

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DOÇ.DR.M.CEM TURAN

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA KAN CRP ,
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ, OBEZİTE VE İNSÜLİN REZİSTANSI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. NEVRİYE ALKAN

İSTANBUL,2006

İÇİNDEKİLER

1) ÖNSÖZ.....	2
2) GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
3) GENEL BİLGİLER.....	5
4) MATERYAL VE METOD.....	25
5) BULGULAR.....	28
6) TARTIŞMA.....	37
7) SONUÇ.....	45
8) ÖZET.....	46
9) KISALTMALAR.....	47
10) LİTERATÜR.....	48

ÖNSÖZ

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki ihtisas sürem içinde, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, en başta değerli hocalarım 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik şefi Sayın Doç.Dr. M.Cem Turan'a, 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Orhan Ünal'a, bütün dertlerimizle bizzat ilgilenen 2. Kadın Doğum Klinik Şef Yardımcısı Sayın Op. Dr. Birol Cengizoğlu'na, 1. Kadın Doğum Klinik Şef Yardımcısı Sayın Op. Dr.Sadullah Bulut'a, tezimin her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Op. Dr. Kadir Güzelmeriç'e , Sayın Dr. Füsun Güzelmeriç'e ve Sayın Dr. İnci Küçükercan'a,

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve işimizi kolaylaştıran diğer bütün çalışanlara,

Her zaman arkamda olan sevgili aileme;

Teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu; anovulasyon, amenore, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi birçok klinik bulgusu olan, yaygın olarak görülen bir problemdir. Daha ciddi uzun dönemli riskleri ise, infertilite, endometrium kanseri ve belki de meme kanseri gelişme riskidir. Bu hastalıkta hiperinsülineminin rolü ve hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalıklar ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi riskine olan katkısı yeni yeni anlaşılmaktadır.¹

Metabolik bir sendrom olarak kabul edilen ve üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanan bir endokrin patoloji olan polikistik over sendromunda (PKOS) kadınların büyük bir kısmında (değişik çalışmalara göre %30–70) insülin rezistansına rastlanmaktadır ve dolayısıyla bu kadınlarda Tip II DM ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının riski de artmıştır. PKOS, diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönemdeki sağlık problemleri ile ilişkisi iyi bilinen bir endokrin-metabolik hastalıktır. PKOS'taki kardiyovasküler risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir.²

Bir toplumda, koroner kalp hastalığı (KKH) için bilinen risk faktörleri vardır. Genetik nedenler, hipertansiyon, sigara, diyabet, hareketsizlik, obezite, dislipidemi, bu nedenlerden bazılarıdır.

Son zamanlarda serum homosistein seviyesi ile KKH riski arasında bağlantı olduğu iddia edilmiştir. Birçok çalışmada hiperhomosistinemi, KKH için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Homosistein, protein yapısına girmeyen, metioninin demetilasyonu ile oluşan bir aminoasittir. Genetik ve beslenmeyle ilgili nedenlerle serum homosistein düzeyi artar. Serum homosistein seviyesi arttıkça KKH riskinin de anlamlı oranda arttığı bildirilmiştir. Ayrıca hiperhomosistinemi, prematüre ve ileri damar hastalığı riskini arttırmaktadır.^{3,4} Son

zamanlarda yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteci olan homosistein düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.

CRP, infeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan bir proteindir. Geçtiğimiz on yılda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir.⁵ CRP veya IL 6 gibi düşük doz kronik inflamasyonu gösteren belirteçlerin Tip II DM gelişiminin önemli prediktörleri olduğu gösterilmiştir. Bazı alışmalarda PKOS'lu hastalarda CRP düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, bu da PKOS'ta DM riski artışının kronik inflamasyonu aktive etmek yoluyla olduğu hipotezini desteklemektedir, denmiştir.⁶ Serum CRP konsantrasyonları, PKOS'ta da sıklıkla görülen obezite ve insülin rezistansı ile de ilişkili bulunmuştur.^{7,8,9}

Biz bu alışmamızda PKOS'lu kadınlarda obezite ile insülin rezistansı, serum homosistein, CRP düzeyleri ve bilinen diğeri metabolik ve endokrin risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak istedik.

GENEL BİLGİLER

Anovulasyon ve Polikistik Over

İlk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (Amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardı. Bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler ve semptomların gerilediğini görmüşlerdi. Bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika olduğunu iddia etmişlerdi. Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış ve polikistik over sendromu, metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir.^{1,10,11}

Menstruasyonun hemen öncesinde ve menses sırasında, östrojen, progesteron ve inhibin'in negatif feedback etkisinin ortadan kalkması ile hipofiz ön lobundan FSH sekresyonu artar. Bu artış foliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan foliküler sensitiviteyi devam ettirir ki bu da folikül gelişiminin tamamlanması için gerekli olan, androjenik ortamın östrojenik ortama dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivin'in birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif feedback etki ile de, midsiklus LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte östradiol seviyelerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH seviyeleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteum'un fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon seviyeleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur.¹

Bu mekanizma, overle hipotalamik hipofizer aks arasında mesaj iletimini sağlayan klasik hormonlar (LH, FSH, E₂ ve inhibin gibi) ve foliküldeki olayların koordinasyonunu sağlayan otokrin-parakrin faktörlerce (IGF II, İnhibin ve aktivin gibi) düzenlenir.¹

Normal siklusta hormonların dalgalanma göstermesine rağmen, persiste anovulasyon durumunda gonadotropinler ve seks steroidlerinin düzeyleri sabit seyretmektedir. Persiste anovulasyonlu kadınlarda ortalama günlük östrojen ve androjen üretimi artmış ve LH stimülasyonuna bağlıdır. Bu kadınlarda LH seviyeleri hipofizin releasing hormon stimülasyonuna olan duyarlılığının artması ve GNRH pulsatil salınımının sıklığının artmasına bağlı olarak artmıştır.^{12,13} Artmış testosteron, androstenedion ve DHEA direkt olarak overden salgılanırken, PKOS'lu kadınların %50'sinde artmış olan DHEAS adrenal kaynaklıdır. Artmış adrenal androjen üretiminin bazı kadınlarda artmış P450c 17-20 liyaz aktivitesine, bazı kadınlarda ise anovulasyon sonucu oluşan sekonder yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir.¹ Hiperinsülinemiye bağlı olarak seks hormonu bağlayıcı globülinin (SHBG) karaciğerde yapımı azalmıştır. Sonuçta; polikistik overe özgü kısır bir döngü oluşur. Erken gelişim döneminde bir kısmı atreziye uğramış birçok folikül ve androjen sentezinde ve serum östrojen düzeyinde artış gözlenir.¹

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir. Ultrasonografide (USG) polikistik over görünümünün olması tanı koymak için yeterli değildir. 1990 NIH Konferansı, PKOS'u açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlamıştır, yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir^{14,15}(Tablo 1).

1. Oligo-anovülasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

Tablo 1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri
1990 NIH tanı kriterleri
1. Kronik anovülasyon ve 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*
1. Oligo-anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi * Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

Overlerin büyüklüğü veya morfolojisi bu tanılamada yer almamakla birlikte, anovülasyon ve hiperandrojenizm gibi endokrin anormalliklerle polikistik over (PKO) görünümünün birlikteliği pekçok çalışmada gösterilmiştir. PKO; Adams ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi USG ile stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümünü ifade etmektedir.¹⁶ Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda bu oran %17-23 oranında bildirilmiştir. Bu kadınların % 10'unda PKOS tanısı koyduracak diğer semptomlar vardır. PKOS' un tanısını koymak için USG' de polikistik over görünümünün yanında bazı klinik (Oligomenore/amenore; obezite; hiperandrojenizm akne, hirsutizm, alopesi) ve biyokimyasal parametrelerin (Serum total testosteron veya serbest testosteron, LH, insülin düzeylerinin artması gibi) de bulunması gerekmektedir.^{16,17}

USG' de yalnızca polikistik over görünümünün olması, klinik bulguların ve serum androjen seviyesinin normal olduğu durumlarda teşhis için yeterli değildir. Çünkü USG' de polikistik over görünümü androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan tip konjenital adrenal hiperplazi, Cushing's sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Anovuluar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'tir.^{18,19} Normal kadınların da

% 8-25'inde PKO görüntüsüne rastlanabilmektedir.^{20,21} Bu yüzden tanısal olarak PKO görüntüsünün kullanılmasından şiddetle kaçınılması önerilmiştir.¹

Genellikle çalışmalar, PKOS ile beraber görülen endokrinolojik bozukluklar üzerinde yoğunlaşmıştır, Fakat daha sonra endokrin bozukluklar ile metabolik bozuklukların ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Normal ovulasyonu olan polikistik overli kadınlarda da metabolik bozukluklar görüldüğü belirlenmiştir .^{1,22,23}

PKOS' un etiyolojisi bilinmemektedir. Bir çalışmada, otozomal dominant geçişli bir gen veya gen serisinin, insüline bağımlı olarak overlerde androjen sentezini arttırdığı ve folikül gelişimini engellediği gösterilmiştir. Bu genetik yatkınlık erkeklerde kellik olarak ortaya çıkmaktadır. Geç çocukluk dönemlerinde insülin rezistansının artması erken yetişkinlik dönemlerinde tabloya hakim değildir. LH sekresyonu ve androjen konsantrasyonu artar, düzensiz adetler gözlenir. Hirsutizm ve oligomenore çok değişik fenotipik özellikler gösterebilir.¹⁷

Polikistik over, birçok değişik noktadan başlatılabilecek bir kısır döngünün sonucudur. Siklusun herhangi bir döneminde oluşan fonksiyon değişikliği de aynı sonucu doğurmaktadır. Son çalışmalarda yalnızca belli kriterlere uyan hastalar bu sınıfa sokulmuştur. Bu da büyük ve heterojen bir klinik popülasyonun yalnızca belli alt gruplarının tanımlanmasına neden olmaktadır. Polikistik overin yalnızca bir belirti olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır.¹

Metabolik sendrom, sendrom X ve insülin rezistansı sendromu terimlerinin hepsi; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperürisemi ve glukoz homeostazı bozukluklarını (insülin direnci, glikoz intoleransı veya Tip II DM gibi) hatırlatan bir grup metabolik ve kardiyovasküler anormalliği tanımlayacak şekilde adlandırılmıştır.²⁴ Temelinde yatan esas fizyopatolojik olay hedef dokuların insülinin uyardığı glukoz kullanımına direncidir. Prevalansı yaşla artan metabolik sendrom, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişiklikleri ile neredeyse salgın haline gelerek ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık

(KVH) sıklığında artışa neden olmaktadır. Günümüz literatüründe insülin rezistans sendromu ve PKOS o kadar çok birarada kullanılmaktadır ki, neredeyse bu iki terim birbiri yerine kullanılır olmuştur. Ancak PKOS'lu kadınların hepsinde metabolik sendrom görülmebilir.

PKOS ve Obezite

Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülür ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Android tip veya santral obezite KVH riski ile bağımsız bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. PKOS'lu kadınlarda android tipte obezite sıkça görülmektedir. Anovulasyonu ve PKOS'u olan kadınlarda obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir.²⁵ Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

İnsülin rezistansı, Obezite, Hiperinsülinemi ve Hiperandrojenizm

İnsülin rezistansı ve PKOS arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur(Şekil 2).

Pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin , vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz alınımını stimüle eder. Hücreler insüline direnç gösterdiği zaman insülin direncinden bahsedilir. Pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanır ve sonuç olarak hiperinsülinemi ortaya çıkar. İnsülin rezistansı, belli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır. İnsüline yanıt olarak glukoz alımının olmaması, geçmişte sendrom X, günümüzde ise metabolik sendrom olarak adlandırılan sendromun önemli bir komponentidir. Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir.¹

İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır.²⁶ Öglisemik klemp tekniği glukoz infüzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu sabit bir normal glukoz düzeyi sağlamaktadır. Ortama insülin eklenerek hücelere glukoz alımı ölçülmektedir (daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik direncin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır). Bu teknik kullanılarak yapılan araştırmalarda hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda, periferik insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir.²⁶

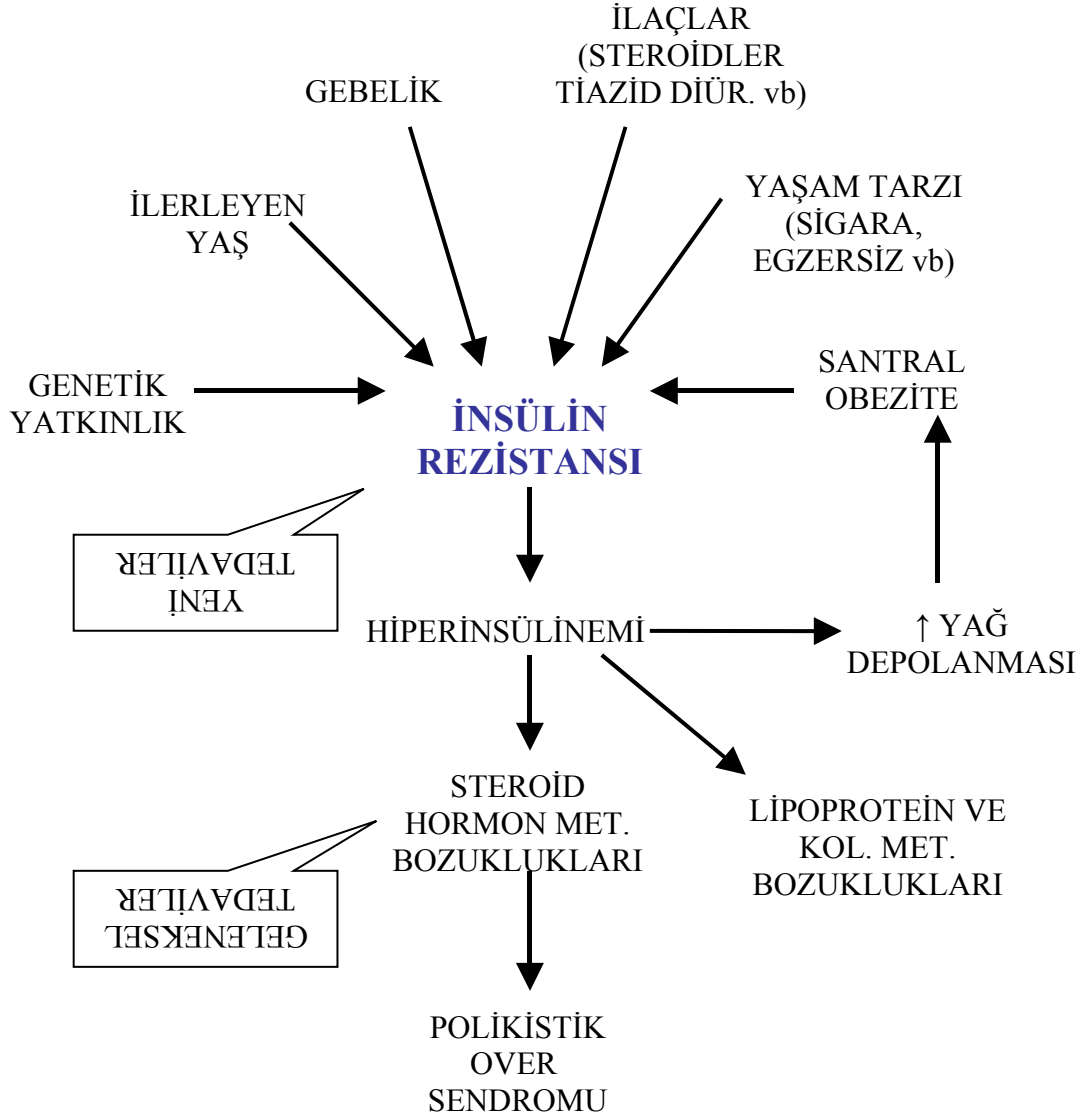
Hiperandrojenizm ile birlikte görülen periferik insülin direnci, insülin reseptör geninde mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir (bu mutasyonlar hedef dokudaki insülin reseptörlerinde azalmaya neden olmaktadır). Polikistik overli kadınlarda, periferik insülin direncinin reseptör kinazın aktivasyonundan sonraki etapta bir defekte bağlı olduğunu (azalmış tirozin otoposforilasyonu) düşündüren deneysel bulgular mevcuttur.²⁷ Bu durum, reseptörlerin sayısı veya fonksiyonunda bir anormallik bulunmadığını düşündürmektedir. Glukoz transportunu sağlayan insülin uyarısındaki bozukluk muhtemelen reseptör sonrası bir probleme

bağlıdır. Aynı klinik bulgular mevcut olan farklı hastalarda, insülin direnci için farklı nedenler mevcut olabileceği unutulmamalıdır.

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globülin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.²⁸

Vücutta merkezi (android) obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel / kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir.²⁹ 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.³⁰ Vücut alt bölgelerinde obezite mevcut olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır.

Başlangıç kilosunun % 5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi azaltmaktadır.¹



Şekil 2: İnsülin rezistansı, santral obezite ve polikistik over sendromu arasındaki ilişki. İnsülin rezistansı PKOS'un patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır.

Prevalans:

Polikistik over sendromu; anovulasyon ve hirsutizmin en sık rastlanan sebebi olarak bilindiği halde, bu grup hastalarda PKOS prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'u PKOS'dan yakınmaktadır. Bu hastaların %50-65'i obezdir, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda insülin bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur.^{31,32,33}

Yapılan bir çalışmada, endokrin polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirilmiş, oligomenoresi olan hastaların %75'inde, amenoresi olan hastaların ise %30'unda ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanmıştır. Bu kadınların %60'ında hirsutizm mevcut olup, hastaların %90'ında ise yüksek LH, ve/veya serum androjen değerlerinde yükselme saptanmıştır.³⁴ Bu çalışmayla uyum gösteren; Güneydoğu İngiltere'deki bir infertilite merkezinde yapılan çalışmada ise, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PKOS tanısı konfirme edilmiştir. Bu çalışmada oligomenoresi olan hastaların %90'ında, amenoresi olan hastaların %37'sinde, genel olarak da anovulatuvar infertilitesi olan hastaların %73'ünde PKOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı bir uyumluluk göstermiştir.³⁵ Ultrasonografik olarak polikistik overlerin, adet düzensizliği olmadan görülmesi önemli bir bulgudur:

1. Düzenli adet gören kadınlarda morfolojik olarak polikistik over oluşumu, PKO görüntüsünün basit bir şekilde kronik anovulasyon sonucu geliştiği düşüncesine karşı bir bulgudur.
2. Bu hastalarda morfolojik ve biyokimyasal bulguların adet düzensizliği (anovulasyon) olan hastalarla benzerlik göstermesi, adet düzensizliği olmadan hirsutizm olması, altta yatan aynı sebebe bağlı değişik klinik prezentasyonlar olabileceğini düşündürmektedir.
3. Klinik olarak sadece hirsutizmi olan kadınlara, idiopatik hirsutizm tanısı konmasına karşı bir göstergedir.

Buna destek olarak; hirsutizmi olup, adet düzensizliği olmayan 350 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların %50'sinde ultrasonografik olarak PKO saptanmıştır.³⁶ Bunların yanı sıra; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PKO sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstruasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG'de PKO saptanan hastaları PKOS'lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır.^{37,38} Anovulasyonu olan bir hasta grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir, dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi olan ve USG'de PKO saptanan hastaları PKOS'un bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür.

Hiç bir jinekolojik şikayeti olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %22'sinde ultrasonografik olarak PKO saptanmış ve şikayetleri olmadığı halde; ultrasonografik, klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. USG' de PKO saptanan kadınların %75'inde adet düzensizliği saptanırken, overleri normal olan kadınların sadece 1' inde adet düzensizliği saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG' de PKO saptanan kadınların yaklaşık %94'ünde, en az PKOS göstergesi olan bir semptom veya bulgu saptanmıştır.²⁰ Bu kadınlarda polikistik overlerin, infertilite ve genel morbidite üzerindeki etkisi hala araştırma konusudur.

İnsülin Rezistansı ve İnsülin Sensitivitesinin Değerlendirilmesi

Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi görülebilir ancak tüm hiperandrojenik PKOS'lu kadınlar hiperinsülinemik değildir. Obez kadınlarda hem hiperinsülinemi daha sıktır hem de androjenik etkiler daha yoğundur. Obez olmayan hiperinsülinemik kadınlarda DM gelişme riski daha düşük ve daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır.³⁹

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, İnsülin sensitivitesini değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem; zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir.¹ Bu negatif yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur, bunlar:

Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

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

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

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

Klemp teknikleri ve insülin yükleme testleri:

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği:

Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glukoz infüze edilirken, sık sık plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır.⁴⁰ İnsülin rezistans derecesi işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır; başka bir deyişle, işlem sırasında doku tarafından alınan glukoz ne kadar az ise, o hastada insülin rezistans derecesi o kadar yüksektir.

İnsülin sensitivite testi:

3 saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemesiyle beraber sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken, daha az sayıda damara giriş gerektirmektedir. Bu testte glukojenik hormonlar artabileceğinden yanlış sonuçlar verebilir, bunu önlemek amacıyla somatostatin eklenebilir.

İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin İV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır.

Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler:

Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi (FSIVGTT):

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

Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi(CIGMA):

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

Oral glukoz tolerans testi:

75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'ninci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'inci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak (ISI 0,120) insülin sensitivite indeksi çıkartılabilir.^{41,42,43}

Açlıkta uygulanan testler:

Açlık insülin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistant olarak kabul edilir.⁴² Bunun yanısıra 13 µU'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler.⁴⁴

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı:

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (µU/mL) oranı, gittikçe popülaritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir.⁴⁵ Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatic Model Assesment:

HOMA indeksi = (açlık insülin * açlık glukoz) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/

dl olarak alınmışsa konstant 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir.^{40,43} Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir.⁴⁶

Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI):

$QUICKI = 1 / [\log(AI) + \log(AG)]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır.⁴⁷

Homosistein:

Homosistein (Hcy) ilk olarak 1932 yılında Butz ve Du Vigneaud tarafından tanımlanan sülfür içeren bir aminoasittir.^{48,49} Hcy metabolizmasındaki bazı enzim defektleri sonucu ciddi biçimde artmış hcy seviyeleri ile seyreden ve homosistinüri denilen hastalık ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda prematüre kardiyovasküler olayların yüksek oranda görülmesi yüksek hcy düzeylerinin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği teorisini ortaya çıkarmıştır. İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları ile başlayan pek çok çalışmada yüksek Hcy düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{50,51}

Serbest sülfhidril grubu taşıyan bir aminoasit olan hcy diyetle alınmaz, proteinlerin yapısına katılmaz ve sadece metyonin metabolizmasının bir ara ürünü olarak vücutta oluşturulur. Hcy'nin metilasyonla metyonin'e dönüştürülmesi B12, transsülfürasyonla sisteine dönüştürülmesi ise B6 vitaminine bağımlı enzimatik reaksiyonlardır.

Normal koşullarda hcy üretimi ve metabolizması arasında sıkı bir denge mevcuttur. Artmış üretim durumunda hcy hücrelerden atılır ve serumda veya idrarda tespit edilebilir.⁵² Yetişkinlerde normal plazma total homosistein (tHcy) düzeyi 10 µmol/ L civarındadır. Hcy %70 oranında albumine bağlı olarak taşınırken, %30'u disülfid bağlar yapmış halde serbest olarak bulunur. Hcy kısaltması genellikle hem serbest homosistein, hem de oksidize formlarını anlatmakta kullanılır. Total homosistein (tHcy) denildiğinde ise plazma veya serumun redükten bir madde ile karşılaştırılması sonucu tüm formların sülfhidril şekillerine dönüştürülmesi sonucu elde edilen konsantrasyon ifade edilmektedir. Tüm tHcy ölçüm metodlarının ortak noktası disülfid bağlarını kırarak redükte hcy ölçümlerinin yapılmasına olanak tanıyan bir redükten maddenin kullanılmasıdır. En sık kullanılan tHcy ölçüm yöntemi, yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ve floresan tanımlama yöntemidir.^{48,52}

Hiperhomosistinemi kanda hcy konsantrasyonunun artmasıdır. Hafif formda tHcy düzeyi 15-30 µmol/ L, orta formda 30-100 µmol/ L, ağır formda ise 100 µmol/ L' nin

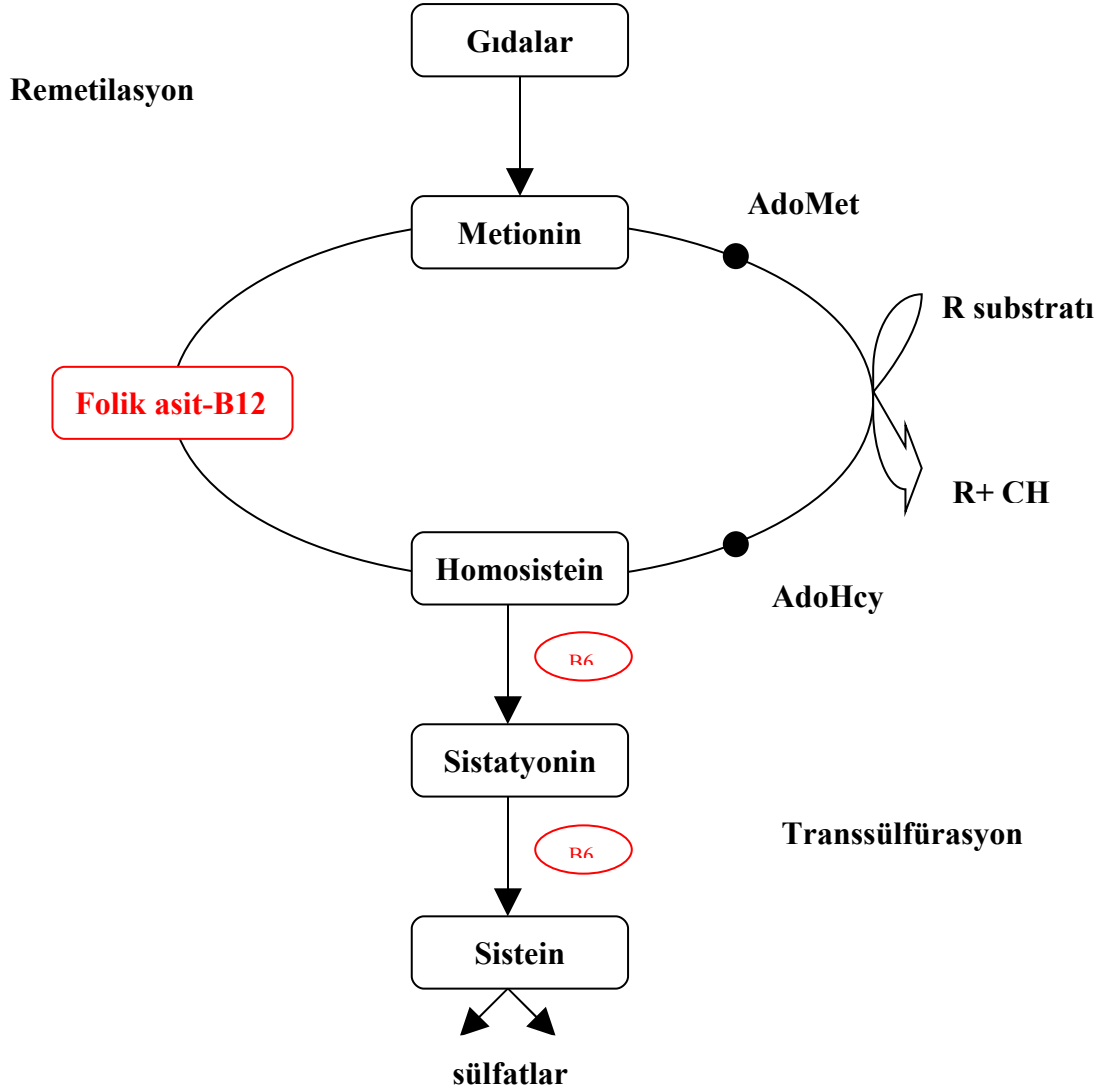
üzerindedir.⁵³

Total hcy düzeyi, kişilerin genetik yapısı cinsiyet, yaş, hormonal durum, diyet, vitamin eksikliği veya vitamin preparatlarının kullanımı, fiziksel aktivite, çeşitli ilaçlar ve bazı hastalıklar gibi pek çok faktörün etkileşimi ile oluşmaktadır. Serum kolesterol düzeyleri, kan basıncı, sigara, diyabet ve renal fonksiyonlarla tHcy düzeyleri arasında da belirlenmiş bir ilişki mevcuttur.⁴⁸

Gözlemsel çalışmalar plazma tHcy düzeylerinin KVH için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve hafif artmış tHcy düzeylerine yol açan genetik nedenlerin, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir.⁴⁸

Hcy düzeyleri ile, insülin rezistansı ile ilişkisi iyi bilinen PKOS arasındaki ilişki güncel çalışmalarla gösterilmiştir.^{54,55}

İnsülin düzeylerinin hepatik sistasyon B sentetaz aktivitesini inhibe ederek tHcy düzeylerini etkilediği bildirilmiştir.⁵⁶ Bazı klinik durumlarda tHcy düzeyleri ile insülin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. NIDDM olan veya hipertansiyona ilaveten insülin rezistansı olan hastalarda tHcy seviyeleri artmıştır.⁵⁷ Obezite ve hiperinsülineminin sıkça görüldüğü PCOS'un geç komplikasyonları, Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve vasküler hastalıklardır. Dolayısıyla her ikisinin reproduktif kayıp, vasküler hastalıklar ve insülin rezistansı ile ilgisi düşünüldüğünde, tHcy düzeylerinin PKOS'ta artacağı hipotezi mantıklı görünmektedir.⁵⁸



ŞEKİL 1 : Homosistein metabolizması: Adomet: S-Adenozil Metionin; Adohcy: S-Adenozil homosistein; B6: vitamin B6; B12: vitamin B12. Homosistein'in remetilasyonla metyonin veya transsülfürasyonla sisteine dönüşmesi Vitamin B12 ve folik asit'e bağımlı reaksiyonlardır.

C- Reaktif Protein (CRP):

CRP, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan bir proteindir. Geçtiğimiz 10 yılda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir.⁵

Subklinik kronik inflamasyon; dislipidemi, endotelial disfonksiyon, hipertansiyon, obezite ve NIDDM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin genellikle bir arada görüldüğü metabolik sendromun veya insülin rezistans sendromunun bir bileşenidir. Etiyolojisi net olarak bilinmese de prospektif çalışmalarda CRP düzeylerinin insülin rezistans sendromunun gelişiminde prediktif önemi olduğu gösterilmiştir.⁵⁹ Ayrıca CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite de yüksek bulunmuştur.⁶⁰ Bu, kronik inflamasyonun hem aterosklerozun, hem de insülin rezistansının temelinde yatan mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla antiinflamatuvar tedavilerin NIDDM veya PKOS gibi insülin rezistant durumlarda kullanılabilmesi düşünülmüştür.⁶¹

CRP ve akut faz inflamatuvar yanıt

Inflamatuvar yanıt pek çok enfeksiyon ve farklı doku hasarı durumlarında ortaya çıkar ve vücudun önemli savunma mekanizmalarından biridir. Ancak inflamatuvar olayların uygunsuz aktivasyonu hastalığa yol açabilir ve astım, romatoid Artrit, multipl sklerosis gibi hastalıkların temelinde yatan mekanizma da budur. Kronik inflamasyon aynı zamanda aterosklerozun da temelinde yatan mekanizmadır ve, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi önemli bir risk faktörü olabilir.⁶¹

Inflamatuvar yanıt pek çok selüler ve biyokimyasal değişiklikleri içerir ve farklı faktörlerin etkileşimi ile oluşturulur. TNF α , IL 1 ve 6 gibi sitokinler hasar oluşan hücrelerde

ortaya çıkar ve akut faz yanıtını başlatırlar. Prostaglandinler aracılığıyla kontrol edilen bir vücut ısısı artışı ve akut faz proteinleri denen çoğunluğu karaciğerde üretilen bazı proteinlerin miktarında artış sağlaması akut faz yanıtının iki önemli özelliğidir. Özellikle CRP ve serum Amiloid A miktarı 10000 katına kadar artabilir.⁶²

İnflamasyonla ilgili patolojilerde CRP'nin rolünü araştırırken standart ve yüksek sensitiviteli CRP'nin ayırt edilmesi önemlidir. Standart CRP ölçümü akut inflamatuvar olaylarda ve CRP düzeyinin oldukça yüksek olduğu kronik inflamasyon durumlarında faydalıdır. Yüksek sensitiviteli CRP (hsCRP) ölçümü standart ölçümden yaklaşık 20 kat daha hassas sonuç verebilir (sensitivite ~0,2 mg/dl , standart ölçümde ise ~5 mg/dl). Vasküler inflamasyon ve kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde marker olarak kullanılan hsCRP ölçümüdür.^{61,63}

Çoğu akut faz proteininin rolü tam olarak anlaşılamamıştır ancak inflamasyonu tetiklemek ve kompleman yolunu başlatmak gibi görevleri olabilir. CRP'nin rolü de net olarak bilinmemekle birlikte yabancı antijenlere bağlandığı, kompleman sistemini aktive ettiği ve fagositozu başlattığı düşünülmektedir. Yeni bir çalışmada CRP'nin insan aortik endotel hücrelerinde Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1 (PAİ 1) üretimini ve aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.⁶⁴ Artmış PAİ 1 seviyeleri insülin rezistansı sendromu ve artmış KVH riski ile beraberdir.⁶¹

Son zamanlarda kronik inflamasyon da, endotel disfonksiyonu ve hipofibrinoliz gibi metabolik sendromun bir parçası olarak tanımlanmıştır. Artmış CRP düzeyleri, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon ile birliktelik gösterir. CRP düzeyleri ayrıca insülin rezistansı ve nondiyabetik kişilerde açlık insülin ve proinsülin düzeyleri ile de kuvvetli bir ilişki gösterir.⁶⁵

Kronik subklinik inflamasyonun, insülin rezistans sendromunun bir parçası olduğuna dair kanıtlar oldukça güçlü olmasına rağmen, inflamasyon ve insülin rezistansı arasındaki ilişkinin türü tam olarak anlaşılamamıştır. Özellikle inflamasyonun insülin rezistansının temelindeki nedenlerden biri mi, yoksa insülin rezistans sendromunun bir parçası mı olduğu tam olarak

anlaşılammıştır. Artmış CRP düzeylerinin tip II DM ve insülin rezistansı gelişimini predikte ettiğini gösteren prospektif çalışmalar, ilk teoriyi desteklemektedir.⁶⁶ Bir çalışmada artmış CRP düzeylerinin Meksikalı kadınlarda (ancak erkeklerde değil) kilo ve insülin rezistansından bağımsız olarak, insülin rezistansı sendromu gelişimini predikte ettiği gösterilmiştir.⁵⁹

Tam tersi, insülin rezistansı da kronik inflamasyonu tetikleyebilir. İnsulinin kendisinin akut faz proteinlerinin karaciğerde üretimini azaltmak gibi güçlü antiinflamatuvar etkileri vardır. Dolayısıyla insülin rezistansı, CRP, fibrinojen ve diğer akut faz proteinlerinin düzeylerinin artmasına yol açabilir.⁶⁵ Ayrıca endotel hücreler insüline duyarlıdır ve insülin rezistansı direkt olarak endotel disfonksiyonuna da yol açmaktadır.⁶¹

Son zamanlarda Tip 2 DM ve PKOS gibi insülin rezistansı ile birlikte görülen hastalıklarda normal aralıkta olmakla birlikte hafif artmış CRP düzeyleri görüldüğü ve bunun da kardiyovasküler risk artışını gösterebileceği düşünülmektedir.

HsCRP ölçümü için standart bir referans aralığı mevcut değildir. Ancak AHA/CDC risk gruplarını şu şekilde belirlemiştir:

<1 mg/L : Düşük risk

1-3 mg/L : Orta risk

>3 mg/L : Yüksek risk

MATERYAL ve METOD

Hastalar :

Çalışmamıza, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Genel Jinekoloji polikliniğine Aralık 2003 ile Haziran 2005 tarihleri arasında başvuran, 18 ile 33 yaşları arasında (ortalama 23.5 ± 4.7), klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 88 hasta dahil edildi. PKOS tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru >12 veya normalin üzerinde serum testesteron düzeyi) ve TVUSG'de polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Tüm hasta ve kontrollerin tiroid fonksiyonları, LH/FSH oranı, prolaktin düzeyi, DHEAS, 17 OHP, androstenedion, total ve serbest testesteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler , antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna ise aynı dönemde erkek faktörü veya tubal faktör gibi nedenlerle kliniğimizin infertilite bölümünde tedaviye alınan, 17 ile 35 yaş arasındaki (ortalama 25.85 ± 5.82) 52 sağlıklı kadın dahil edildi. Bu kadınlar klinik olarak normal, normoovulatuvar kadınlardı ve vücut ağırlığı dahil hiçbir kriter kullanılmadan seçildiler.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı. Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m^2)) formülüne göre 'Body mass indexi' (BMI) hesaplandı. Çalışmaya alınan PKOS'lu ve normal kadınlar BMI $25 \text{ kg}/m^2$ 'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplara ayrıldı. Fazla kiloluluk sınırı $25 \text{ kg}/m^2$ ve üzeri olarak kabul edildi.¹ Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve

bel / kalça oranı (WHR) 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallowey sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 12'nin altındaki skor normal kabul edilirken, 12–36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

Laboratuvar Testleri:

Kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Açlık plazma homosistein ölçümü için alınan örnekler serumları ayrılarak -20 derecede saklandı. Hcy ölçümü için tüm serumlar aynı anda 'Mikroplate Enzyme Immünoassay' (ELISA) yöntemi ile (DRG DIAGNOSTICS, USA) çalışıldı. Serum hsCRP konsantrasyonları immunoturbidometrik yöntemle (CardioPhase hsCRP, Dade Behring, Marburg GmbH Germany) ölçüldü. CRP tespit limiti 0,25 mg/L idi. OGTT'de 75 gr glukoz verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120'ci dakikada venöz glukoz düzeyi bakılarak, glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl olması insülin rezistansı olarak değerlendirildi. Alınan kanlarda LH, FSH, E₂, prolaktin, androstenedion, total testesteron, serbest testesteron, 17 OHP, DHEAS, TSH, serbest T₄, serbest T₃ ve insülin ölçümleri enzyme immunoassay yöntemi ile (Roche Diagnostics GmbH, ECLIA[®], Mannheim, USA) , AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid ölçümleri ise enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile (Roche Diagnostics GmbH, Roche-Hitachi 717-902, Mannheim, USA) yapıldı.

Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ (mmol/L) / Açlık insülin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı.

İstatistiksel çalışma:

Bu çalışmada “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 10.0) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Klinik ve biyokimyasal verilerin analizinde gruplar arası kıyaslamada T testi ve nonparametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi dağılımın normal olup olmadığının hesaplanmasında Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Değerler arasındaki korelasyonu test etmek amacıyla, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

PKOS'lu hastalar ve kontrol grubunun klinik bulguları ve endokrin sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu kıyaslandığında kilo, BMI, bel/kalça oranı, FG skoru, LH/FSH oranı, Hcy düzeyi, total ve serbest testesteron, DHEAS, 17OHP, total kolesterol, trigliserit, LDL, HOMA-IR, ve CRP düzeyi PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek iken AKŞ/insülin oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu (tablo 2).

	PKOS(n=88)	Kontrol(n=52)	p değeri
Yaş (yıl)	23.50±4.7	25.85±5.62	0.650
BMI (kg/m²)	28.62±6.54	22.13±3.59	0.0001*
FG skoru	13.95±6.7	5.27±1.5	0.0001*
Bel (cm)	86.45±14.8	72.5±9.9	0.0001*
Bel/kalça oranı	0.82±0.1	0.74±0.06	0.001*
LH/FSH	2.12±0.94	0.85±0.42	0.0001*
Homosistein (µmol/L)	12.30±4.81	10.02±3.36	0.03*
Total Testesteron(ng/ml)	62.82±41.53	33.44±19.0	0.001*
Serbest Testesteron(pg/ml)	2.39±1.71	1.32±1.33	0.008*
DHEA-S(µg/ml)	237.4±98.06	180.5±104.2	0.009*
17-OH-Progesteron(ng/ml)	1.29±0.79	0.87±0.57	0.02*
Kolesterol(mg/dl)	196.0±45.85	164.7±28.4	0.003*
Trigliserid(mg/dl)	123.8±67.9	93.1±40.9	0.04*
LDL(mg/dl)	106.7±38.35	83.2±29.3	0.009*
HDL(mg/dl)	50.7±17.8	52.8±10.9	0.6
İnsülin(mU/ml)	17.92±5.18	5.20±0.63	0.0001*
AKŞ.mmol/İnsülin	0.29±0.07	0.71±0.6	0.0001*
HOMA-1R	3.86±1.20	2.40±1.15	0.0001*
CRP(mg/L)	4,22±2,95	2,66±2,49	0.02*

Tablo 2: PKOS'lu hastalar ve kontrol grubunun bulgularının kıyaslanması (Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

BMI <25 kg/m² ve BMI ≥25 kg/m² olarak gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun klinik ve endokrinolojik özellikleri Tablo 3’de karşılaştırılmıştır. PKOS’lu hastaların kontrol grubundan daha obez olduğu görüldü. BMI’ye göre gruplandırıldığında PKOS’lu grupta BMI ≥25kg/m² olanların oranı %65 (58/88) iken, kontrol grubunda bu oran yalnızca %26(14/52) idi. FG skoru ve LH/ FSH oranları hem BMI<25 kg/m² hem de BMI ≥25 kg/m² olan PKOS’lu gruplarda anlamlı biçimde yüksek bulundu. Total testesteron, serbest testesteron ve 17 OHP düzeyleri obez PKOS’lularda anlamlı biçimde kontrollerden daha yüksek bulunurken, obez olmayan gruplardaki fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Hem obez hem de obez olmayan PKOS’lu kadınlarda bel/kalça oranı kontrollerden daha yüksek bulunurken aradaki fark yalnızca obez olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı idi. (Tablo 3)

	BMI <25 kg/m ²		BMI ≥25 kg/m ²	
	Kontrol (n=38)	PKOS(n=30)	Kontrol(n=14)	PKOS(n=58)
Yaş(yıl)	25,47 ± 5,72	24,27 ± 4,42	26,28 ± 5,19	23,10 ± 4,79*
BMI(kg/m²)	20,5 ± 2,35	22,04 ± 1,91***	26,54 ± 2,26	32,03 ± 5,29***
Bel/kalça oranı	0,71 ± 0,04	0,74 ± 0,04*	0,80 ± 0,07	0,86 ± 0,10
FG skoru	5,16 ± 1,44	14,07 ± 5,87***	5,57 ± 1,65	13,90 ± 7,06***
LH/FSH	0,87 ± 0,44	1,75 ± 0,58***	0,77 ± 0,34	2,31 ± 1,02***
T.Test(ng/dL)	33,38 ± 19,13	45,98 ± 38,64	33,60 ± 18,61	71,53 ± 40,19**
S.Test(ng/dL)	1,34 ± 1,41	1,99 ± 1,23	1,25 ± 1,10	2,59 ± 1,88*
DHEAS(µg/ml)	182,57 ± 112,94	250,66 ± 101,25*	174,78 ± 73,46	245,76 ± 96,34*
17 α OHP(ng/ml)	0,92 ± 0,64	1,07 ± 0,62	0,74 ± 0,30	1,41 ± 0,84**

Tablo 3: BMI’ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun klinik ve endokrinolojik

özellikleri (Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık* P<0.05 ,** P<0.01, *** P<0.001)

BMI <25 kg/m² ve BMI \geq 25 kg/m² olarak gruplandırıldıktan sonra hasta ve kontrol grubunun metabolik özellikleri ve CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serum total kolesterol düzeyleri hem obez olan hem de olmayan PKOS'lu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde kontrollerden daha yüksek bulunurken, trigliserit düzeyleri yalnızca BMI \geq 25 kg/m² olan grupta anlamlı yüksek bulundu. Tüm gruplar arasında HDL düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. AKŞ/İnsülin oranları hem BMI \geq 25 kg/m² olan hem de BMI<25 kg/m² olan PKOS'lu kadınlarda anlamlı biçimde daha düşük, insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksleri ise anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulundu. PKOS'lu kadınlardaki HOMA-IR ve AKŞ/İnsülin ortalamaları literatürde belirtilen referans değerlere göre insülin rezistansı kabul edilen sınırlar içerisinde yer almaktaydı. PKOS'lu kadınlarda Hcy ve CRP düzeyleri yalnızca BMI<25 olan grupta kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4).

	BMI<25 kg/m ²		BMI \geq 25kg/m ²	
	Kontrol(n=38)	PKOS(n=30)	Kontrol(n=14)	PKOS(n=58)
Kol (mg/dl)	166,63 \pm 26,30	187,60 \pm 45,94*	159,42 \pm 33,05	200,27 \pm 45,19**
HDL (mg/dl)	55,26 \pm 9,68	55,20 \pm 21,19	46,00 \pm 11,13	48,44 \pm 15,32
Trigliserit(mg/dl)	89,86 \pm 45,08	89,46 \pm 53,83	101,85 \pm 23,49	141,62 \pm 67,31*
LDL(mg/dl)	78,62 \pm 27,36	105,81 \pm 37,30**	95,48 \pm 30,69	107,22 \pm 38,86
VLDL(mg/dl)	24,89 \pm 19,62	16,49 \pm 9,97*	20,34 \pm 4,73	25,82 \pm 14,20
AKŞ/İns oranı	0,78 \pm 0,69	0,33 \pm 0,08**	0,50 \pm 0,18	0,26 \pm 0,06***
HOMA-IR	2,32 \pm 1,19	3,72 \pm 1,40***	2,61 \pm 1,00	3,94 \pm 1,07***
İnsülin	5,23 \pm 0,64	16,68 \pm 6,58***	5,12 \pm 0,57	18,56 \pm 4,15***
Hcy(μmol/L)	7,86 \pm 1,59	10,91 \pm 2,42***	10,13 \pm 2,85	13,01 \pm 5,52
CRP (mg/L)	2,17 \pm 1,98	3,24 \pm 2,20*	3,99 \pm 3,17	4,72 \pm 3,14

Tablo 4:BMI'ye göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun metabolik özellikleri ve CRP düzeyleri(Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık * P<0.05,**P<0.01,*** P<0.001)

PKOS'lu hastalar ve kontroller BMI'ye göre gruplandırıldıktan sonra dört grup klinik ve biyokimyasal parametreler ve CRP düzeyleri açısından kıyaslandı. PKOS'lu ve kontrol obez kadınlar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak diğer gruplarda benzer bir ilişki saptanmadı. Hem obez olmayan hem de obez PKOS'lu hastalar kontrollerden daha insülin rezistant olarak bulundu. PKOS'lu gruplar arasında insülin rezistansı açısından fark olup olmadığına bakıldığında ise, obez PKOS'lu kadınlarda AKŞ/insülin oranı obez olmayan PKOS'lulardan anlamlı biçimde daha düşük olarak bulunurken, HOMA-IR indeksinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hcy düzeyleri hem obez hem obez olmayan PKOS'lularda kontrollere kıyasla yüksek olarak bulunurken, sadece obez olmayan gruptaki fark istatistiksel anlamlı bulundu. Obez ve obez olmayan PKOS'lu gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. CRP değerleri obez PKOS'lularda obez olmayan PKOS'lu ve kontrol grubu kadınlardan anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulunurken, obez PKOS'lularla obez kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. LH/FSH oranı hem obez olmayan hem de obez PKOS'lu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, obez PKOS'lularda da obez olmayanlara göre anlamlı biçimde yüksek bulundu (Tablo 5)

Grup	Yaş (yıl)	BMI (kg/m ²)	LH/FSH	AKŞ/İnsülin	HOMA-IR	Hcy µmol/L	CRP mg/dl
Referans aralığı		20-25	<2	>0,33	<2,7	5-11	
PKOS, BMI<25 (Grup 1)	24,27±4,42	22,04±1,91	1,75±0,58	0,33±0,08	3,72±1,40	10,91±2,42	3,24±2,20
PKOS, BMI≥25 (Grup 2)	23,10±4,79	32,03±5,29	2,31±1,02	0,26±0,06	3,94±1,07	13,01±5,52	4,72±3,14
Kontrol, BMI<25 (Grup 3)	25,47±5,72	20,5±2,35	0,87±0,44	0,78±0,69	2,32±1,19	7,86±1,59	2,17±1,98
Kontrol, BMI≥25 (Grup 4)	26,28±5,19	26,54±2,26	0,77±0,34	0,50±0,18	2,61±1,00	10,13±2,85	3,99±3,17
İstatistiksel anlamlılık (p)							
Grup 1/Grup2	0,27	0,00	0,007	0,00	0,41	0,051	0,02
Grup 1/Grup 3	0,34	0,005	0,00	0,001	0,00	0,00	0,04
Grup 2/Grup 4	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,44

Tablo 5: BMI'ye göre gruplandıktan sonra tüm grupların klinik, biyokimyasal özellikleri ve CRP düzeyleri açısından kıyaslanması (Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı indekslerine göre insülin rezistansı sıklığı değerlendirildi. Literatürde belirtilen referans değerler kullanılarak insülin rezistansı sıklığı incelendiğinde PKOS'lu kadınlarda AKŞ/insülin oranına göre insülin rezistansı sıklığı%63 ve HOMA'ya göre %65 olarak bulundu. Buna karşın, oral glukoz tolerans testinde insülin rezistansını gösteren değerler hastaların yalnızca %9'unda tespit edildi (Tablo 6)

	HOMA-IR\geq2.7	HOMA-IR<2.7
n= 88	58 (%65)	30 (%35)
	AKŞ/İnsülin<0.33	AKŞ/İnsülin>0.33
n= 88	56 (%63)	32 (%37)
	OGTT 2.St: 140-200	OGTT 2.St<140
n=88	8 (%9)	80 (%91)

Tablo 6: PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı indekslerine göre insülin rezistansı sıklığı

PKOS ve kontrol grubunun obezite durumuna göre insülin direnci bulguları karşılaştırıldı. Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu gruplarda HOMA ve AKŞ/İnsülin ortalamalarının insülin rezistansını gösterdiği, OGTT 2. saat değerlerinin ortalamalarının ise tüm gruplarda normal sınırlarda yer almakla birlikte hem PKOS'lu hem de kontrol grubu obez

kadınlarda daha yüksek olduğu görülmektedir.(Tablo 7)

	PKOS BMI>25 N=58	PKOS BMI<25 N=30	KONTROL BMI>25 N=14	KONTROL BMI<25 N=38
OGTT 2h	113,68±26,20	95,50±32,74	117,00±15,41	93,47±15,44
AKŞ/İns	0,26±0,06	0,33±0,08	0,50±0,18	0,78±0,69
HOMA-IR	3,94±1,07	3,72±1,40	2,61±1,00	2,32±1,19

Tablo 7: PKOS ve kontrol grubunun obezite durumuna göre insülin direnci bulguları (ortalama ± standart sapma)

PKOS'lu obez ve kontrol obez olgular insülin direnci bulguları açısından karşılaştırıldığında PKOS'lu obez kadınlarda AKŞ/insülin oranı obez kontrollerden anlamlı biçimde daha düşük, HOMA indeksi ise anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulundu.(Tablo 8)

değişken	PKOS BMI>25 N=58	KONTROL BMI>25 N=14	P Değeri
OGTT 2h	113,68±26,20	117,00±15,41	0,65
AKŞ/İns	0,26±0,06	0,50±0,18	0,00
HOMA-IR	3,94±1,07	2,61±1,00	0,00

Tablo 8:PKOS obez ve kontrol obez olguların insülin direnci açısından karşılaştırılması (Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

BMI<25 kg/m² olan gruplar karşılaştırıldığında PKOS'lu obez olmayan kadınlarda AKŞ/insülin oranı obez olmayan kontrollerden anlamlı biçimde daha düşük ve HOMA indeksi ise anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulundu.(Tablo 9)

değişken	PKOS BMI<25 N=30	KONTROL BMI<25 N=38	P Değeri
AKŞ/İns	0,33±0,08	0,78±0,69	0,00
HOMA-IR	3,72±1,40	2,32±1,19	0,00

Tablo 9: PKOS obez olmayan ve kontrol obez olmayan olguların insülin direnci açısından karşılaştırılması (Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$)

PKOS obez olmayan ve kontrol obez olan olgular karşılaştırıldığında PKOS'lu obez olmayan kadınlarda AKŞ/insülin oranı obez kontrollerden anlamlı biçimde daha düşük ve HOMA indeksi ise anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulundu. (Tablo 10)

değişken	PKOS BMI<25 N=30	KONTROL BMI>25 N=14	P Değeri
AKŞ/İns	0,33 \pm 0,08	0,50 \pm 0,18	0,00
HOMA-IR	3,72 \pm 1,40	2,61 \pm 1,00	0,01

Tablo 10: PKOS obez olmayan ve kontrol obez olan olguların insülin rezistansı açısından karşılaştırılması (Ortalama \pm standart sapma. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$)

Hcy düzeyleri ile korelasyon gösteren tüm klinik, endokrin ve metabolik özellikler tablo 11'de gösterilmiştir. BMI, bel/kalça oranı, LH/FSH, total ve serbest testesteron, trigliserit düzeyi, insülin, HOMA ve CRP ile hcy arasında pozitif korelasyon saptanırken; yaş ve bel/kalça oranı hcy ile negatif korelasyon göstermiştir. (Tablo 11)

	Pozitif Korelasyon	r değeri	Negatif Korelasyon	r değeri
Hcy	BMI	0,349**	Yaş	-0,183*
	Bel/kalça oranı	0,224**	AKŞ/İnsülin	-0,211*

LH/FSH	0,174*
Total test	0,254**
Serbest test	0,368**
Trigliserit	0,374**
İnsülin	0,382**
HOMA	0,276**
CRP	0,169*

Tablo 11: Homosistein değeri ile korelasyon gösteren öğeler (İstatistiksel anlamlılık * P<0.05, **P<0.01, *** P<0.001)

CRP düzeyleri ile korelasyon gösteren klinik, endokrin ve metabolik özellikler incelendiğinde BMI, bel/kalça oranı, total ve serbest testesteron, kolesterol, trigliserit, LDL düzeyleri, insülin, HOMA ve hcy ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(Tablo 12)

	Pozitif Korelasyon	r değeri	Negatif Korelasyon	r değeri
CRP	BMI	0,378**		
	Bel/kalça oranı	0,222**		
	Kolesterol	0,237**		
	Trigliserit	0,281**		
	LDL	0,169*		
	İnsülin	0,339**		
	HOMA	0,286**		
	Hcy	0,169*		

Tablo 11: CRP değeri ile korelasyon gösteren öğeler (İstatistiksel anlamlılık * P<0.05, **P<0.01, *** P<0.001)

TARTIŞMA

PKOS'taki reproduktif anormallikler (amenore, hirsutizm ve polikistik over) aynı zamanda 1930'larda Chicago, Stein ve Leventhall tarafından tanımlandığında, hastalığın temelini oluşturmaktaydı. Daha sonradan azalmış insülin sensitivitesi ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile birlikte obezite gibi diğer metabolik bozuklukların PKOS'a eşlik ettiği farkedildi. PKOS'taki metabolik profil insülin rezistans sendromundakine benzer ve hiperinsülinemi, hafif glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyonu içerir. İnsülin rezistans sendromu veya sendrom X, hem NIDDM hem de KVH için risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Günümüz literatüründe insülin rezistans sendromu ve PKOS o kadar çok birarada kullanılmaktadır ki, neredeyse bu iki terim birbiri yerine kullanılır olmuştur. Ancak PKOS'lu kadınların hepsinde metabolik sendrom görülmeyebilir.⁶⁷

PKOS'lu obez hastaların % 50'sinde invazif testlerle insülin rezistansı gösterilemeyebilir ve bu prevalans obez olmayan hastalarda daha da yüksek olabilir. İnsülin rezistansının klinik olarak ölçümü için kesin kriterler mevcut değildir. Ayrıca klinik hipertansiyon PKOS'lu kadınlarda nadir görülür, dislipidemi her zaman görülmeyebilir ve dislipidemi paterni her zaman insülin rezistant bir toplumdakine benzer olmayabilir. Bunlar PKOS ve insülin rezistans sendromunun eşdeğer olmadığını göstermektedir.^{41,67,68}

Santral obezite metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Santral obezitenin etnik orijinle bağlantılı olduğu ve asyalılarda daha yüksek santral yağ oranı bulunduğu bilinmektedir. Wijeyaratne ve arkadaşları farklı etnik orijinlere mensup PKOS'lu ve normal kadınlarda yaptıkları çalışmada, PKOS'lu Sri Lanka'lı kadınlarda, bu hastalardaki yüksek santral obezite oranı ile de korelasyon gösteren daha yüksek insülin rezistansı ve lipid düzeyleri bulunduğunu bildirmişlerdir.⁶⁹

Bizim çalışmamızda da PKOS grubunda BMI ve santral obeziteyi gösteren bel/kalça oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların % 65'i obez iken, kontrol grubunda BMI \geq 25 kg/m²'nin üzerinde olanların oranı yalnızca % 26 idi. Hastalar BMI'ye göre (25 kg/m²'nin altı ve üstü olarak) gruplandırıldığında da PKOS'lu hastaların bel/kalça oranı hem obez hem de obez olmayan gruplarda kontrollerden daha yüksek olarak bulundu. Bu da PKOS'lu hastalarda santral yağ depolanmasının obeziteden bağımsız bir patofizyolojik mekanizma ile geliştiğini düşündürmektedir.

Chambers ve Cooner İngilterede yaşayan Güney Asya'lılarda konvansiyonel risk faktörleri ile açıklanamayan bir şekilde KAH mortalitesinin daha yüksek olduğunu göstermişler ve yüksek hcy düzeylerinin bu farkı açıklayacağını bildirmişlerdir. İnsülin rezistansı, metabolik sendrom ve DM insidansının bu grupta yüksek olmasının da KAH riskindeki artışa katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.⁷⁰

PKOS, ovulatuvar bozukluklar, hiperandrojenizm, infertilite ve artmış gebelik kaybı ile seyreden yaygın bir endokrinopatidir. Obezite ve hiperinsülinemi de PKOS'da sıkça rastlanan bulgulardır. PKOS'un geç komplikasyonları NIDDM, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve vasküler hastalıklardır. Dolayısıyla her ikisinin reproduktif kayıp, vasküler hastalıklar ve insülin rezistansı ile ilişkisi düşünüldüğünde, hcy düzeylerinin PKOS'ta artacağı hipotezi mantıklı görünmektedir.^{55,58}

IR veya IR sendromları; KVH, diabet, hipertansiyon, nefropati ve dislipidemi için kendi

başına bir risk faktörüdür. Tüm bu metabolik sendrom komponentleri uzun dönemde yüksek hcy düzeyleri ile alakalı olabilir.

Boushey ve arkadaşları toplumdaki KAH riskinin %10'unun homosisteine bağlanabileceğini bildirmiştir. Homosisteindeki 5 µmol/L lik artışın KAH riskini erkeklerde %60 kadınlarda ise %80 arttırdığını bildirmişlerdir.⁷¹

İlk olarak Yaralı PKOS'lu kadınlarda hcy düzeylerinin daha yaşlı, BMI eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, diyastolik disfonksiyon, plazma insülin ve ürik asit düzeyleri ile de korelasyon göstermekte idi.⁵⁴

Morgante ve arkadaşları ise küçük bir grupta yaptıkları çalışmada hcy düzeylerinin PKOS'ta yüksek olmadığını bildirmiştir.⁷²

İnsülin sensitivitesinin araştırıldığı pekçok çalışmadan bazılarında insülin konsantrasyonları ile homosistein düzeyi ilişkili olarak bulunmuş, bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir.

Giltay ve arkadaşları sağlıklı nonobez kadınlarda artmış homosistein düzeylerinin artmış insülin düzeyleri ile birlikte görüldüğünü saptamıştır. Ancak Rosolova ve arkadaşları sağlıklı kişilerde beklenmedik biçimde homosistein düzeyleri ve insülin rezistansı arasında ters bir ilişki bulunduğunu göstermiştir.^{73,74}

Sills ve arkadaşları normal ve PKO görüntüsüne sahip overleri olan kadınlar arasında plazma hcy düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma hastaları sadece over morfolojisine göre ayırmış, sendromun diğer özellikleri gözönünde bulundurulmamıştır.⁷⁵

Schahter ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde insülin rezistansı ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, hastaların %45,2'sinin BMI'sinin 27'den fazla olduğunu göstermiştir. Yüksek BMI, PKOS'lu hastalarda IR ile yüksek oranda birliktelik gösteriyordu. IR indeksleri obez PKOS'lu hastalarda obez olmayanlara göre

anlamli ölçüde yüksekti ancak her ikisi de normal overli gruba göre daha insülin rezistant idi. Tüm gruplarda artmış LH/FSH yüksek oranda PKOS ile birlikte idi. Yaş ise herhangi bir klinik veya biyokimyasal parametre ile ilişkili bulunmadı. Hcy düzeyleri HOMA, Log HOMA ve insülin düzeylerinden etkilenirken, PKOS tanısı ve BMI, hcy düzeyini etkileyen bağımsız faktörler değildi. Hatta obez olmayan grupta hcy düzeyleri daha yüksekti.⁵⁵

Loverro ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS'lu genç kadınlarda normal sınırlarda olmakla birlikte artmış hcy düzeyleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada yüksek hcy seviyelerinin, her ikisi de kardiyovasküler risk prediktörleri olan hiperinsülinemi ve bozulmuş lipid profili ile birliktelik gösterdiği ve insülin rezistansının daha yüksek BMI ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmadaki artmış hcy seviyeleri BMI'den bağımsız gözükmektedir. Bu çalışmada hcy, insülin, kolesterol, trigliserit seviyeleri ve BMI arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. BMI'ye göre kıyaslandığında da obez olan ve olmayan PKOS'lular arasında hcy düzeyleri arasında fark bulunmazken, obez olmayan PKOS'lularla obez olmayan kontroller kıyaslandığında PKOS'lularda hcy düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır.³

Bizim çalışmamızda, hcy düzeyleri PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulunmuştur. Hem PKOS'lu hem de normal kadınlardaki hcy düzeyleri hafif artmış olup bu da incelediğimiz populasyonun genetik, nutrisyonel ve metabolik özelliklerine bağlı olabilir. BMI'ye göre kıyaslandığında ise obez olan ve olmayan PKOS'lular arasında hcy düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken, obez olmayan PKOS'lularla obez olmayan kontroller kıyaslandığında PKOS'lularda hcy düzeylerinin anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu da obezitenin hcy yüksekliğine sebep olan primer faktör olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda yüksek BMI'nin, PKOS'lu hastalarda IR ile yüksek oranda birliktelik gösterdiğini gördük. HOMA-IR obez PKOS'lu hastalarda daha yüksek ve AKŞ/İnsülin oranı daha düşük olmakla birlikte, obez olan ve olmayan PKOS'lu gruplar arasında yalnızca AKŞ/

İnsülin oranları arasındaki fark anlamlı bulundu. Ancak her ikisi de kontrol grubuna göre daha insülin rezistant idi. PKOS'lu obez olmayan hastalar da kontrol grubundaki obez hastalardan daha insülin rezistant idi. Bu da, PKOS tanısının insülin rezistansı açısından obeziteden daha güçlü bir risk faktörü olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Tüm gruplarda artmış LH/FSH yüksek oranda PKOS ile birlikte idi. Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde, AKŞ/İnsülin ve HOMA değerlerinin hcy düzeyleri ile korelasyon gösterdiği görüldü. Bu sonuç bize hcy yüksekliğinin insülin rezistansı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Kılıç Okman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı ile hcy düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ve yüksek hcy düzeylerinin insülin rezistansından bağımsız bir mekanizma ile oluştuğunu bildirmişlerdir.⁷⁶

Randeva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise başlangıçta veya 6 aylık düzenli egzersiz programı sonrasında homosistein düzeyi ile açlık insülini arasında bir ilişki saptanmamış ve egzersiz ile açlık insülin düzeylerinde düşüş gözlenmemiştir. Çalışmada elde edilen en önemli sonuç, 6 aylık yürüme egzersizlerinin KVH için artmış risk grubunda bulunan PKOS'lu obez kadınlarda plazma homosistein düzeyleri üzerinde olumlu etkisi olduğudur. Bu çalışmada BMI üzerinde belirgin bir etki olmamakla birlikte egzersiz grubunda WHR'de anlamlı düşüş görülmüştür.⁷⁷

Laiuvari preekleptik gebelerde insülin rezistansı ve hcy ilişkisini araştırmış ve IR ile hcy preekleptik gebelerde ilişkili olarak bulunurken, normal kontrollerde böyle bir ilişki saptanmamıştır. Schahter ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bu çalışmada da en iyi korelasyon AKŞ ile hcy arasında görülmekte idi ve OGTT sonrası insülin veya glukoz düzeyleri daha az korele idi.⁷⁸

Bizim çalışmamızda da en iyi korelasyon, AKŞ ve insülin ölçümlerine dayalı insülin rezistans indeksleri ile hcy arasında görüldü ve OGTT sonrası glukoz ölçümleri daha az korele idi.

CRP veya IL-6 gibi düşük doz kronik inflamasyonu gösteren markerların NIDDM gelişiminin önemli prediktörleri olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda CRP düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, bu da PKOS'ta DM risk artışının kronik inflamasyonu tetiklemek yoluyla olduğu hipotezini desteklemektedir denmiştir.⁷⁹

Möhlig ve arkadaşlarının çalışmasında plazma IL-6 ve CRP düzeyleri PKOS ve kontrol grubunda benzer olarak bulunmuştur. Her iki parametre de BMI ile ilgili olduğu ve PKOS grubunda BMI kontrol grubundan fazla olduğu için, hem PKOS hem de kontrol grubundaki hastalar BMI>25 mg/m² ve BMI<25 mg/m² olmak üzere iki gruba ayrılmış ancak BMI benzer olan gruplarda da PKOS ve kontrol grubu arasında IL-6 ve CRP düzeyleri farklı bulunmamıştır. CRP ve IL-6 düzeyleri obezite ve insülin rezistansı ile yüksek oranda korele bulunmuştur. BMI'nin bu modele dahil edilmesinden sonra, HOMA değeri IL-6 ve CRP ile olan anlamlı ilişkisini kaybetmiştir. Sonuç olarak obezite PKOS'lu kadınlarda CRP ve IL-6 üzerinde etkili olan majör faktör gibi görünmektedir ve PKOS'lu kadınlarda IL-6 ve CRP düzeyleri yaş ve BMI olarak eşlenmiş kontrol grubuna göre artmamıştır. Bu sonuçlar PKOS'un kendi başına düşük grade'li kronik inflamasyonu tetiklediği ve NIDDM gelişimi ihtimalini arttırdığı şeklindeki hipotezi desteklememektedir. Sonuçlar, PKOS'taki endokrin markerlardan hiçbirinin IL-6 veya CRP ile korelasyon göstermemesi ile de desteklenmektedir.⁷⁹

Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu kadınlarda CRP düzeyleri anlamlı biçimde kontrollerden daha yüksek olarak bulunurken, hasta ve kontroller BMI'ye göre gruplandırıldıktan sonra bu fark yalnızca obez olmayan grupta anlamlı olarak bulunmuştur. Obez PKOS'lu ve kontrol grubu kadınlar karşılaştırıldığında CRP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte, obez kontrollerde CRP düzeyleri obez olmayan PKOS'lulardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu da obezitenin CRP yüksekliğine yolaçan majör faktör olduğunu düşündürmektedir. BMI, bel/kalça oranı, HOMA, insülin düzeyi ve hcy, CRP ile pozitif korelasyon göstermektedir. Möhlig ve arkadaşlarının

çalışmasında olduğu gibi, CRP düzeyleri ile testesteron, androstenedion, 17OHP, DHEAS, LH veya LH/FSH arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu sonuçlar PKOS'taki endokrin değişikliklerden çok, obezite ve metabolik değişikliklerin PKOS'lu kadınlarda kronik inflamasyon belirteçlerinin artışı ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Morin Papunen ve arkadaşlarının çalışmasında ise CRP'nin serum konsantrasyonu başlangıçta obez kişilerde belirgin olarak daha yüksek iken, tüm gruplarda lineer regresyon modeli kullanıldığında CRP ile BMI, bel çevresi ve bel/kalça oranı gibi parametreler açısından belirgin korelasyon saptanmış, ancak açlık insülin düzeyi ile korelasyon tespit edilmemiştir. Pek çok çalışmada obez kişilerde CRP ile santral yağ depolanması ve insülin rezistansı arasında bağımsız bir ilişki olduğu da gösterilmiştir. Ancak total yağ miktarı mı yoksa insülin rezistansı ile ilgili olduğu bilinen santral obezite mi kronik inflamasyonda rol oynar bu tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar serum CRP düzeylerindeki varyasyonların BMI ve insülin hassasiyetinden çok bel çevresi ile korele olduğunu gösteren geçmiş çalışmalarla uyumludur.⁸⁰

Yeni yapılan bazı çalışmalarda CRP'nin yalnızca bir inflamasyon belirteci olmanın ötesinde, direkt olarak endotelial disfonksiyon ve kompleman aktivasyonunu arttırabileceği, böylece aterogeneizde aktif bir rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür.⁸⁰

Orio ve arkadaşlarının çalışmasında bir inflamasyon belirteci olarak lökosit sayımına bakılmış, PKOS ve kontrol grubunda lökositöz görülmezken, lökosit sayımı PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Lökosit formülüne bakıldığında lenfositler ve monositler anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. CRP yüksekliği de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grupta da lökosit sayımı ile HOMA arasında anlamlı bir birliktelik gözlenmiştir. Sonuçlar insülin rezistansının PKOS'taki artmış lökosit sayımı için muhtemel neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.²

PKOS'lu kadınlarda anormal lipid profili görülme prevalansı National Cholesterol

Education Program Guideline'larına göre %70 civarındadır. Anormal lipid profili görülme sıklığı obez PKOS'lular arasında daha yüksektir.⁸¹ Sigara, hipertansiyon, fiziksel inaktivite gibi, dislipidemi ve KVH riski üzerinde etkili olabilecek yaşamsal faktörleri PKOS'lu popülasyonda araştıran çalışmalar oldukça nadirdir. İnsülin rezistansı ve sıklıkla eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi, genellikle azalmış HDL, artmış kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri ile birliktedir. Birçok çalışmada buna benzer lipid profili sonuçları PKOS'lu hastalarda da gösterilmiştir.^{50,69,81}

Bizim çalışmamızda da PKOS'lu kadınlarda total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri kontrollere göre anlamlı biçimde yüksek bulunurken, HDL seviyesindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile uyum içerisindedir.

Sonuç olarak PKOS'lu hastalarda obezite ile insülin rezistansı arasında kompleks bir ilişki bulunduğunu düşünmekteyiz. Bizim bulgularımız PKOS tanısının insülin rezistansı ve hcy yüksekliği ile yüksek oranda birlikte görüldüğünü ancak CRP yüksekliğinin daha çok obezite ve metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. İnsülin rezistansı hcy ve CRP düzeyleri üzerinde direkt olarak etkili görünmektedir. Tüm parametreler arasındaki neden sonuç ilişkisinin incelenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Polikistik over sendromu obezite ile ilişkisi iyi bilinen bir hastalıktır. PKOS tek başına da insülin rezistansı için önemli bir risk faktörü oluştururken, obezite ile birlikte olduğunda risk artmaktadır. Bizim çalışmamızda da obez olmayan PKOS'luların obez kontrollerden daha insülin rezistant olması, PKOS'un obeziteden bağımsız olarak güçlü bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak BMI, LH/FSH oranı, FG skoru, bel/kalça oranı PKOS'lu kadınlarda kontrollerden daha yüksek olarak bulundu.

Ortalama plazma homosistein ve CRP seviyeleri PKOS'lularda anlamlı biçimde yüksek bulunurken, alt gruplar incelendiğinde obezitenin CRP yüksekliği üzerinde PKOS'tan daha etkili bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

HOMA-IR'ye göre incelendiğinde çalışmamıza katılan PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı görülme sıklığı %65, AKŞ/insülin oranına göre ise %63 olarak bulundu. İnsülin rezistans indeksleri hem obez olan hem de olmayan gruplarda yüksek hcy ve CRP düzeyleri ile korelasyon göstermekte idi. Bu da insülin rezistansının hcy ve CRP düzeyleri üzerinde obeziteden bağımsız bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak PKOS'lu tüm hastaların insülin rezistansı açısından taranmasını

önermekteyiz. PKOS'lu kadınlarda görülen yüksek homosistein ve CRP düzeylerinin de insülin rezistansı gibi KVH gelişiminin prediktörleri olabileceğini ve sinerjistik etki gösterebileceğini düşünmekteyiz. Bu testlerin klinikte kullanımını ve yüksek riskli grupların belirlenebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

AMAÇ: Polikistik over sendromlu hastalarda plazma homosistein, CRP düzeyleri, insülin rezistansı ve obezite arasındaki ilişkinin araştırılması

MATERYAL-METOD: Çalışmamıza, Haziran 2003 ile Mart 2005 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 88 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise 52 sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışmaya alınan PKOS'lu ve normal kadınlar BMI 25 kg/m²'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplara ayrıldı. TVUSG ile over morfolojisi değerlendirildi. Tüm hastalardan erken foliküler fazda kan alınarak LH, FSH, E₂, prolaktin, androstenedion, total testesteron, serbest testesteron, 17 OHP, DHEAS, TSH, serbest T4, serbest T3 ve insülin, AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid, hcy ve CRP ölçümleri yapıldı. HOMA değeri hasta ve kontroller için hesaplandı.

BULGULAR: Hem obez hem de obez olmayan PKOS grubu kontrol grubuna göre daha insülin rezistant idi. Homosistein ve CRP ölçümleri PKOS'lularda anlamlı biçimde kontrollerden daha yüksek bulundu. Hcy, CRP, BMI ve HOMA indeksi arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

SONUÇ: Homosistein ve CRP yüksekliği PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı gibi KVH gelişiminin prediktörü olabilir. Bu faktörler birbirleriyle bağlantılı bir mekanizma ile riski arttırabileceği gibi sinerjistik etki gösteriyor da olabilirler. Bu alanda daha fazla sayıda ve geniş

çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KISALTMALAR

- 1- FSH : Follikül Stimulating Hormon
- 2- LH : Luteinizing hormon
- 3- E2 : Estradiol
- 4- DHEAS : Dehidroepiandosteron Sulfat
- 5- Hcy : Plazma total homosisteini
- 6- CRP : C Reaktif Protein
- 7- KVH : Kardiyovasküler Hastalık
- 8- KAH : Koroner Arter Hastalığı
- 9- 17OHP : 17 hidroksiprogesteron
- 10- VLDL : Very Low Density Lipoprotein - çok dűřük dansiteli lipoprotein
- 11- HDL :High Density Lipoprotein - yűksek dansiteli lipoprotein
- 12- LDL : Low Density Lipoprotein - dűřük dansiteli lipoprotein
- 13- TG : Trigliserit
- 14- TVUSG : Transvajinal ultrasonografi
- 15- PKO : Polikistik over
- 16- PKOS : Polikistik over sendromu

- 17- WHR : Waist-hip ratio - Bel/ kalça oranı
- 18- FG : Ferimann Galloway skoru
- 19- BMI : Body Mass İndex - Vücut kütle indeksi
- 20- NIDDM : İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
- 21- GnRH : Gonadotropin releasing hormon
- 22- OGTT : Oral glukoz tolerans testi
- 23- HOMA-IR : Homeostasis model assesment
- 24- AKŞ: Açlık Kan şekeri

LİTERATÜR

- 1) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
- 2) Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004;10.1210:2004-0628
- 3) Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R.,Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. Gynecol Obstet Invest 2002;53(3); 157-62
- 4) Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Eng J Med,1997; 337:230-236
- 5) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347 : 1557–1565.
- 6) Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM & Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 ;86: 2453–2455.
- 7) Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. Diabetes 2003;52:942–947.
- 8) Festa A, D’Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP & Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42–47.

- 9) Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J et al. Circulating interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 1154–1159.
- 10) M.Rajkhova, Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG*, 2000; 107(1): 11-18
- 11) Hopkinson EC, Satar N, Fleming R., Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ*, 1998; 317: 329-332
- 12) Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83:2343
- 13) Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley Jr W Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization.. *Clin Endocrinol Metab*, 1988; 66:165
- 14) Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*.2005;36:168-174
- 15) Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
- 16) Adams J, Polson D, Frank S: Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*, 1986;293:355-359
- 17) Nobel F, Dewailley D. Puberty and polycystic ovary syndrome: the insulin/Insulin-like growth factor hypothesis. *Fertility and Sterility*, 1992;58:655-663
- 18) Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP, Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women, *Clin Endocrinology*, 1999; 151:779
- 19) Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 2000; 74:547
- 20) Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S, Polycystic ovaries: a common finding in normal women, *Lancet* , 1988; 1:870-872
- 21) Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Hubtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999;78:137
- 22) Atiomo WU, Betes SA, Condon JE, Shaw S; West JH, Prentice AG. Plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 1998; 69:236-241
- 23) Conway G, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary heart disease in lean and obese women with PCOS. *Clin Endocrinol*, 1992;37: 119-125

- 24) National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (adult treatment panel 3). Bethesda, Md: National Institutes of Health, 2001
- 25) Poretsky L, On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states, *Endocr Rev* 1991;12:3
- 26) O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS, Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1241
- 27) Dunaif A, Xia J, Book C.B, Schenker E, Tang Z, Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 1995;96:801
- 28) Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N, Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab*,1990; 70:473
- 29) Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, Schultz J, Malley M, The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults, *New Engl.J Med*, 1990; 322:229
- 30) Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH, Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935,*New Engl. J Med*, 1992; 327:1350
- 31) Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J*. 2001 ;94:190-196.
- 32) Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 2000;7:275-278.
- 33) Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust*. 1998;169:537-540.
- 34) Franks S. Polycystic ovary syndrome: a hanging perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1989;31:87-120.
- 35) Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235-245.
- 36) Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollack A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. *Clinic Endocrinol (Oxf)* 1994;41:231-236
- 37) Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford, England: Blackwell Scientific , 1992:377-384

- 38) Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:113-131
- 39) Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JOL, Mengel A, Schmitz O, Alberti KGMM, Moller N, Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*,1993; 77:1636
- 40) Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5457-5464.
- 41) Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187: 1362-1369.
- 42) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470.
- 43) Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47:177-184.
- 44) Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust*. 1998;169:537-540.
- 45) Legro RS, Finegood D, Dunaif A. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2694-2698.
- 46) Hatun Ş.Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003; 7(2): 023-026
- 47) Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 144-147.
- 48) Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM, Brattström L. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med* 1999;246:425-454
- 49) Butz LW, du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932; 99: 135-142.
- 50) McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis: Development and current status. *Atherosclerosis Rev* 1983; 11: 157-246.
- 51) D'Angelo A, Mazzola G, Crippa L, Fermo I, D'Angelo SV. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997; 82: 211-219.
- 52) Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total

homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. Clin Chem 1993; 39: 1764-1779.

53) Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. Ann Rev Nutr 1992; 12: 279-298.

54) Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bükülmez O, Akgül E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocystein concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility, 2001;76; 511-515

55) Schachter M, Razieli A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-el R. Insulin Resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated homocysteine. Human Reproduction, 2003;18; 721-727,

56) House JD, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Regulation of Hcy metabolism. Adv. Enzyme regulation. 1999: 39;69-91

57) Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma Hcy concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. Am. J Hypertens. 2000; 13:14-20

58) Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril.2002; 78:487-490

59) Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. Diabetes Care 2002;25: 2016–2021.

60) Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003;107: 391–397.

61) Nesto R, CRP; it's role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetic Medicine. 2004; 21:810-817

62) Wilkins J, Gallimore JR, Tennent GA, Hawkins PN, Limburg PC, van Rijswijk MH *et al.* Rapid automated enzyme immunoassay of serum amyloid A. Clin Chem 1994; 40: 1284–1290.

63) Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001;103: 1813–1818.

64) Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. Circulation 2003;107: 398–404

65) Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42–47.

66) Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and

plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51 : 1131–1137

67) Legro R, polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocrine Reviews*, 2003; 24(3): 302-312

68) Genarelli G, Holte J, Berglund L, Berne J, Massobrio M, Litthel H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2098-2102

69) Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH. Plasma homocystein in PCOS. Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinology*,2004; 60: 560-567

70) Chambers JC and Kooner JS. Homocystein: A novel risk factor for coronary heart disease in UK Indian Asians.*Heart*, 2001;86:121-122

71) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulky AG. A quantitative assesment of plasma homocystein as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057

72) Morgante G, La Marca A, Setacci F, Setacci C, Petraglia F, De Leo V. The cardiovascular risk factor homocystein is not elevated in young women with hyperandrogenism or hypoestrogenism. *Gynecologic and obstetric investigation*,2002;53:200-203

73) Giltay EJ, Hoogiven EK, Elbers JM, Gooren LJ, Assheman H, Stehouver CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total hcy levels in healthy, nonobese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139:197-198

74) Rosolova H, Simon J, Mayer O, Racek J, Dierze T, Jacobsen DW. Unexpected inverse relationship between insulin resistance and serum homocystein in healthy subjects. *Physiol Res* 2002; 51: 93-98

75) Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GL, Bralley JA, Tucker I. Plasma homocystein, fasting insulin and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynecol Res* 2001; 27: 163-168

76) Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between Homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Journal* 2004;51:505-508

77) Randeve H, Lewandowaki K, Drzewosky J, Brooke-Wavell K, O’Callahan C. Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4496-4501

78) Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocystein levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999;93:489-493

79) Möhlig M, Spranger J, Osterrhof M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinology*.2004; 150:525-532

80) Morin Papunen L, Rautio K, Roukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum CRP levels in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88(10):4649-4654

81) Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111:607-613