertil Steril* 48:78-85,1987.
54. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, el al. Longitudinal change ofsonog-raphic ovarian aspects

55. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Ovarian multifolliculosity, high LH and androgen plasma levels, and anovulation are frequent and strongly linked in adolescent irregular cycles. *Acta Endocrinol (Copenh)* 111:368-372,1986.
56. Venturoli S, Porcu E, Flamigni C. Polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Pediatr* 6:388-396,1994.
57. Porcu E, Venturoli S, Longhi M, et al. Chronobiologic evolution of luteinizing hormone secretion in adolescence: Developmental patterns and speculations on the onset of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 67:842-848,1997.
58. Van Hooff MH, Voomorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 74:49-58, 2000.
59. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20: 101-4.
60. Pabuçcu R. Tanım ve Tarihçe. In Pabuçcu R (Ed). *Polikistik Ovaryen Sendrom-Hiperandrojenizm ve Hirsutizm*. Ankara, Atlas Kitapçılık, 2001, pp 1-8.
61. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44:291-303,1969.
62. Apter D, Vihko R. Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche. *Clin Endocrinol* 22:753-760,1985.
63. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1092:158-174.
64. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism *J Pediatr Endocrinol Meta* 1995;80:2966-73
65. Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasings RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year old adolescents. *Hum Reprod* 1999;14:2223-9.

66. Lewy VD, Danadian K, Witychel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001;138:38-44.
67. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-94.
68. Rosenfield RL, Cara JF. Androgens and the adolescent girl. In: Sanfilippo JS, Muram D, Dewhurst J, Lee PA, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001:269-94.
69. Azziz R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril* 2000;74:870-2.
70. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med* 1994;331:1015-6.
71. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:779-86.
72. American Society for Reproductive Medicine. Technical Bulletin: The Evaluation and Treatment of Androgen Excess. Birmingham, AL: ASRM; April 2000.
73. Dunaif A, Xia J, Book CB, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 96:801-810, 1995.
74. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:5822-5824, 1986.
75. Karasik A, Rothenberg PL, Yamada K, et al. Increased protein phosphorylation in liver of starved rats. *J Biol Chem* 265:10226-10231, 1990.
76. Chin JE, Liu F, Roth RA. Activation of protein kinase C alpha inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 8:51-58, 1994.

77. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 105:311-320, 2000.
78. Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *AmJ Physiol Endocrinol Metab* 281:E392-399, 2001.
79. Apter D, Butzow T, Laughlin Ga, Yen SSC. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2966
80. Ibanez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinye M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin like growth factor-1 axis, and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. *Fertil Steril*. 1995;64:1113
81. Ibanez L, Vals C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalise hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526
82. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol* 1997;24:223-9.
83. 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; 83:2694-8
84. Plouffe L Jr. Disorders of excessive hair growth in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:79-99.
85. Vuguin P, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. *Pediatr Res* 1999;45:99A
86. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
87. Azziz R. Demystifying fallacies surrounding nonclassic adrenal hyperplasia. *Contemp Ob/Gyn* 1996;5:109-13.

88. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents: excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:519-43.
89. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
90. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents, *Lancet* 2007; 369:2059-2061 Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome—a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059–62. Diabetes Atlas, 3rd Edition, International Diabetes Federation, 2006 Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004; 27: 1798–811
91. Ibanez L, Potau N, Francois I, et al. Precocious pubarche, hyperandrogenism, and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3558-3562,1998.
92. Ibanez L, Potau N, Virdis R, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: Increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1599-1603,1993.
93. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, et al. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1401-1406,2000.
94. Hales CM, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303:1019-1022,1991.
95. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X):Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36:62-67,1993.
96. Naeye RL. Malnutrition: probably cause of fetal growth retardation. *Arch Pathol* 79:284-291,1965.

97. Turnipseed mr, bentley k, reynolds jw serum dehydroepiandrosterone sulfate in premature infants and infants with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 43:1219-1225,1976.
98. francois i, de zegher f. adrenarche and fetal growth. *Pediatr Res* 41:440-442,1997.
99. ibanez l, potau n, zampolli m, et al. hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2283-2288,1997.
100. Abbott DH, Dumesic DA, EisnerJR, et al. Insights Into the development of PCOS from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends Endocrinol Metab* 9:62-67,1998.
101. McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 57:257-274,1992.
102. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: Evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1328-1333,1994
103. Rebar RJ, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57:1320-1329,1976.
104. Baird D, Corker C, Davidson D, et al. Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 45:798-809,1977.
105. Waldstreicherj, Santoro N, HallJ, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 66:165-172,1988.
106. Cheung A, LuJ, Chang R. Pulsatile gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Hum Reprod* 12:1156-1164,1997.

107. Arroyo A, Laughlin G, Morales A, et al. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728-3733,1997.
108. Taylor B, Martin KA, Anderson EJ, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248-2256,1997.
109. Hoffj, Laslev B, Yen S. The functional relationship between priming and releasing actions of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 49:8-11,1979.
110. Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, et al. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 54:490-494,1982.
111. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, et al. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 52:156-158,1981.
112. Smith PF, Frawley LS, NeillJD. Detection ofLH release from individual pituitary cells by the reverse hemolytic plaque assay: Estrogen increases the fraction-of gonadotropes responding to GnRH. *Endocrinology* 115:2484-2486,1984.
113. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, et al. Polycystic ovary syndrome: Evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 83:582-590,1998.
114. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12:177-207,1980
115. Weirman M, RivierJ, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 124:272-278,1989.
116. Dalkin A, Haisenleder D, Ortolano G, et al. The frequency of gona-dotropin-releasing-hormone stimulation differentially regulates gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid expression. *Endocrinology* 125:917-924,1989.

117. Kaiser U, Sabbagh E, Katzenellenbogen R, et al. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Physiology* 92:12280-12284,1995.
118. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 56:897-903.1983
119. de Ziegler D, Steingold K, Cedars M, et al. Recovery of hormone secretion after chronic gonadotropin-releasing hormone agonist administration in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1111-1117,1989.
120. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, et al. The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 6:371-399,1985.
121. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1158-1165,1994
122. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome:Pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 110:386-399, 1989.
123. El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1488-1496,1994.
124. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 10:75-81,1995.
125. Bergh C, Carlsson B, OlssonJH, et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 59:323-331,1993.
126. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 62:904910,1986.



127. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 14:631-653,1963.
128. Mahesh V, Greenblatt RB. Steroid secretions of the normal and polycystic ovary *Recent Prog Horm Res* 20:341-394,1964.
129. Wilson EA, Erickson GF, Zarutski P, et al. Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro. *AmJ Obstet Gynecol* 134:56-63,1979.
130. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, et al. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 70:894-902,1990.
131. Cottier MS, Patel KS, Dahan MH, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1742-1747,2003.
132. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, et al. Granulosa cells of polycystic ovaries: Are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 7:293-299,1992.
133. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36:105-111,1992.
134. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2586-2593,1995.
135. Mason HD, Margara R, Winston RM, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1275-1279,1993
136. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 42:76-81,1984.
137. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 57:69-73,1981.
138. Hudson RW, Lochnan HA, Danby FW, et al. 11 beta-hydroxyandrostenedione: A marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 54:1065-1071, 1990.

139. Chang RJ, Mandel FP, Wolfsen AR, et al. Circulating levels of plasma adrenocorticotropin in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 54:1265-1267, 1982.
140. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, et al. Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 58:296-301, 1992.
141. Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E392-399, 2001.
142. McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone profiles in identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 113:1072-1078, 1972.
143. Hulton C, Clark F. Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 60:64-65, 1984.
144. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, et al. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63:478-486, 1995.
145. Nur J, Grewal MS, Guron CJ, et al. C-band polymorphism of chromosome No. 1 in patients with polycystic ovary disease. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 13:75-78, 1987.
146. Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A, et al. Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:519-523, 2000.
147. Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis JA, et al. Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 32:794-801, 1968.
148. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 6:397-402, 1997.
149. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, et al. Microsatellite polymorphism (ttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11a influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 73:735-741, 2000.

150. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:8573-8578,1999.
151. San Millan JL, Sancho J, Calvo RM, et al. Role of the pentanucleotide (tttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 75:797-802, 2001.
152. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3484-3488,2000.
153. Wood JR, Nelson VL, Ho C, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 278:26380-26390,2003.
154. Nestler JE, Clore JN, Strauss JF1, et al. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and Cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 64:180-184,1987.
155. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, et al. Relationship of calpain10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1669-1673, 2002.
156. Haddad L, Evans JC, Gharani N, et al. Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2606-2610, 2002.
157. Baier LJ, Permana PA, Yang X, et al. A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 106:R69-73,2000.
158. Yang X, Pratley RE, Baier LJ, et al. Reduced skeletal muscle calpain-10 transcript level is due to a cumulative decrease in major isoforms. *Mol Genet Metab* 73:111-113,2001.
159. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing

- hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4047-4052,2000.
160. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 40:237-241,1983.
  161. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 47:93-99,1997.
  162. McAllisterJM, KerinJF, TrantJM, et al. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17 alpha-hydro xylase/lyase activities in proliferating human theca interna cells in long term monolayer culture. *Endocrinology* 125:1959-1966,1989.
  163. Yen SS, Lein A. The apparent paradox of the negative and positive feedback control system on gonadotropin secretion. *AmJ Obs-tet Gynecol* 126:942-954,1976.
  164. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 10:75-81,1995.
  165. Bergh C, Carlsson B, OlssonJH, et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 59:323-331,1993.
  166. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obs-tet Gynecol* 64:73S-80S, 1984.
  167. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1626-1632,2001.
  168. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 71:323-327,1999.
  169. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic Ovary-syndrome. *N Engl J Med* 335:617-623,1996.

170. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4075-4079,1997.
171. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 68:173-179, 1989.
172. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. The effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2767-2774,2000.
173. Pirwany IR, Yates RW, Cameron IT, et al. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 14:2963-2968,1999.
174. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 90:392-395. 1997.
175. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43:647-654, 1994.
176. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3299-3306.1996.
177. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, et al. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81:302-309,1996.
178. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:524-530,1997.

179. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: Results of a 31-year follow-up study. *Hum Fertil* 3:101-105, 2000.
180. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127-1135,1996.
181. Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 7:89-93,2000.
182. Coulam CB, AnnegersJF, KranzJS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61:403-407,1983.
183. SchildkrautJM, Schwingi PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obs-tet Gynecol* 88:554-559, 1996.
184. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (C>xF)*52:81-86,2000.
185. Peppard HR, MarforiJ, luorno MJ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:1050-1052, 2001.
186. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599-604,1992.
187. Dahlgren E,Janson POJohansson S, et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 61:455-460,1994.
188. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 66:942-947,1996.
189. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031-2036,2003.

190. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, et al. Insulin Resistance In The Sisters Of Women With Polycystic Ovary Syndrome: Association With Hyperandrogenemia Rather Than Menstrual Irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128-2133,2002.
191. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.; *Clin Endocrinol Metab* 61:946-951,1985.
192. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting, and the arterial wall. In Filicori JM, Flamigni C (eds). *The Ovary: Regulation, Dysfunction, And Treatment*. New York: Elsevier Science, 1996, pp 201-209.
193. Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ (ed). *Polycystic Ovary Syndrome*. New York: Springer-Verlag, 1996, pp 322-333.
194. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 14:45-49,1996.
195. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case-control study. *AmJ Obstet Gynecol* 174:1224-1229; discussion 1229-1232,1996.
196. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization *Ann Intern Med* 126:32-35,1997.
197. 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* 57:505-513,1992.
198. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carnith KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 1985; 61: 94-51.
199. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *GE* 1999 Dec; 13(6): 394-400.

200. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, et al. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:119-131,1990.
201. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary syndrome.; *Obstet Gynecol BrCom* 56:439-445,1949.
202. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hyperthecosis: Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *AmJ Obstet Gynecol* 117:976-982, 1973.
203. Chetkowski RJ, Judd HL, Jagger PI, et al. Autonomous Cortisol secretion by a lipoid cell tumor of the ovary *JAMA* 254:2628-2631,1985.
204. Azziz R, Hincapie LA, Conway-Myers BA, et al. Screening for 21hydroxylase (21-OH) deficient non-classic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic (HA) women: A prospective study. In 80th Annual Endocrine Society Meeting, New Orleans, 1998.
205. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 38:549-552,1982.
206. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(suppl 1):82-7.
207. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:141-7.
208. Lewy VD, Danadian K, Witychel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001;138:38-44.
209. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with' significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-9.



210. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, Bentley CM, Dodson WC, 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;90:2571-9.
211. Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppelaar C, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000;74:49-58.
212. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, et al. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:72-9.
213. Van Hooff, *Fertil Steril*, 2000
214. Azziz R, Gay R The treatment of hyperandrogenism with oral contraceptives. *Semin Reprod Endocrinol* 1989;7:246-54.
215. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(suppl 1):82-7.
216. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987;257:796-800.
217. Creatas 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.
218. Lloyd T, Lin HM, Matthews AE, Bentley CM, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect body composition. *Obstet Gynecol* 2002;100:235-9.
219. Omentin: A Novel Link Between Inflammation, Diabetes, and Cardiovascular Disease Bee K. Tan, Raghu Adya, and Harpal S. Randeva

220. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005. Dec;1732(1-3):96-102.
221. Gerwick L, Corley-Smith G, Bayne CJ. Gene transcript changes in individual rainbow trout livers following an inflammatory stimulus. *Fish Shellfish Immunol* 2007. Mar;22(3):157-171. doi: 10.1016/j.fsi.2006.04.003.
222. SHULDINER, ALAN R. Mid-Atlantic Nutrition Obesity Research Center 15 September 2005 - 31 August 2015 NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES
223. Vuguin P, Linder B, Rosenfeld RG, Saenger P, DiMartino-Nardi J. The roles of insulin sensitivity, insulin like growth factor-1, and IGF binding protein-1 and 3 in the hyperandrogenism of African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2037
224. Menstrual irregularity and polycystic ovarian syndrome among adolescent girls--a 2 year follow-up study. Nair MK, Pappachan P, Balakrishnan S, Leena ML, George B, Russell PS. Child Development Centre, Medical College, Thiruvananthapuram 695011 Kerala, India. nairmk@rediffmail.com *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1519-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.043. Epub 2011 Oct 26.
225. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio is a good predictive marker of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in Chinese adolescent women with polycystic ovary syndrome. Qianqian Yin, Xiaoli Chen, Lin Li, Ran Zhou, Jia Huang and Dongzi Yang Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, China
226. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 4006–4011.
227. Asuncio'n M, Calvo RM, San Milla'n JL et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2434–2438.

228. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) göre 2009 yılında Rasht Lise Öğrencilerinde in High School Students in Rasht in 2009 According to NIH Criteria Maryam Asgharnia, MD, Fariba Mirblook\*, MD, Mitra Ahmad Soltani, MD Department of Obstetric and Gynecology, Guilan University of Medical Sciences, Research Vice Chancellorship, Rasht, Iran
229. Screening for Abnormal Glucose Metabolism in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) M. Tracy Bekx MD, Judith Nir MD, Ellen Connor MD University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, American Family Children's Hospital, Madison, Wisconsin
230. Evaluation of the Prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome among Adolescent (15-18 Years Old) Girls in Tehran during 2005-2006 Saghar Salehpour, MD Hamidreza Esmaeilnia Shirvani, MD ,Abbas Entezari
231. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in Girls Aged 14–18 Years in Isfahan, Iran Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, and Pediatri b Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri ve Sağlık Hizmetleri İsfahan Üniversitesi, İsfahan, İran Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran
232. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003; 997:49-55. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner
233. FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the poly cystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(11): 4006-4011. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S,
234. 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(7): 2434-2438.
235. Prevalence of Polycystic Ovarian Syndrome in Indian Adolescents Ram Nidhi MSc Yoga, Venkatram Padmalatha MBBS, MRCPI, Raghuram Nagarathna MBBS, MD, FRCP (UK) \*, Ram Amritanshu MSc Yoga Division of Yoga and Life Sciences, SVYASA University, Bangalore, India

236. Kumarapeli V, Seneviratne RD, Wijeyaratne CN, et al: A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol* 2008; 168:321
237. Chen X, Yang D, Mo Y, et al: Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139:59
238. March AW, Moore VM, Willson KJ, et al: The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2009; 25:544
239. Socioeconomic Status and Polycystic Ovary Syndrome Sharon Stein Merkin, Ph.D.,<sup>1</sup> Ricardo Azziz, M.D., M.P.H., M.B.A.,<sup>1,2</sup> Teresa Seeman, Ph.D.,<sup>1</sup> Ronit Calderon-Margalit, M.D., M.P.H.,<sup>3</sup> Martha Daviglus, M.D., Ph.D.,<sup>4</sup> Catarina Kiefe, Ph.D., M.D.,<sup>5</sup> Karen Matthews, Ph.D.,<sup>6</sup> Barbara Sternfeld, Ph.D.,<sup>7</sup> and David Siscovick, M.D., M.P.H.<sup>8</sup>
240. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
241. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70
242. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 2006;86:914-33
243. Long-term health consequences of PCOS Robert A. Wild<sup>1</sup>Departments of Obstetrics/Gynecology (Reproductive Endocrinology Section), Medicine (Cardiology) and Biostatistics and Epidemiology at the Oklahoma University Health Sciences Centre Oklahoma City, OK, USA Robert A. Wild, 2410 WP 920 Stanton L. Young Blvd, Oklahoma City, OK 73104, USA.
244. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 2004;18: 707-718.
245. Ehrmann DA. Relation of functional hyperandrogenism to non-insulin dependent diabetes mellitus. *Baillere's Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:335-347.

246. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
247. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 266-72.
248. Menstrual irregularity and polycystic ovarian syndrome among adolescent girls--a 2 year follow-up study. Nair MK, Pappachan P, Balakrishnan S, Leena ML, George B, Russell PS. Child Development Centre, Medical College, Thiruvananthapuram 695011 Kerala, India. nairmk@rediffmail.com *Fertil Steril*. 2011 Dec;96(6):1519-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.043. Epub 2011 Oct 26.
249. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082, 1998.
250. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257
251. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Mar;285(3):767-70. doi: 10.1007/s00404-011-2077-5. Epub 2011 Sep 10. Factors affecting the degree of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. Guzel AI, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Department of Obstetrics and Gynecology, Ergani State Hospital, Mega Center Karsisi, Polis Loj. Sok., Murat 6 Apt., Kat:6 No:25, 21280 Diyarbakir, Turkey. alijnk@hotmail.com
252. Unluhizarci K . et al. *Clin Endocrinol*, 1999 Legro RS et al. *JCEM*, 1999 Ehrmann DA et al. *Diab Care*, 1999 Gambineri A et al. *Diabetes*, 2004
253. Balen AH, Conway GH, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-2111
254. 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*. 88; 2031-2036, 2003.

255. Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi  
Ayça Törel Ergür; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Pediatri Anabilim  
Dalı, Sivas Ebru Yüce; Recai Pabuçu; Ufuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın  
Doğum Hastalıkları
256. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC. 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.
257. *Oman Med J.* 2009 Apr;24(2):108-18. doi: 10.5001/omj.2009.25.Study of  
Omentin1 and Other Adipokines and Hormones in PCOS Patients.Mahde A,  
Shaker M, Al-Mashhadani Z.Department of Acceptable Analysis, Health and  
Medical Technical College, Baghdad, Iraq.
258. Lewy VD, Danadian K, Witychel SF, Arslanian S. Early metabolic  
abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*  
2001;138:38-44.
259. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med*  
1994;331:1015-6.
260. Oklahoma City, OK, USA Robert A. Wild, 2410 WP 920 Stanton L. Young  
Blvd, Oklahoma City, OK 73104, USA.
261. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with  
PCOS (Kirchengast S et al. *Hum Reprod*, 2001)
262. *Endocr Rev*, Vol. 32 (03\_MeetingAbstracts): P2-225 Hypertension as a Marker  
of Life-Threatening Metabolic Disturbances in Adolescent Patients with  
Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Denusa Wiltgen, MD, PhD and Poli  
Mara Spritzer, MD, PhD Gynecological Endocrinology Unit, Division of  
Endocrinology (DW,PMS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre  
Brazil
262. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary  
syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin  
Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70
263. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX et al. The pregnancy in polycystic ovary  
syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort  
including racial effects. *Fertil Steril* 2006;86:914-33

264. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005;37:438-44
265. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. 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;91:4237-45.
266. Hirsutism score and the severity of hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome in the southeastern region of Turkey. Demir B, Pasa S, Demir S, Tumer C, Atay AE, Gul T, Atamer Y. Department of Gynaecology and Obstetrics, Ergani State Hospital, Diyarbakir, Turkey.
267. Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein- Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses.* 2007;68(3):480-3.
268. Duskova M, Starka L. The existence of a male equivalent of the polycystic ovary syndrome--the present state of the issue. *Prague Med Rep.* 2006;107(1):17-25.
269. Starka L, Duskova M, Cermakova I, Vrbikova J, Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul.* 2005;39(4):127-31.
270. Duskova M, Cermakova I, Hill M, Vankova M, Samalikova P, Starka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res.* 2004;53(3):287-94.
271. Benitez R, Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, Calvillan M. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil.* 129; 707-712, 2001.
272. 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.* 88; 2031-2036, 2003.
273. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 66-71, 2005

274. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53-8.
275. <http://drendokrin.blogspot.com/2012/09/polikistik-over-sendromu-pkos.html> (Erişim tarihi 15.03.2013)
- 276.. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne ve Kız Kardeşlerinde Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi Evaluation of Endocrine and Metabolic Parameters in Mothers and Sisters of Patients with Polycystic Ovary Syndrome Volkan PEHLİVANOĞLU<sup>a</sup>, Arzu KOÇ BEBEK<sup>b</sup>, Arzu AKALIN<sup>c</sup>, Necdet SÜER<sup>d</sup> <sup>a</sup>Aile Hekimliği Kliniği, Uluborlu Devlet Hastanesi, Isparta, <sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>c</sup>Aile Hekimliği Kliniği <sup>d</sup>3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul Türkiye Klinikleri *J Gynecol Obst* 2011;21(3):148-54
277. Altered glucose disposition and insulin sensitivity in peri-pubertal first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. Raissouni N, Kolesnikov A, Purushothaman R, Sinha S, Bhandari S, Bhangoo A, Malik S, Mathew R, Baillargeon JP, Hernandez MI, Rosenbaum M, Ten S, Geller D. Division of Pediatric Endocrinology at Infants and Children's Hospital of Brooklyn at Maimonides & SUNY Downstate Medical Center, 1068 48th St, Brooklyn, NY, 11219, USA.
278. Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP et al. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J* 1996;114:1222-5.
279. Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S et al. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5887-92.
280. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
281. Warren-Ulnanch J, Aslanian S: Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2006;20:311



282. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 343-50.
283. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2001; 41: 202-6.
284. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-94.
285. Rosenfield RL, Cara JF. Androgens and the adolescent girl. In: Sanfilippo JS, Muram D, Dewhurst J, Lee PA, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001:269-94.
286. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association Consensus Statement. *Diabetes Care* 23(3): 11-19, 2000.
287. Liese AD, MayerDavis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia*. 1997; 40(8): 963-970. Erratum in: *Diabetologia* 1998; 41(5): 608.
288. Williams JE, Paton CC, Siegler IC, Eigenbrodt ML, Nieto FJ, Tyroler HA. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2000; 101(17): 2034-2039.
289. Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 138: 453-454, 2001.
290. Roshid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:48-53.
291. Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, et al. Acanthosis nigricans. *Basic Clin Physiol Pharmacol* 9:407-418, 1998.

292. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 138:474-480, 2001.
293. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri ADOLESAN SAĞLIĞI II Sempozyum Dizisi No:63. Mart 2008; s.99-107 POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE HİRSUTİZM Prof. Dr. Bülent BAYSAL İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
294. Arslanian SA, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescents: is there an epidemic? *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 2002;9:32-42
295. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293: 355-358.
296. Van Hooff MH, Voomorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 74:49-58, 2000
297. Obesity (Silver Spring). 2011 Sep;19(9):1905-7. doi: 10.1038/oby.2011.198. Epub 2011 Jun 30. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. Prats-Puig A, Bassols J, Bargalló E, Mas-Parareda M, Ribot R, Soriano-Rodríguez P, Berengüi À, Díaz M, de Zegher F, Ibáñez L, López-Bermejo A. *Pediatrics*, Dr. Josep Trueta Hospital, Girona, Spain.
298. *Oman Med J*. 2009 Apr;24(2):108-18. doi: 10.5001/omj.2009.25. Study of Omentin1 and Other Adipokines and Hormones in PCOS Patients. Mahde A, Shaker M, Al-Mashhadani Z. Department of Acceptable Analysis, Health and Medical Technical College, Baghdad, Iraq.
299. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes
300. *Eur J Endocrinol*. 2011 Nov;165(5):789-96. doi: 10.1530/EJE-11-0375. Epub 2011 Aug 24. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung KC. Division of Endocrinology and

Metabolism, Department of Internal Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul 110-746, Korea

301. Diabetes. 2007 Jun;56(6):1655-61. Epub 2007 Feb 28. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Division of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
302. Van Itallie TB :Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Int Med* 1985;103:983-8.
303. Bray GA. Complications of obesity. *Ann Int Med* 1985;103:1052-62
304. Onat A, Sansoy V, Uyarel H, et al. Türklerde HDL-kolesterol düzeyleri, çevresel etkenler ve metabolik sendrom kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:273-278.
305. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, et al. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:72-9.
306. ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct;12(5):483-97. Epub 2006 Jun 28
307. Pirwany I.R et al. *Clin Endocrinol*,
308. Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S et al. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5887-92.
309. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
310. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70

311. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 2006;86:914-33
312. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AT, Kandarakis SA, et al: Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:280
313. Barter PB, Gotto AM, Phil D, et al: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357
314. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescents: excess androgens and the polycystic ovary syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:519-43.
315. American Society for Reproductive Medicine. Technical Bulletin: The Evaluation and Treatment of Androgen Excess. Birmingham, AL: ASRM; April 2000.
316. Azziz R, Sanchez L.A, Knochenhouer E.S et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-62.
317. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-9.
318. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
319. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;62:6449.
320. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
321. Apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio is a good predictive marker of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in Chinese adolescent women with polycystic ovary syndrome. J Qianqian Yin, Xiaoli Chen, Lin Li, Ran Zhou, Jia Huang and Dongzi Yang Department of Obstetrics and

Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University,  
Guangzhou, Guangdong, China

