



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI VE SAĞLIKLI
KADINLARDA VİTAMİN D SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BETÜL YAZICI

SAKARYA- 2013

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROM TANILI VE SAĞLIKLI
KADINLARDA VİTAMİN D SEVİYELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. BETÜL YAZICI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ARİF SERHAN CEVRİOĞLU

SAKARYA- 2013

ONAY

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu danışmanlığında Araştırma Görevlisi Dr. Betül Yazıcı tarafından tez başlığı “Polikistik over sendrom tanılı ve sağlıklı kadınlarda Vitamin D seviyelerinin karşılaştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/..../.....tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.....

..

Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 21/09/2012 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Betül YAZICI

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Prof. Dr. Arif Serhan Cevrioğlu'na ve değerli hocam Prof. Dr. Selçuk Özden'e, birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlar, asistan arkadaşlarıma, klinik ve ameliyathane hemşirelerine, ebelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman bana destek olan abilerim Uğur ve Ertuğrul Kuru'ya teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Betül YAZICI

İÇİNDEKİLER

ONAY	
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TANIM VE TARİHÇE	3
2.2 PKOS İÇİN SPESİFİK TANI KRİTERLERİ	4
2.3 PREVELANS VE EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4 PKOS' NUN PATOFİZYOLOJİSİ	7
2.4.1. Gonadotropin Sekresyon Defekti	8
2.4.2. Ovaryan Steroidojenik Bozukluklar	9
2.4.3. İnsülin Salınım Ve Etki Bozuklukları	11
2.4.4 Steroidogenez Değişiklikleri	15
2.4.5. Genetik Faktörler	16
2.5. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	17

2.5.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri	18
2.5.2 PKOS'nun Semptom Ve Bulguları	19
2.5.2.1 Menstrüel disfonksiyon	19
2.5.2.2. Hiperandrojenizm	20
2.5.2.2.1. Hirsutizm	20
2.5.2.2.1.1. Hirsutizm patofizyolojisi	21
2.5.2.2.2. Ferriman-Gallwey skorlama sistemi	21
2.5.2.2.3. Akne	22
2.5.2.2.3.1. Aknenin patogenezi	23
2.5.2.2.4. Alopesi	23
2.5.2.3. Diğer endokrin disfonksiyonlar	24
2.5.2.3.1. İnsülin direnci	24
2.5.2.3.1.1. İnsülin direnci tanı yöntemleri	24
2.5.2.3.1.1.1 Bazal insülin düzeyi	24
2.5.2.3.1.1.2 Açlık glukoz/ insülin oranı	25
2.5.2.3.1.1.3 Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği	25
2.5.2.3.1.1.4 Hiperglisemik glukoz klemp tekniği	25
2.5.2.3.1.1.5. İntravenöz insülin tolerans testi	26
2.5.2.3.1.1.6. Oral glukoz tolerans testi ve Homeostasis Model Assesment	26
2.5.2.3.1.1.7. Quantitative insulin sensitivity check index(QUICKI)	27
2.5.2.3.2. Akantozis Nigrikans	27

2.5.2.3.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı Ve Tip II Diabetes Mellitus	28
2.5.2.3.4. Dislipidemi	28
2.5.2.3.5. Obezite	28
2.5.2.3.6. Metabolik sendrom ve kardiovasküler hastalık	28
2.5.2.4. İnfertilite	29
2.6. VİTAMİN D	30
2.6.1 Vitamin D ₃ Üretimi	31
2.6.2 Vitamin D Metabolizması	31
2.6.3 Aksiyon Mekanizması	32
2.6.3.1 Hormon Sekresyonunun Regülasyonu	33
2.6.3.2 β Hücrelerinden İnsülin Sekresyonu	34
2.6.3.3 İnsülin Rezistansı	34
2.6.3.4 Diabetes Mellitus	35
GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
BULGULAR	41
TARTIŞMA	45
KAYNAKLAR	54

SİMGE VE KISALTMALAR

1,25-(OH)2D₃	: 1,25-dihidroksikolekalsiferol
3β-HSD	: 3 β Hidroksi steroid dehidrogenaz
17β-HSD	: 17 β Hidroksi steroid dehidrogenaz
20α-HSD	: 20 α Hidroksi steroid dehidrogenaz
25(OH)D₃	: 25-hidroksikolekalsiferol
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: American Diabetes Association
ADP	: Adenozin difosfat
AES	: The Androgen Excess Society
AİRİ	: Açlık immünoreaktif insülin ölçümleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalin Fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
APG	: Açlık plazma glukozu
AST	: Aspartat transaminaz
ASRM/ESHRE	: The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology
ATP	: Adenozin trifosfat

Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenzin mono fosfat
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Östradiol
FGS	: Ferriman Gallwey Skorlaması
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GLUT	: Glukoz Transport Proteini
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HOMA	: Homeostasis Model Assessment
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL	: İnterlökin
IR	: İnsülin Rezistansı
IRS	: İnsülin reseptörü substratı
IU	: İnternasyonal Ünite
LH	: Luteinizan Hormon
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz

NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
NIH	: National Institutes of Health
17-OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
P	: Fosfor
P450c17-α	: Sitokrom P450 17 α -hidroksilaz
P450scc	: P450 yan zincir klivaj enzimi
PI-3K	: Fosfatidil inositol 3 kinaz
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
PTH	: Parathormon
QUICKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SAT	: Son adet tarihi
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
StAR	: Steroidogenik Akut Regulator protein
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
UV	: Ultraviole
VDR	: Vitamin D Reseptörü

VKI : Vücut Kitle İndeksi
WHO : Dünya Sağlık Organizasyonu
WHR : Bel kalça oranı "Waist-Hip Ratio"

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnsan overyan steroid biyosentezinin şematik çizimi.

Şekil 2. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi.

Şekil 3. Vitamin D₂ ve Vitamin D₃ moleküler yapısı.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. PKOS'lu hastaların in vitro olarak teka ve granuloza hücrelerindeki steroidogenik anormallikler.

Tablo 2. ADA - DM Kriterleri

Tablo 3. Demografik özellikler.

Tablo 4. Biyokimyasal değerlendirme.

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubu hormon profili.

Tablo 6. Kalsiyum metabolizması komponentleri.

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubu 75 gr OGTT değerleri.

Tablo 8. Demografik özellikler ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar

Tablo 9. 75 gr OGTT ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar

Tablo 10. İnsülin rezistansını gösteren parametreler ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar.

Tablo 11. Androjenik hormonlar ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar.

ÖZET

Bu çalışmada, Polikistik Over Sendromu ile otoimmünite, insülin rezistansı, kardiovasküler hastalıklar ve malignansiler gibi patolojik olaylarda rolü gösterilmiş olan Vitamin D arasındaki ilişkiye bakıldı. Serum Vitamin D seviyelerinin PKOS'lu hastalarda insülin direnci gelişimi riskinin ön görülmesindeki rolü araştırıldı. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 2006 AES tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 33 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı kadın çalışmaya alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı. Endokrinopatisi olanlar, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi varlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, neoplazi öyküsü olanlar, tromboembolik olay öyküsü, seks hormon ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanıyor olanlar, sistemik hastalığı olanlar, belirgin depresyonu olanlar, ek tetkik yaptırmak istemeyenler, sigara içen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmayı 33 PKOS'lu ve 30 sağlıklı kadın tamamladı. Bütün olgulardan menstrüel sikluslarının 3. gününde LH, FSH, estradiol, serbest testosteron, total testosteron, 17-(OH) Progesteron, SHBG, DHEA-S, PRL, sT3, sT4, TSH, AST, ALT, HDL- Kolesterol, LDL- Kolesterol, Trigliserit seviyelerine ayrıca hemogram, serum açlık glukoz ve insülin seviyelerine, 75 gr OGTT'ye ve 25-(OH)Vitamin D₃, Ca, P, PTH seviyelerine bakıldı. Açlık glukoz/ Açlık insülin oranlarına bakıldı. Olguların HOMA-IR (Homeostaz Modeli Değerlendirme İnsülin Direnci) ve QUICKI indeksleri hesaplandı. PKOS ve kontrol grubu arasında kilo, boy, VKİ, kalça çevresi, açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Bel çevresi ve bel kalça oranı açısından anlamlı fark bulundu (p<0,05)(Tablo 3). Her iki grup arasında 25(OH)D₃, PTH ve Alkalen Fosfataz açısından anlamlı farklılık bulunurken (p<0,05), serum Ca ve P seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmadı. (p>0,05)(Tablo 6). PKOS ve kontrol grubu arasında açlık glukozu, açlık insülini, HOMA-IR ve QUICKI değerleri arasında anlamlı fark bulundu(p<0,05)(Tablo 4 ve 7)PKOS hastalarda sendromun patogenezinde kritik bir rol oynadığı düşünülen insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi görülür. İnsülin direnci üzerine etkisi olduğu düşünülen Vitamin D seviyelerinin PKOS hastalarda takip edilmesi önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: PKOS, Vitamin D, insülin direnci, HOMA, QUICKI.

SUMMARY

In this study, the relation between Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) and Vitamin D that has a role in pathological situations like autoimmune disease, insulin resistance, cardiovascular diseases and malignancies was investigated. We investigated the value of Serum Vitamin D levels in the prediction of insulin resistance development in patients with PCOS. According to 2006 AES; 33 PCOS diagnosed and 30 healthy women attended to Sakarya University Training and Research Hospital were included in this study. Research was planned as a prospective study. Patients with endocrinopathies, late onset congenital adrenal hyperplasia, kidney and liver dysfunction, neoplasia history, tromboembolic disease history, patients using drugs acting on sex hormone and carbonhydrate metabolism, having systemic diseases, being in depression, patients don't want to have more tests and smokers were excluded. 33 women with PCOS and 30 healthy women completed the study. All participants gave blood sample on the 3rd day of their menstrual period. LH, FSH, estradiol, free testosterone, total testosterone, 17-(OH) Progesterone, SHBG, DHEA-S, PRL, FT3, FT4, TSH, AST, ALT, HDL- cholesterol, LDL- cholesterol, Triglyceride, hemogram, blood serum glucose and insulin, 75 gr OGTT, 25-(OH)Vitamin D₃, Ca, P, PTH levels were evaluated. Fasting glucose/ Fasting insulin rates and HOMA-IR and QUICKI index were calculated. No significant differences were found between PCOS and control group for height, weight, BMI, hip circumference ($p > 0,05$). There were significant differences for waist circumferences and waist/hip ratio ($p < 0,05$)(Table 3). Significant differences were found for 25(OH)D₃, PTH, Alkaline Phosphatase ($p < 0,05$), while there were no significant differences for blood Ca and P levels ($p > 0,05$)(Table 6). Significant differences were found for fasting glucose, insulin, HOMA-IR and QUICKI between PCOS and control groups ($p < 0,05$)(Table 4 and 7). Women with PCOS demonstrate insulin resistance and a compensatory hyperinsulinemia, which appears to play a critical role in the syndrome's pathogenesis. It can be considered important that women with PCOS should be followed for Vitamin D that is known has effects on insulin resistance.

Key words: PCOS, Vitamin D, insulin resistance, HOMA, QUICKI.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik normogonadotropik anovulasyon sonucu gelişen Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların %6-8'ini etkilemektedir. PKOS etyolojisi net belli olmayan heterojen bir klinik tablodur. Bu heterojen klinik tablonun genel olarak temeli ovulasyon bozukluğu, menstrüel düzensizlik ve androjen artışı bulgularıdır. Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal bezler ve ekstraplandüler dokuları etkiler.

Etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik etkenler ön plana çıkmaktadır.

İnsülin direnci ve bunun sonucu ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (Dunaif, Segal, Futterweit and Dobrjansky 1989). PKOS'nun etyopatogenezinde hiperinsülinemi sonucu teka hücrelerinden androjen sentezini arttırarak, ovarian steroidogenezini doğrudan etkilediği ayrıca seks hormonu bağlayıcı globülin seviyesini azaltarak serbest testosteron düzeyini artırdığı bilinmektedir. İnsülin direncinin incelendiği bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normalken reseptör aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır (Dunaif A 1997).

Vitamin D'nin aktif formunun hücresel büyümenin regülasyonu, differansiyasyon ve metabolik modülasyonunu içeren çeşitli biyolojik proseslerde kritik rolü tanımlanmıştır (Holick 2007, Pérez-López, Chedraui and Fernández-Alonso 2011). Otoimmünite, insülin rezistansı, kardiovasküler hastalıklar ve malignansiler gibi patolojik olaylarda Vitamin D'nin yararlı rolü gösterilmiştir (Kinuta et al. 2000, Holick 2007, Pérez-López et al. 2011). Vitamin D Reseptörü (VDR) ve Vitamin D'yi aktif formuna dönüştüren enzim olan 1 α -hidroksilazın over, uterus, plasenta

testis ve hipofiz gibi üreme organlarındaki ekspresyonu ortaya konulduktan sonra, Vitamin D ve Vitamin D'ye bağımlı yolaklar ile reproduktif sağlık arasındaki ilişki gözlemlenmiştir (Hurley and Doane 1989, Vigano et al. 2006).

Vitamin D ayrıca glukoz homeostazında rol almaktadır. Vitamin D'nin pankreas beta hücrelerine ve immün sistem üzerine olan etkileri nedeniyle Vitamin D eksikliği Tip II DM gelişim etyopatogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir. Vitamin D replasmanının Tip II DM gelişimine etkisinin incelendiği bir çalışmada 83806 diabet öyküsü bulunmayan kadında 2-4 yılı aşkın zaman boyunca günlük > 1200 mg kalsiyum ve > 800 IU Vitamin D alan kadınlarda < 600 mg kalsiyum ve < 400 IU alan kadınlara göre Tip II Diabet gelişme riskinin % 33 daha az olduğu görülmüştür (Pittas et al. 2006).

PKOS'da insülin rezistansının rolü ve sendromun yönetiminde insülin duyarlılaştırıcılarının potansiyel yararına özel ilgi verilmiştir. PKOS hastalarında gelişen bozulmuş glukoz toleransı ve Tip II DM patogenezinde de Vitamin D eksikliğinin rol alabileceğini düşündürmektedir (Artini et al. 2010).

Bu çalışmada sağlıklı ve PKOS'lu kadınlar arasında serum Vitamin D seviyeleri karşılaştırıldı. Vitamin D seviyesi ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiye bakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM VE TARİHÇE

PKOS genellikle adölesan dönemde ortaya çıkan patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen multifaktöryel ve poligenik olduğu düşünülen ovulasyon bozukluğu, menstrüel düzensizlik ve androjen artışı bulgularıyla seyreden adrenokortikal disfonksiyonlar, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen artışı yapan hastalıklar gibi endokrin bozukluklarla ve aşırı androjen veya anabolik ilaç kullanımı ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.

1844 yılında ilk olarak Chereau tarafından ‘kalın, beyaz sklerotik kapsül’ ile polikistik over morfolojisi tanımlanmıştır (Chereau 1844).

Sendrom ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal adlı iki profesör tarafından polikistik overler ile ilişkili olan ve infertilite öyküsü, hirsutizm, obezite ve amenore görülen 7 hastalık bir vaka serisi şeklinde rapor edilmiştir (Stein and Leventhal 1935). Bu 7 hastanın bilateral overlerinden $\frac{1}{2}$ ila $\frac{3}{4}$ eksize edilmiş ve hastaların tamamının menstrüel düzenleri geri dönmüş ve hastalardan iki tanesi gebe kalmıştır (Stein 1964). 1958 yılında McArthur ve arkadaşları tarafından polikistik kadınlarda yüksek luteinize edici hormon düzeyleri tespit edilmiş. 1980 yılında Burghen ve arkadaşları PKOS’lu kadınlarda hiperinsülinemi varlığına dikkat çekmiş ve insülin direnci ve sendrom arasındaki ilişkiyi kurmuşlardır. Ultrasonografik bulgular 1981 yılında Swanson ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. 1985 yılında Adams ve arkadaşları PKOS tanı kriterlerinden olan polikistik overlerin ultrasonografik görünümünü tanımlamışlardır.

2.2 PKOS İÇİN SPESİFİK TANI KRİTERLERİ

Öncelikle PKOS'nun hala bir sendrom olduğunu tek bir testle tanısı konulamayacak olan bulgu ve özellikler topluluğu olduğu hatırlanmalıdır. Heterojen klinik görünümü ve diğer endokrin hastalıklarla benzer bulgulara sahip olması sebebiyle PKOS tanı kriterlerini kararlaştırmak üzere birçok toplantı yapılmıştır.

PKOS tanı kriterlerini kararlaştırmak üzere yapılan toplantılardan en yaygın olarak bilineni Nisan 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde National Institutes of Health (NIH) tarafından düzenlenmiştir. Katılımcılara anket yapılmış ve PKOS'nun özelliği olarak düşünülen sonuçlar tablolandırılmıştır. 1990 NIH'e göre PKOS tanısı için;

- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- Kronik anovulasyon
- Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital hiperplazi gibi endokrin nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

Polikistik overler tanı kriterinden ziyade PKOS'nu düşündürülen bir bulgu olarak önerilmiştir. NIH tanımlamasında ultrasonografinin yeri yoktu çünkü o yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde ultrasonografi yaygın olarak kullanılmıyordu.

NIH kriterlerinin kullanımıyla üç temel PKOS fenotipi ortaya çıkmıştır. Bunlar ;

- Hirsutizm, hiperandrojenemi ve oligoanovulasyon
- Hiperandrojenemi ve oligoanovulasyon,
- Hirsutizm ve oligo anovulasyonlu kadınlar olarak tanımlanabilir.

NIH kriterlerine göre aralarında ortalama yaş, VKİ, bel/kalça oranı, ırk, oligomenore ağırlığı veya ailede hiperandrojenizm hikayesi arasından fark bulunmayan tüm bu PKOS'lu hasta fenotiplerin prevalansı ise sırasıyla %50, 30 ve 20 olarak bulunmuştur (Chang, Knochenhauer, Bartolucci, Azziz, Marin, Hoq and Badamgarav 2005).

PKOS tanısında NIH kriterleri önemli bir adımdır. NIH kriterleri sendromun yüksek prevelansının ortaya çıkmasında ve yüksek insülin rezistansının ve bu kadınlardaki Tip II DM gelişme riskinin göz önüne alınması açısından önemlidir. 1990'dan sonra yapılan uluslararası kongrelerde PKOS'un daha geniş klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başlamıştır. Diğer bir konferans Mayıs 2003 yılında Rotterdam'da The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE) tarafından organize edilmiş; PKOS tanımını yeniden düzenlemiş ve genişletmiştir (The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004).

2003 yılında PKOS tanımı;

İlişkili hastalıkların çıkarılması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması ile konur.

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

Bu önerilerin 1990 NIH kriterlerinin yerini almadığı sadece PKOS tanımlamasını genişlettiği bilinmelidir. Bu genişlemeyle birlikte PKOS'unun yeni alt fenotipleri ortaya çıkmıştır.

Bunlar;

- Ovulatuvar disfonksiyon bulgusu olmayan klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları olan polikistik overli kadınlar,
- Androjen fazlalığı bulguları olmayan polikistik overli ve ovulatuvar disfonksiyonlu kadınlardır.

Kesinliği doğrulanmamış bilgilerle PKOS'nun tanımının genişletilmesi araştırmalar, klinik pratik ve hastanın yaşam kalitesi açısından kötü etki yaratabilir. Bu yüzden PKOS tanımı hakkında devam eden tartışmalar nedeniyle androjen fazlalığı bozuklukları hakkındaki bilgileri ve temel çalışmaları inceleyen uluslararası bir organizasyon olan The Androgen Excess Society (AES); PKOS'un klinik teşhisi ve

ilerde yapılacak çalışmalara kılavuz olması için bir çalışma kolu oluşturmuştur. Bu alışma kolu, PKOS hakkındaki literatürlerden, PKOS konusunda uzman olan klinisyenler tarafından yayınlanmış tüm mevcut basılı çalışmaları gözden geçirmiş ve sonra PKOS'nun üç bulgunun varlığında teşhisinin konulması gerektiğini önermişlerdir.

Bunlar;

Aşağıdakilerin hepsi:

- Hiperandrojenizm (klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm)
- Ovaryan disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi) ve
- Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuar bozuklukların dışlanması; 21 hidrosilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi nedenleri ekarte edilmelidir (Azziz et al. 2006).

AES 2006 tanımlamasıyla NIH 1990 tanımlamasına ek bir fenotip ortaya çıkmıştır. Bu polikistik overleri olan, hiperandrojenizimli ama normal ovulasyon gösteren PKOS'lu kadınlardır ki bunlar sendromun daha hafif bir formu olarak nitelendirilebilir.

Bütün tanı kriterlerinin zayıf ve güçlü yönleri vardır. NIH 1990 kriterleri açıkça bütün araştırmacıların etkilenmiş olarak tanımlayabilecekleri PKOS'lu hastaların çekirdeğini temsil etmektedir. Rotterdam 2003 ve AES 2006 kriterleri ise NIH 1990 tanımını genişletmeye çabalamışlardır.

2.3 PREVELANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Doğal olarak farklı tanı kriterlerinin kullanılmasına bağlı olarak PKOS'nun prevelansı değişmektedir. NIH kriterlerine göre PKOS prevelansı yaklaşık %6-8

olarak bildirilmektedir (Broekmans et al. 2006). Rotterdam 2003 kriterlerinin kullanılmasıyla bu oran %20 ila 60 arasında artmaktadır.

Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) sınıf II oligoanovulasyonu olan (normo-östrojenik normo-gonadotropik ovulatuvar disfonksiyon) 827 kadından NIH 1990 kriterlerine göre PKOS olarak sınıflandırıldığında 456'sı (%55'i) PKOS tanısı almıştır. Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı konulduğunda ise %65 oranında tanı oranı artmış ve 754 kadın (%91) PKOS tanısı almıştır. NIH kriterlerine göre PKOS alan oligoovulatuvar kadınların %89'unda ultrasonografik olarak PKO'ler bulunmuştur. Rotterdam 2003 kriterlerine göre klinik veya biyokimyasal olarak androjen fazlalığı bulunmayan ama ultrasonografide polikistik overlere göre (ve ovulatuvar disfonksiyon) 298 kadın PKOS tanısı almıştır (Broekmans et al. 2006).

Ergenlik dönemindeki kızlarda %3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Hashemipour et al. 2004). Bu rakamlar sayesinde ülkemizde yaklaşık 1 milyon PKOS hastası olduğunu söyleyebiliriz. Tüm dünya çapında ise 105 milyon PKOS hastası olduğu söylenebilir.

2.4 PKOS' NUN PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS patogenezi açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları;

- 1- Gonadotropin sekresyon defektine bağlı LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış
- 2- Ovaryan androjen üretiminde artışa neden olan enzim aktivitesi değişikliği
- 3- İnsülin sekresyonu ve aksiyonundaki bir defekt sonucu gelişen insülin direnci ve kompenzatuvar hiperinsülinemi
- 4- Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk
- 5- Genetik geçiş

2.4.1. Gonadotropin Sekresyon Defekti

Normal menstrual siklusta arkuat çekirdekten pulsatil salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), ön hipofizden pulsatil luteinizan hormon (LH) ve follikül stimulan hormon (FSH) salınımına neden olur. LH teka hücrelerinden androjen sentezini, FSH ise granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler.

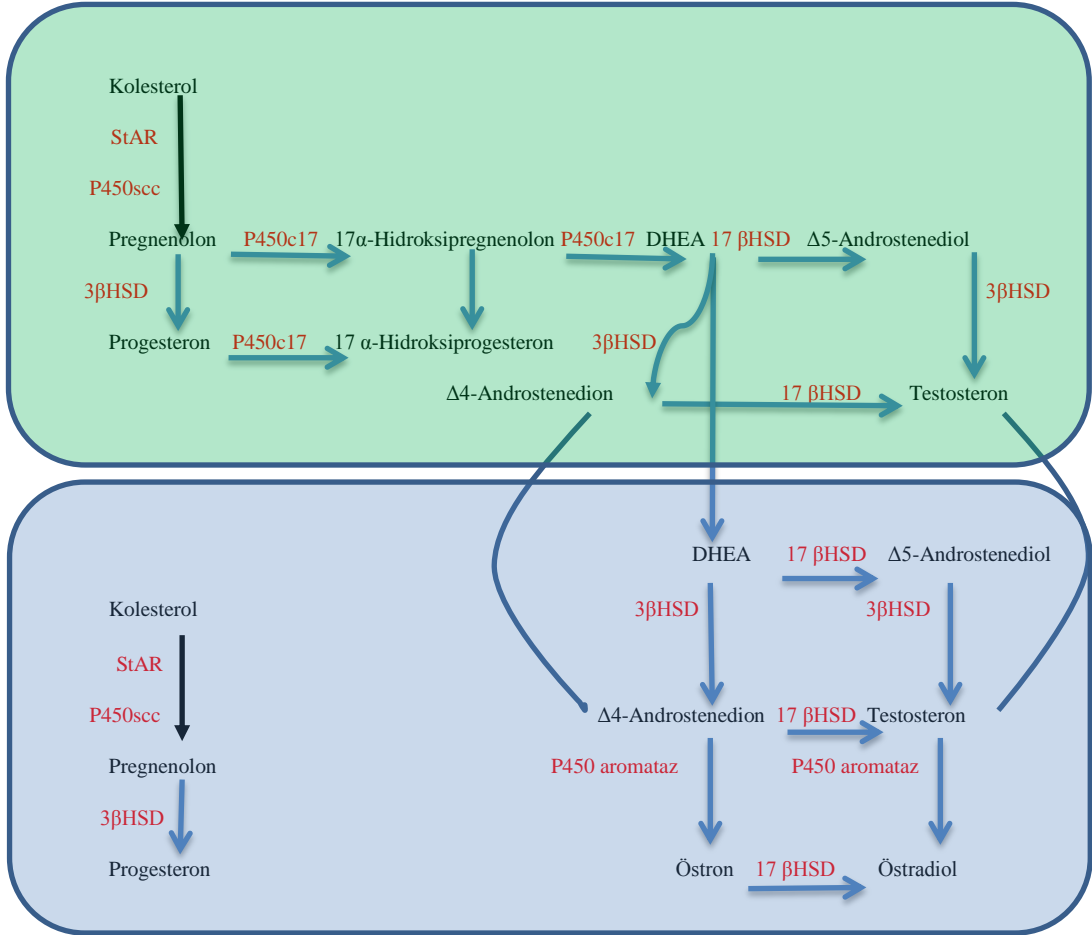
PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup, bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir.

PKOS'lularda kronik karşılanmamış estradiol negatif feedback etkisine sekonder olarak GnRH salınım merkezinin sensitivitesinin azalması GnRH salınım frekansını artırır.

Artmış GnRH pulse frekansı selektif olarak LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla artırır ve artmış LH seviyesi teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır. LH'daki bu artış hem puls frekansında hem puls amplitüdünde görülüp serum LH düzeylerine de yansımaktadır. LH'nın teka hücrelerinden sentezini düzenlediği androjenler granüloza hücrelerinde düşük sıklık salınım sonucu folliküler gelişim duraksadığı için, östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilir (Rogerio and Enrico 2000, Salehi, Vera-Bravo, Sheikh, Gouller and Poretsky 2004, Tsilchorozidou, Overton and Conway 2004).

FSH düzeyleri tam bir supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folikül büyümesi uyarılmakta, fakat folliküller tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. 2-6 mm çapında olan bu folliküllerin yaşam süresi birkaç aya uzayabilmektedir. Bu folliküller, genelde yüksek LH'nın etkisiyle luteinize olmuş hiperplazik teka hücreleri ile çevrilmiştir. Bu durum süreklilik göstermekte, bazı folliküller atreziye uğrarken, benzer şekilde sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni foliküller hemen bunların yerini almaktadır. Folikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku da overin stroma bölümüne katkıda bulunmaktadır.

TEKA HÜCRESİ



GRANÜLOZA HÜCRESİ

Şekil11. İnsan overyan steroid biyosentezinin şematik çizimi. İnsan ovaryen folliküllerinde teka hücreleri androjenler üretir ve bu androjenler granulosa hücreleri tarafından östrojenlere çevrilir. Teka ve granulosa hücreleri kolesterolü iç mitokondrial membrana getiren StAR geni tarafından kodlanan StAR (steroidojenik akut düzenleyici protein) üretir. Gene her iki hücre türünde de görülen kolesterolün pregnenolona çevrilmesini sağlayan P450scc (P450 kolesterol yan zincir klivaj enzimi) CYP11A1 geni tarafından kodlanır. Androjen biosentezi için teka hücreleri P450c17α (P450 17α-hidroksilaz) enzimini üretir. Bu enzim pregnenolonun 17αhidroksipregnenolon, dehidroepiandrosterona ve progesteronun 17α-hidroksiprogesterona dönüşmesini sağlayan 17α-hidroksilaz ve C17,20 liyaz aktivitelere sahip olan tek bir enzimdir. İnsan overlerinde androjen biosentezi adrenallerde olduğu gibi Δ5 steroid yolu üzerinden gerçekleşmektedir.

2.4.2. Ovaryan Steroidojenik Bozukluklar

PKOS'lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonuna temel katkının çoğunlukla gonadotropinlere cevap olarak teka interna hücrelerinden geldiğine dair kanıtlar vardır. PKOS'lu olgularda sitokrom P450c-17α ve 3 β-HSD enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 β-HSD enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterildi (Salehi et

al. 2004). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17 α hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktivitelerinin teka hücrelerinde arttığı bulundu (Rosenfield, Barnes, Cara and Lucky 1990, Zhang, Rodriguez, Ohno and Miller 1995, Franks 2002). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi, sitokrom P450c17 α 'nın anormal regülasyonuna bağlandı. PKOS'lu kadınların her bir teka hücresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış durumda androstenedion üretiminin önemli bir şekilde arttığı gösterildi (Nestler 1997, Nelson et al. 2001, Xita, Tsatsoulis and Georgiou 2002).

Androstenedion özellikle vücut kitle indeksi (VKİ) fazla olan kişilerde östron'a dönüştürülür. Yine polikistik overli hastalarda dolaşımda artan testosteronun ve hiperinsülineminin karaciğer üzerinde direkt etkisine bağlı olarak seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG)'de yaklaşık %50 azalma olur. Dolayısıyla SHBG'nin %50 azalması, dolaşan östradiol seviyesinde artış olmamasına rağmen serbest östradiol seviyesinin artmasına yol açar. Ayrıca serbest testosteronun da artmasına yol açar. Artmış serbest östradiol ve artmış serbest östron ve de inhibin B'nin PKOS'lu kadınlarda FSH seviyesinin suprese edilmesine, LH'nın artışına yol açacaktır (Ovalle and Azziz 2002, Li et al. 2002).

Overdeki androjen konsantrasyonları yüksek olduğunda bunlar, aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eden 5- α metabolitlerine dönüşmektedir (Agarwal, Judd and Magoffin 1996). Overe cerrahi olarak wedge rezeksiyon uygulandıktan sonra ovulatuvar siklusların geri dönmesi, over içerisindeki androjen etkisinin normal siklusu engelleyen en önemli faktör olduğunu göstermektedir (Judd, Rigg, Anderson and Yen 1976).

Wedge rezeksiyonun başarısı çıkartılan androjen üreten doku miktarı ile doğrudan orantılıdır.

Polikistik over sendromlu hastalarda overin özellikleri de bu fonksiyon bozukluğunu yansıtmaktadır.

Polikistik over sendromunda overin özellikleri:

1. Yüzey alanı iki kat, dolayısıyla ortalama hacmi 2-8 kat artar.

2. Aynı sayıda primordial follikül mevcuttur. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül (sekonder follikül dönemine kadar) sayısı normalin iki katıdır.

3. En dıştaki tunikanın kalınlığı %50 artmıştır.

4. Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır. Stromadaki artış hem teka hücrelerinin hiperplazisine, hemde aşırı sayıda follikül matürasyonu atrezisine bağlıdır.

5. Over hilus hücre hiperplazisi normalden 4 kat fazladır (Hughesdon 1982).

Tablo 1. PKOS'lu hastaların in vitro olarak teka ve granuloza hücrelerindeki steroidogenik anormallikler

	Aktivite	mRNA	Transkripsiyon	mRNA stabilizasyonu
Teka Hücreleri^a				
StAR		-	-	-
P450scc		↑	↑	↑
3βHSD	↑	↑		
P450c17	↑	↑	↑	↑
20α-HSD	↑	↑		
17β-HSDV	-	-		
Granuloza hücreleri^b		↑	↑	↑
P450 aromataz	↑	↑		

(↑): artmış, (-): belirgin değişiklik yok.

^a 17(OH)P, DHEA ve progesteron biosentezi artmış.

^b progesteron biosentezi artmış.

2.4.3. İnsülin Salınım Ve Etki Bozuklukları

Glukoz intoleransı ve hiperandrojenizm arasındaki bağlantı ilk kez 1921'de Archard ve Thiers tarafından ortaya konduktan sonra 1980'de insülin rezistansının PKOS patofizyolojisindeki önemi glukoz tolerans testi öncesi ve sonrası insülin ve androjen düzeyleri arasındaki ilişki gösterilerek ortaya koymuşlardır. (Burghen et al 1980).

PKOS hastalarda aynı yaş grubundan normal kadınlarla karşılaştırıldıklarında metabolik sendrom (%46), bozulmuş glukoz toleransı (%16-35), ve tip II Diabetes Mellitus prevalansı (%2,5-17,7) daha fazladır. PKOS kadınlar hipertansiyon, dislipidemi, prokoagulan durum, proinflamatuvar durum ve endotel disfonksiyonu ile karakterizedir. PKOS aynı zamanda insülin rezistansı ve prediabetik durumun iyi tanımlanmış bir klinik modelidir. Aslında PKOS'lu kadınlarda sendromun patogenezinde kritik bir rol oynayan insülin rezistansı ve kompensatuvar bir hiperinsülinemi görülür (Baillargeon 2005). Ama insülin rezistansı ve hiperinsülinemisi olan her kadında PKOS gelişmezken PKOS sendromlu bazı subgruplarda da insülin rezistansı ve hiperinsülineminin gelişmediği görülmüştür (Baillargeon, Jakubowicz, Iuorno, Jakubowicz and Nestler 2004, Baillargeon and Carpentier 2007). PKOS sendromunda insülin rezistansının niteliği ve insülin rezistansı ve hiperandrojenemi yapan insülin üretiminin mekanizması hakkında birçok cevaplanmamış soru vardır.

İnsülin direnci, verilen belirli bir insülin miktarına karşı alınan normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. İnsülin direncinin gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır:

- Periferik hedef dokunun rezistansı,
- Karaciğerde klirensin azalması,
- Pankreasta duyarlılığın artması (Poretsky 1991).

İnsülin reseptörü tirozin kinaz reseptör ailesinin bir parçasıdır. İki adet alfa, iki adet beta olmak üzere tetramerik bir yapı gösterir. Normalde insülin hücre üzerindeki etkisini 2 major yolak üzerinden gösterir. Fosfatidil inositol 3 kinaz (PI-3K)/Akt yolu insülinin metabolik etkilerinden sorumluyken mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolu proliferatif etkilerinden sorumludur. İnsülin reseptörü aktive olduktan sonra insülin reseptörü substrat (IRS) ailesinden proteinler fosforile olur ve PI3K bu proteinlerle bağlanarak Akt proteini aktivasyonunu sağlar. Akt proteini de GLUT4 reseptörlerini intraselüler alandan plazma membran yüzeyine taşıyarak hücre içine glukoz alımı ve diğer glukoz mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır (Corbould et al. 2005).

İnsülin–glukoz klemp protokolu esnasında PKOS’lu kadınlardan alınan kas biyopsilerinde insülin ile stimüle fosfotidilinositol 3-kinazla birlikte insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)’inin bozulması buna bağlı glukoz transportunda in vivo azalmayla karakterizedir. Bu defekt Tip II DM ve obeziteden bağımsız olarak insülin sinyalinde erken bir basamaktır ve özgündür. Yine diğer insülin rezistansı olan durumlarda görülen defektler PKOS’lu hastalarda tanımlanmıştır (Dunaif, Wu, Lee and Diamanti-Kandarakis 2001).

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasında hem metabolik hem de mitojenik aktivitesi bulunmaktadır (Witchel 2006). İnsülin direnci, lipidlerin karaciğer, kas dokusu, pankreatik beta hücrelerinde birikime yol açacak anormal yağ asit metabolizması ile ilişkilidir. Lipidlerin bu ektopik birikimi lipotoksisiteye yol açmaktadır (Savage, Petersen and Shulman 2005).

PKOS olan hastalarda gelişen insülin direncinin, insülin sensitivitesindeki azalmanın hücre içinde insülin reseptörü bağımlı sinyal iletiminde meydana gelen postreseptör defekt nedeniyle oluştuğu bulunmuştur. İnsülin reseptör fosforilasyonundaki intrinsik bir genetik anormallik sonucunda insülin-bağımsız serin fosforilasyonun artış gösterip insülin-bağımlı tirozin fosforilasyonun azalması neticesinde, dokularda insülin duyarlılığı azalmakta ve hiperinsülinemi gelişmektedir (Corbould et al. 2005). Kültüre edilmiş cilt fibroblastlarında da insülin reseptörlerinin sayısında ve afinitesinde bir değişiklik saptanmamıştır. Ama PKOS’lu grupta insülin ile bağlandıktan sonra bu reseptörlerin otofosforilasyonunun yaklaşık %50 azaldığı gözlenmiştir. Bu reseptörler serin rezidülerinin fosforilasyonunda konstitütif bir artış ve tirozin rezidülerinde de insülin ile stimüle olan azalmış bir fosforilasyon ile karakterizedir. Obezite ve Tip II DM varlığından bağımsız olarak insülin reseptörlerinde konstitütif olarak artmış serin fosforilasyonu PKOS’a özgü olabilecek insülin sinyalinin erken bir evresi olabileceği öne sürülmüştür (Dunaif, Xia, Book, Schenker and Tang 1995).

PKOS’lu hastalardaki insülin rezistansı ve oluşan hiperinsülineminin hiperandrojenizm gelişiminde önemli bir faktördür. İnsülin direncinin endojen androjen artışıdaki etkileri şu şekilde olmaktadır (Li et al. 2002);

a) Periferik insülin rezistansı sonrası artan insülin seviyeleri, IGF-1 reseptörlerine bağlanarak LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinde androjen üretimine yol açmaktadır.

b) Hiperinsülinemi, karaciğerde SHBG sentezini azaltarak dolaşımdaki serbest testosteron konsantrasyonunun artmasına yol açar.

c) Hiperinsülinemi, granüloza hücrelerinde IGFBP-1 sekresyonunu inhibe eder ve folliküler matürasyon ve steroidogenezde önemli rolü olan IGF seviyesi artar. Artmış olan IGF-1 ve IGF-2 overlerde androjen üretimini artırır.

d) İnsülin sitokrom P450c17 α enzim aktivitesini arttırarak over ve adrenal androjen üretimini artırır (Nestler and Jakubowicz 1997).

PKOS'un gelişmesinde insülin rezistansı en önemli faktörlerden biri olup, tüm sistemleri de içine alarak kompleks bir durum oluşturmaktadır.

İnsülin rezistansı metabolik sendrom gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Metabolik sendroma giden süreçteki temel yönlendiricinin insülin direnci olduğu gibi, insülin direncinin derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon bulunmaktadır. Obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom olgularında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojiyi oluşturmaktadır (Garber 2004).

PKOS'lu obez hastaların zayıf olanlara göre ve obez ve zayıf PKOS'lu hastaların VKİ eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre daha fazla insülin rezistansı olduğu gösterilmiştir(Dunaif et al. 1989). Aynı zamanda insülin rezistansının hiperandrojenemiye bağlı olmadığı da gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda 12 hafta süreyle gonadotropin releasing hormon agonistiyle tedavi sonrası testosteron seviyelerinin normalizasyonu sonrası insülin sensitivitesinde ve hepatik glukoz üretiminde değişiklik olmamıştır (Dunaif, Green, Futterweit and Dobrjansky 1990).

PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı mekanizması halen daha anlaşılamamıştır.

PKOS'lu kadınlardan alınan adipositlerden yapılan çalışmalarda insülin reseptörlerinin sayısı ve afinitesinin açık olarak azalmadığı gösterilmiştir. Ancak

PKOS'lu kadınlardan alınan adipositlerde glukoz uptake'inin maksimum hızının, GLUT 4 glukoz taşıyıcısının miktarı ve insülin tarafından stimüle edilen lipolizin inhibisyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular obezitesi, glukoz intoleransı, yüksek bel-kalça oranı olmayan PKOS'lu kadınlarda da tespit edilmiştir ve sendroma has olabileceği öne sürülmüştür (Ciaraldi 1997).

GnRH agonistleri veya human koryonik gonadotropin kullanılarak PKOS'lu kadınlarda in vivo olarak artmış ovaryen androjen cevabı gösterilmiştir (Gilling-Smith, Story, Rogers and Franks 1997). Luteinizan hormon veya insülinin kronik stimülasyonunun ovaryen androjen aşırı cevabına sebep olduğu öne sürülmektedir. Birçok çalışmada insülin rezistansının zayıf ve obez PKOS'lu kadınlarda artırılmasıyla daha düşük androjen seviyeleri görüldüğünü belirtmiştir (Nestler et al. 1989, Ciotta et al. 2001, Penna, Canella, Reis, Silva de Sá and Ferriani 2005).

2.4.4 Steroidogenez Değişiklikleri

PKOS'da bütün androjenik hormonlar ve bunların prekürsörleri yükselmiş olarak bulunmuştur (Rachoń D 2012).

Polikistik over sendromunda over veya adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde siklik adenozin mono fosfat (cAMP) artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Bu durum follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH)P saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'nın selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (Gilling-Smith, Willis, Beard and Franks 1994). Teka hücrelerinde insülin, insülin benzeri büyüme faktör (IGF-1), IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının LH artışına bağlı over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (Nahum, Thong and Hillier SG 1995). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların %20-50'sinde artmış DHEA-S ve 11 β HidroksiAndrostenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini

göstermektedir (Moran, Knochenhauer, Boots and Azziz R 1999). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ya cevaptan kaynaklanabileceği veya ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'ta DHEA-S düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (Yildiz, Woods, Stanczyk, Bartolucci and Azziz 2004). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

2.4.5. Genetik Faktörler

PKOS etyolojisinde, diğer multifaktöryel kompleks genetik hastalıklarda (şizofreni, Tip II Diabetes Mellitus ve astım) olduğu gibi, tek bir genden ziyade PKOS'a yatkınlık yaratan bir çok gen polimorfizmi ve bunların epigenetik modifikasyonları, çevresel faktörler, yaşam tarzı rol oynamaktadır.

Epigenetik terimi DNA sekansında (genotip) değişiklik olmadan gen ekspresyonu ve fonksiyonunda kalıtlılabılır değişiklikler olması anlamına gelmektedir. Epigenetik mekanizmanın işleyişi birçok mekanizmanın yanı sıra genomik damgalama, genomik susturma, X kromozom inaktivasyonu, histon modifikasyonu ile gen regülasyonu ile olabilir. Epigenetik mekanizmaların PKOS üzerine etkileriyle ilgili çalışmalar yayımlandıkça PKOS gelişimindeki patofizyolojik basamakların epigenetik değişiklikler ile açıklanabileceği ortaya konmuştur. Epigenetik terimine örnek olarak intrauterin dönemde fetüsün androjen maruziyeti ve bunun sonucunda hiperandrojenik ortamdan kaynaklanan rastgele olmayan CAG (sitozin, adenozin, guanin) tekrarlarıyla X inaktivasyonu ile X kromozomu üzerindeki androjen reseptörünün modifikasyonu verilebilir. Zira doğumdan sonra androjen düzeyleri normale dönmüş olsa bile sonraki hayatta ovaryen disfonksiyon ve hiperandrojenizm gelişebilmektedir (Hickey, Legro and Norman 2006, Li and Huang 2008).

Genetik temeli ve kalıtım şekli henüz ortaya konulamadığından farklı metabolik yollarda rol oynadığı düşünülen genlerdeki polimorfizmler çalışılarak genetik temeli araştırılmaktadır. Çalışılan gen polimorfizmleri özellikle steroid üretimi ve etki mekanizmaları, gonadotropin salınımı, insülin salınımı ve enerji metabolizması üzerine olan genlerdir.

Aile çalışmaları PKOS'nun aile üyeleri arasındaki sıklığının genel populasyondan açıkça daha yüksek olduğunu göstermiştir. Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım şekli henüz gösterilememekle beraber PKOS'un ailevi yönleri kalıtımsal olması ile ilgili ipuçları vermektedir. Etkilenmiş ikizlerde açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonları bakımından bir uygunluk gösterilmesine rağmen, ikiz kız kardeşlerde yapılan çalışmalar polikistik overler için güçlü genetik veriler ortaya koymamaktadır (McDonough, Mahesh VB, Ellegood JO 1972, Hutton and Clark 1984, Jahanfar, Eden, Warren, Seppälä and Nguyen 1995). Benzer şekilde, PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi de gösterilememiştir (Stenchever, Macintyre, Jarvis and Hempel 1968, Nur, Grewal, Guron and Buckshee 1987, Meyer, Gerresheim, Pfeiffer, Epplen and Schatz 2000). PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır ve bunun yanı sıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin artmış olduğu izlenmiştir (Lenarcik et al. 2011). Yine PKOS ile ilişkili olduğu bilinen hiperandrojenemi, Tip II diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık sıklığının PKOS'lu hastaların birinci derece akrabalarında daha fazla olduğu gösterilmiştir (Yılmaz et al. 2005).

Olası genetik defektlerin incelenmesi; PKOS'nun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.

Bugünkü bilgilerimizle PKOS etyolojisinde uzlaşılan bir genetik aktarım yoktur.

2.5. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS; reproduktif çağıdaki kadınlarda saptanan en sık endokrinopatidir.

PKOS'un doğal seyri tam olarak anlaşılmadığı ve semptomatolojisi geniş bir spektrum oluşturduğu için PKOS'lu olguların klinik değerlendirilmesi karmaşık bir konu olmaya devam etmektedir. Asemptomatik olgularda ultrasonografide yalnızca overlerin polikistik görünmesinin klinik bir önemi kanıtlanamamıştır (Hart, Hickey and Franks 2004).

2.5.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 follikül olması, ≥ 10 ml over hacmi olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir.

2003 Rotterdam PKOS çalışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım öneriler de sundular. Bunlar; ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonun kullanılması, düzenli adet gören kadınlarda siklusun 3-5. günlerinde, oligo-amenoreik kadınlarda rastgele veya gestagenle indüklenmiş çekilme kanamasının 3-5. gününde ultrasonun yapılması, over volümünün $0,523 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ formülüyle hesaplanması, follikül sayısının overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm'den küçük follikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölçümün ortalamasının 10 mm'den küçük olmasıdır (The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. 2004). Bu olguların endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesine fırsat vermesi ultrasonografinin diğer bir avantajını oluşturmaktadır (Fraser and Kovacs 2004).

Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül (>10 mm) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması belirtildi.

Ultrasonografik olarak polikistik overlerin multikistik overlerle ayırımı önemlidir. Multikistik over bir overde normal ekojeniteye sahip stroma ile birlikte 4-10 mm arası 6 veya daha fazla follikül bulunması olarak tanımlanmaktadır (The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. 2004). Multikistik over yerine multifolliküler over demenin önerilmesine rağmen bu tanımın histopatolojik olarak incelendiği her hangi bir çalışma mevcut değildir. Multifolliküler overler karakteristik olarak daha çok puberte çağındaki veya düzelme safhasındaki hipotalamik amenoreli kadınların overlerinde izlenmektedir (Balen, Laven JS, Tan SL, Dewailly 2003).

Polikistik overlerin sitolojisine bakıldığında granüloza hücrelerinin aktivitesinin azaldığı ve teka hücresinin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Polikistik over görünümü, PKOS hastalarının %75 inde gözlenir. Normal popülasyonda ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda da %8-25 arasında gözlenebilir (Ibanez, de Zegher and Potau 1999).

2.5.2 PKOS'nun Semptom Ve Bulguları

PKOS'lu kadınlarda çeşitli endokrin nedenlere bağlı olarak farklı yakınmalar mevcuttur. Bunlar menstrüel düzensizlik, infertilite, hirsutizm veya akne gibi androjen fazlalığı bulguları ve diğer endokrin disfonksiyon bozuklukları olabilir. Semptomlar genel olarak pubertenin ilk birkaç yılı içinde belirgin olur.

2.5.2.1 Menstrüel disfonksiyon

PKOS olan kadınlarda menstrüel disfonksiyon çok çeşitli şekillerde görülebilir. Amenoreden oligomenoreye ya da anemi ile birlikte görülen epizodik menometrorajiye kadar değişebilir. Ovulasyon sonrası progesteron ile karşılanmamış endometriumda mitojenik aktivite artmıştır. Kalınlaşmış endometrium instabildir ve beklenmeyen kanama paternleri izlenebilir. Ayrıca androjenler atrofik endometrium oluşturarak östrojenlere ters etki yapabilirler. Bu nedenle yüksek androjen düzeyleri görülen PKOS kadınlarda azalmış endometrial kalınlık ve amenore görülmesi de nadir değildir.

Karakteristik olarak PKOS'da oligomenore (yılda 8'den az menstrüel siklus görülmesi) veya amenore (ardışık 3 veya daha fazla ayda menses görülmemesi) menarş ile başlar. Menarş sonrası ilk birkaç yılda postmenarşal kızların % 50'sinde hipotalamus-hipofiz-over eksenini immatür olduğu için anovulasyon ve menstrüel siklus düzensizliklerinin sık olması nedeniyle erken adolesan dönemde PKOS tanısı koymak zor olabilir (Rosenfield, Ghai, Ehrmann and Barnes 2000, Avvad, Holeuwerger, Silva, Bordallo and Breitenbach 2001). PKOS olan kızların aylık siklus düzenleri adolesan çağına ortalarına kadar oluşmayabilir ve sonra da bu sikluslar düzensiz olarak devam edebilir. Adolesan dönemde PKOS başlangıcı,

menarştan sonra 3 yıldan daha fazla devam eden düzensiz menstrüel sikluslar şeklinde tanımlanmıştır (Elting, Korsen, Rekens-Mombarg and Schoemaker 2000).

Daha önceden düzensiz menstrüel siklusları olan PKOS'lu kadınlarda ise yaşları ilerledikçe düzenli sıklık patern gelişimi görülebilir. 30 ve 40' lı yaşlarına giren PKOS' lu kadınlarda antral follikül kohortunda azalma ve androjen üretiminde azalma görülmüştür. (McKnight 1964).

2.5.2.2. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm klinik olarak hirsutizm, akne ve/veya androjenik alopesi ile belirlenir. Artmış kas kütlesi, seste kalınlaşma ve kliteromegali gibi virilizasyon işaretleri ise PKOS için tipik değildir. Virilizasyon, PKOS karşılaşılabilecek düzeyden daha yüksek androjen düzeylerini yansıtır ve hekimi, overin veya adrenal glandların androjen üreten tümörlerini araştırmaya yöneltmelidir.

2.5.2.2.1. Hirsutizm

Kadınlarda hirsutizm erkek tipinde dağılmış, kalın, siyah terminal kılların varlığı olarak tanımlanır. Kadınların yaklaşık %5-15'ini etkiler (Sanchez, Perez and Azziz 2002).

Kılların 3 genel tipi vardır.

Lanugo tipi kıl; fetal yüzeyde sık, yumuşak medullası olmayan, gestasyonun sonuna doğru veya erken postpartum dönemde görülen tüylerdir.

Vellüs tipi kıl; yumuşak, 2 mm'den kısa ince, medullası olmayan, genelde pigmentsiz ve vücudun androjene duyarlı olmayan bölgelerini kaplayan bir dağılım şekli gösterir. Lanugo tipi kılların yerine geçen kıl tipidir.

Terminal kıl; uzun, kaba medullalı (melanositlerin sıkıca dizildiği yoğun bir merkezi vardır) ve pigmentedir. Bu kıllar; kirpik, kaş, saç kılları ve pubis ve aksiller bölgedeki kıllardır.

Hirsutizm bazı ilaçlar ve malignitelerle ilişkili olan generalize lanugoların artışı ile karakterize olan hipertrikozisten ayırt edilmelidir. PKOS, ikinci en sık neden olan idiopatik hirsutizm ile birlikte tüm hirsutizm olgularının %70-80'nin sebebidir (Azziz 2003).

PKOS'lu kadınların tipik olarak hirsutizm yakınmaları geç adolesan dönemde ve erken 20'li yaşlarda başlar. Ayrıca çok çeşitli ilaçlarda hirsutizme neden olabilir ve hirsutizm yakınması ile başvuran kişide bu ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır.

2.5.2.2.1.1. Hirsutizm patofizyolojisi

Kıl büyümesini birden çok hormon etkiler (Randall 1994). Büyüme hormonu etkisinde genel olarak kıllar büyürken, tiroid disfonksiyonu kılların kaybına neden olur.

Androjenler vücudumuzdaki kıl dağılımını ve kıl tipini etkileyen en önemli hormonlardır.

Testosteron, kıl follikülü içinde 5- α redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona dönüştürülür. Hem testosteron hem de dihidrotestosteron vellus kıllarını terminal kıllara dönüştürse de dihidrotestosteron bu dönüşüm üzerinde testosterona nazaran daha aktiftir (Uno 1986). Terminal kıla dönüş süresi birkaç büyüme siklusu alır. Bu dönemde süreç geri dönüşüme açıktır. Ancak terminal kıla dönüşüm tamamlandıktan sonra geri dönüşüm mümkün değildir.

PKOS kadınlarda hirsutizmden en çok etkilenen alanlar üst dudak, çene, kulakların ön kısmı, göğüs ve linea alba'dır.

2.5.2.2.2. Ferriman-Gallwey skorlama sistemi

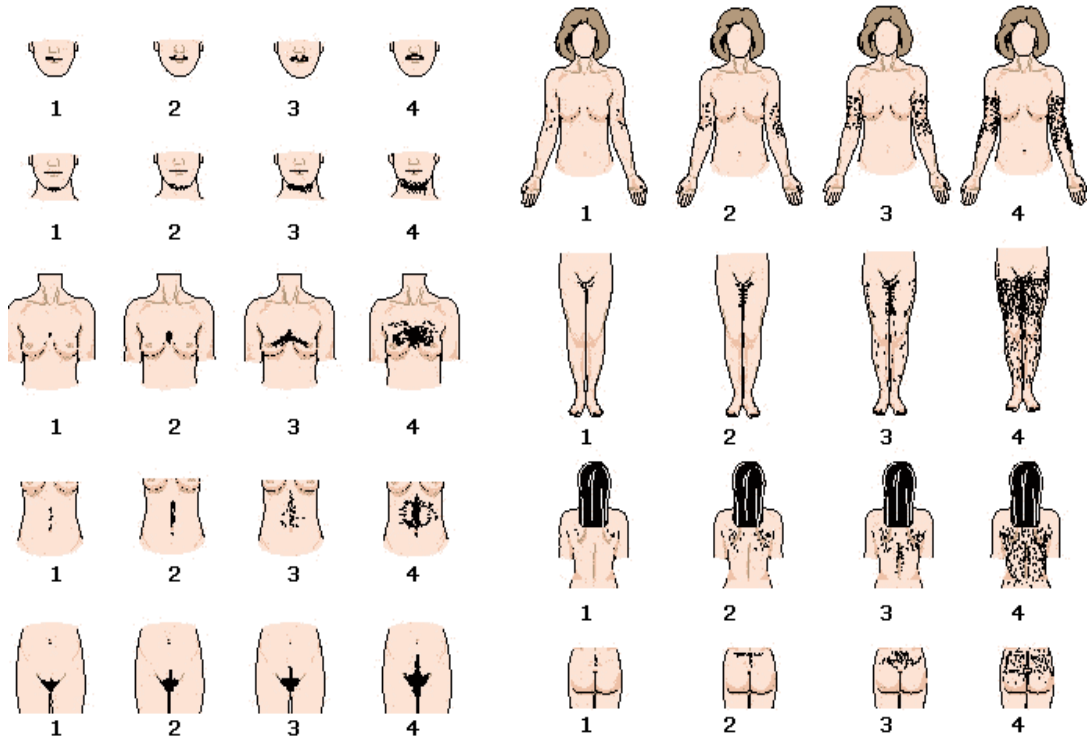
1961 yılında hirsutizmin derecesinin belirlenmesi amacıyla Ferriman-Gallwey skorlama sistemi geliştirilmiştir. 1981'de bu skorlama sistemi modifiye edilmiştir.

Bu sistem ile anormal kıl dağılımı vücudun 9 noktasında değerlendirilmiş ve 0'dan 4'e kadar derecelendirilmiştir. Artan skorlar değerlendirilen vücut bölgesindeki kıl

yoğunluğunun artışı ifade eder. Pek çok araştırmacı modifiye versiyonu kullanmakta ve hirsutizmi 8 veya daha fazla skor olarak tanımlamaktadır.

Bu sistem klinik uygulama için kullanışsız olsa da tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde yararlı olarak görülmektedir.

Bir ünite alandaki kıl folliküllerinin yoğunluğu cinsiyetler arasında farklılık göstermezken ırk ve etnik kökenler arasında değişiklikler gösterir. Akdeniz kökenli bireyler; Kuzey Avrupa'lılar ve Asya'lılardan daha fazla kıl follikülü yoğunluğuna sahiptir. PKOS olan Asya'lılarda hirsutizm görülme sıklığı diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında daha nadir görülür. Ayrıca 5- α redüktaz aktivitesindeki genetik farklılık ve androjenlere hedef dokuların duyarlılığındaki farklılıklar nedeniyle hirsutizm gelişiminde güçlü bir ailesel yatkınlık vardır.



Şekil 2. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi

2.5.2.2.3. Akne

Akne Vulgaris, adolesanlarda sık bir klinik bulgudur. Dermatoloji kliniğine başvuran akneli her 3 kadından biri PKOS tanısı almaktadır (Timpatapong and Rojanasakul 1997). Özellikle ısrar eden veya geç başlangıçlı akneler, PKOS'u düşündürmelidir

(Homburg and Lambalk 2004). Bir çalışmada PKOS'lu adolesanların %50' sinde orta dereceli akne olduğu gösterilmişse de PKOS'lu kadınlarda akne prevalansı bilinmemektedir (Dramusic, Rajan, Chan, Ratnam and Wong 1997). Aknenin derecesiyle birlikte androjen yüksekliği görülme oranlarının korele olduğu görülmüştür. Şiddetli aknesi olanlarda %80, orta dereceli aknesi olanlarda % 50, hafif aknesi olanlarda % 33 oranında androjen düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (Bunker et al. 1989). Aknenin şiddetinin artmasıyla birlikte ultrasonografik olarak polikistik overlerin saptanma olasılığı artmıştır. Orta dereceli akne de polikistik overlerin saptanma olasılığı %52 iken şiddetli akne de bu oran %83'tür (Jebraili, Kaur, Kanwar, Kataria and Dash 1994).

2.5.2.2.3.1. Aknenin patogenezi

Akne Vulgarisin patogenezinde 4 faktör yer alır.

- Hiperkeratozis nedeniyle kıl folliküllerinin açılmasının engellenmesi
- Aşırı sebum üretimi
- Kommensal *Propionibacterium Acnes* 'in çoğalması
- İnflamasyon

PKOS gibi androjen fazlalığı olan kadınlarda pilosebase ünitedeki androjen reseptörlerinin aşırı uyarılması eninde sonunda inflamasyon ve komedon oluşumuna yol açan sebumun aşırı üretimi ile sonuçlanır.

Kıl follikülünde olduğu gibi testosteron sebace bezlerde de 5- α redüktaz ile daha aktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüştürülür. 5- α redüktaz tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki izoenzime sahiptir. Tip 1 izoenzim sebace bezlerde baskındır. Yüz gibi, akneye eğilimli cilt tiplerinde tip 1 izoenzim daha fazla bulunur ve sebace bezlerde daha fazla DHT üretildiğini gösterir (Thiboutot 2004).

2.5.2.2.4. Alopesi

Erkek tipi saç dökülmesi PKOS'lu kadınlarda nadir görülen bir bulgudur. Patogenezinde kıl follikülünde aşırı 5- α redüktaz artışına bağlı artmış DHT düzeyleri

sorumludur. Bu kadınlarda androjen reseptörlerinin ekspresyonu artmıştır (Chen, Thiboutot and Zouboulis 2002).

2.5.2.3. Diğer endokrin disfonksiyonlar

2.5.2.3.1. İnsülin direnci

İnsülin direnci, hiperandrojenizm ve PKOS arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. İnsülin duyarlılığını muayenehane koşullarında belirleyecek basit bir yöntem bulunmadığı için PKOS hastalarda insülin direncinin kesin sıklığı bilinmemektedir. PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve Tip II diabetes mellitus görülme olasılığı kilosu ile eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha yüksektir.

2.5.2.3.1.1. İnsülin direnci tanı yöntemleri

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/ insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile HOMA' dır (Gennarelli et al. 2000, De Ugarte, Bartolucci and Azziz 2004).

2.5.2.3.1.1.1 Bazal insülin düzeyi

İnsülin direncinin belirlenmesinde basit bir yöntemdir ve açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği göstermiştir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Normal glikoz toleranslı bireylerde, açlık insülin düzeyi 13 mU/ml olanların % 74'ünde, 18 mU/ml olanların da tümünde, insülin direnci saptanmıştır (Bergman, Finegood and Ader 1985, Caro 1991, Vidal-Puig and Moller 1997).

Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir (Ferrannini and Mari 1998).

2.5.2.3.1.1.2 Açlık glukoz/ insülin oranı

10 saatlik açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılıklar arzeder. Oranın düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir. PKOS'lu hastalarda tarama testi olarak açlık glukoz/insülin değeri kullanıldığında <4,5 anormal değer olarak tanımlanır ve insülin rezistansının bir göstergesidir. Sensitivitesi %95, spesivitesi %84, pozitif prediktif değeri %87 ve negatif prediktif değeri %94'tür (Legro, Finegood and Dunaif A 1998).

2.5.2.3.1.1.3 Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği

1979'da De Fronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. IR hesaplamada “altın standart” metod olarak kabul edilmektedir. İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır (Altuntas, Bilir, Ozturk ve Gundogdu 2003). 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Testin ilk 10 dakikasında 127,6 mU/m²'den başlayıp 1 dakikalık azalan periodlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlatılır. Testin 4. dakikasında glukoz infüzyonu 2mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dakikadan sonra test bitimine kadar insülin hızı sabit kalır. Ancak 5-10 dakikalık periodlarla hastadan glisemi ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı gereğince değiştirilir. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak bulunur. IR olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem β-hücre sensitivitesini göstermeyen, oldukça pahalı ve zaman alan, hastalarca kolay kabul görmeyen, karmaşık, bir takım ekipman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir (De Fronzo, Tobin and Andres 1979).

2.5.2.3.1.1.4 Hiperglisemik glukoz klemp tekniği:

Hasta öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğinde olduğu gibi teste hazırlanır. Glisemi düzeyini 210 mg/dl düzeyinin üzerine çıkarabilmek amacıyla testin ilk 14 dakikasında 9,622 mg/m² dozunda hızlı ve yüksek düzeyde glukoz infüzyonu yapılır. Daha sonra 5-10 dakika aralarla alınan arteryalize edilmiş venöz kan örneğinde

saptanan glisemi değerini bu düzeyde tutabilmek amacıyla verilecek infüzyon dozları yeniden belirlenir. β hücre fonksiyonunu da gösteren bu teknikte metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz/insülin) (Altuntas ve ark. 2003).

2.5.2.3.1.1.5 İntrevenöz insülin tolerans testi

Pahalı olmayan hızlı, uygulaması kolay, nispeten güvenli bir yöntemdir. 0,1 ünite/kg insülin enjeksiyonu sonrasında kan glukoz seviyelerinde düşme ile belirlenir. Sonuç değer ne kadar çok yüksek olursa insülin direncinin o kadar az olduğu düşünülür (Lucas et al. 1986).

2.5.2.3.1.1.6. Oral glukoz tolerans testi ve Homeostasis Model Assesment

OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek üzere geliştirilmiş yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıttığından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıklıkla kullanılır.

Tablo 2. ADA - DM Kriterleri

	AKŞ (mg/dl)	OGTT 2.saat (mg/dl)
Bozulmuş açlık glukozu	110 -126	
Bozulmuş glukoz toleransı	<110	140-200
Diabetes Mellitus	> 126	> 200

HOMA; beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir. HOMA diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. OGTT'de HOMA hesaplaması yapılarak IR ölçümünün daha kolay ve risksiz halledilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu açlık glukozu ve insülin konsantrasyonunun aritmetik örneklemeinden insülin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan bir metoddur. (De Ugarte et al. 2004).

HOMA= Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)X Açlık İnsülini (μU/mL)/ 405 olarak hesaplanır (Matthews et al. 1985).

Bu metoda göre yüksek HOMA puanları düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. HOMA skorunun yapılan çalışmalara göre, bazı yayınlarda 2,5; bazı vakalarda ise 2,8'in üzeri insülin direnci varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Ehrmann 2001). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal glukoz toleransına sahip gibi görünseler de, hayatlarının ileri dönemlerinde diyabet gelişimi için risk taşıdıklarını söyleyebilir, aynı zamanda PKOS'u gibi klinik durumlarda da IR hakkında bilgi verir (Legro et al. 1998).

2.5.2.3.1.1.7. Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)

HOMA'ya benzer şekilde normoglisemik ve hiperglisemik kişilerde uygulanabilir. Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKI), Katz ve arkadaşları tarafından bildirilen formüle dayanarak açlık plazma glukozu (APG) ve açlık immünoreaktif insülin ölçümleri (AİRİ)'den hesaplanır:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{AİRİ} (\mu\text{U/mL}) + \log \text{APG} (\text{mg/dl})]$$

QUICKI değerinin 0,357'den küçük olması insülin rezistansını yansıttığı bildirilmiştir (Hrebícek 2002). Birçok araştırmacı QUICKI'nin insülin duyarlılığını tanımlamada HOMA'dan daha üstün olduğunu düşünmesine rağmen her iki sonuç birbirleri ile iyi bir şekilde koreledir (Kaufmann and Castracane 2003).

2.5.2.3.2. Akantozis Nigrikans

Ense, aksilla, meme altı katlantısı, bel ve kasık bölgeleri gibi vücudun fleksiyon alanlarında görülen kalınlaşmış, gri- kahverengi kadifemsi plaklardır (Panidis, Skiadopoulos, Rousso, Ioannides and Panidou 1995).

İnsülin direncinin bir işareti olduğu düşünülür. İnsülin direnci keratinosit ve dermal fibroblastları uyararak bu cilt değişikliklerine neden olur (Cruz and Hud 1992). PKOS'lu obez kadınlarda akantozis nigrikans görülme insidansı zayıf kadınlara göre daha yüksektir.

2.5.2.3.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı Ve Tip II Diabetes Mellitus

PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı görülme ve Tip II Diabetes Mellitus riski artmıştır. PKOS'lu obez kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı görülme sıklığı %30 ve DM görülme sıklığı %7'dir (Legro, Kunselman, Dodson and Dunaif 1999).

PKOS hastalarda obeziteden bağımsız olarak β hücre disfonksiyonu bildirilmiştir (Dunaif and Finegood 1996).

2.5.2.3.4. Dislipidemi

PKOS'da dislipidemi prevalansı %70'e yaklaşmaktadır (Legro, Kunselman and Dunaif 2001). Klasik aterojenik lipit profili olan yüksek LDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri ve total kolesterol/ HDL-Kolesterol oranı ve azalmış HDL-Kolesterol PKOS'da görülmektedir. Ve bu durum PKOS'lu kadınlarda total kolesterol seviyesinden bağımsız olarak kardiovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.

2.5.2.3.5. Obezite

PKOS hastalar artmış VKİ (vücut kitle indeksi) ve bel/kalça oranı ile yaş olarak eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında obez olmaya daha yatkındırlar. Bu oran android ve santral obezite paternine denk gelmektedir ve kardiovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür.

2.5.2.3.6. Metabolik sendrom ve kardiovasküler hastalık

PKOS'lu olan kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %45, yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubunda ise %4 olarak bildirilmiştir (Dokras et al. 2005). Metabolik sendrom komponentlerine sahip olan PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus prevalansında artış izlenmiştir (Teede, Hutchison, Zoungas and Meyer 2006).

En sık kullanılan 'National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III' (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmıştır.

Tanı kriterlerine göre; aşağıdakilerden üç veya daha fazlası tespit edildiğinde hastalarda metabolik sendrom varlığı söz konusudur:

1. Santral obezite: Bel ölçüsü erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm,
2. Yüksek Trigliserid: >150 mg/dl veya lipid anormalliği sebebiyle ilaç tedavisi alanlar,
3. Düşük HDL-Kolesterol: Erkeklerde <40 mg/dl kadınlarda <50 mg/dl veya lipid anormalliği sebebiyle ilaç tedavisi alanlar,
4. Hipertansiyon: Sistolik kan basıncı > 130 mmHg, diastolik kan basıncı > 85 mmHg veya antihipertansif kullananlar,
5. Yüksek açlık plazma glukozu: > 100 mg/dl.

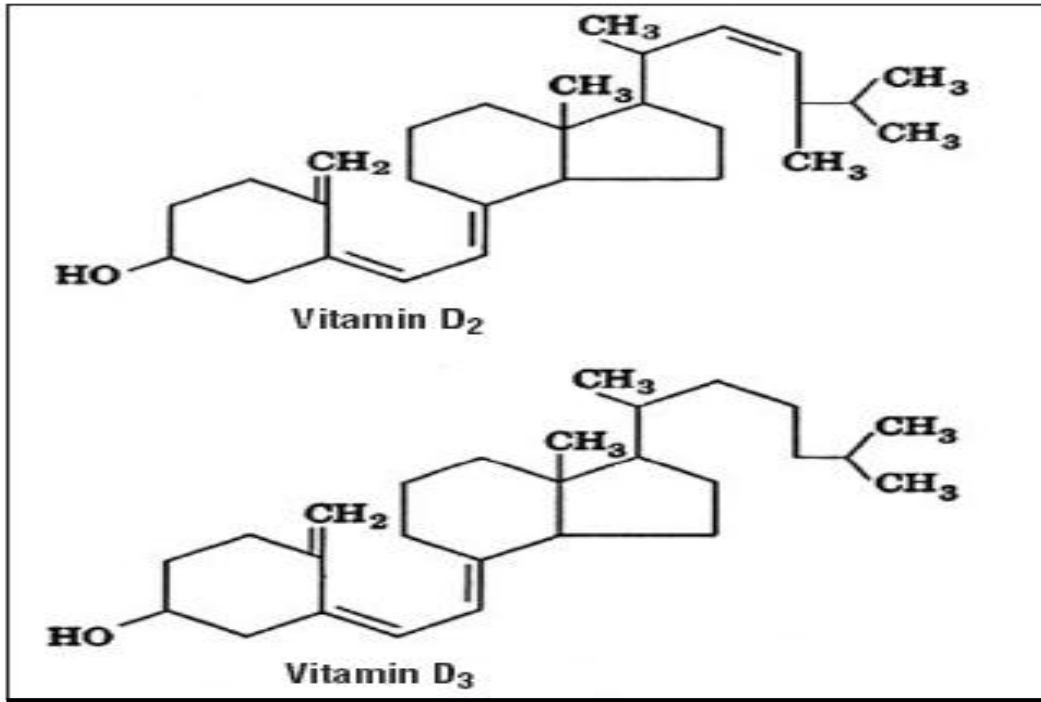
Metabolik sendrom bileşenlerine ek olarak, diğer subklinik hastalık belirteçleri de PKOS ve kardiovasküler hastalıklar arasında bağlantı oluşturur. PKOS'lu kadınların artmış sol ventrikül disfonksiyonu ve internal ve eksternal karotid arter sertliğine sahip oldukları bulunmuştur (Tiras ve ark. 1999, Lakhani, Contantinovici, Purcell, Fernando and Hardiman 2000). Ayrıca ateroskleroz gelişiminde erken olay olarak tanımlanan endotelial disfonksiyonunun, PKOS'lu kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (Diamanti-Kandarakis et al. 1999, Paradisi, Steinberg, Shepard, Hook and 2003, Orio et al. 2004, Tarkun ve ark. 2004).

2.5.2.4. İnfertilite

PKOS'lu kadınlarda anovulatuvar sıkluslara bağlı olarak infertilite ve subfertiliteye sık olarak rastlanmaktadır. PKOS anovulasyona sekonder olan infertilitenin en sık nedenidir ve olguların %80-90'ını oluşturur (Azziz et al. 2005)

2.6. VİTAMİN D

Vitaminler, vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi ve sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan ve besinler içinde ufak miktarlarda alınan maddelerdir. Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayıp dışarıdan alınması gerekiyorsa da Vitamin D farklı olarak vücutta üretilen bir vitamindir.



Şekil 3. Vitamin D₂ ve Vitamin D₃ moleküler yapısı.

Vitamin D'nin iki adet formu vardır. Bunlar; Vitamin D₃ veya kolekalsiferol, Vitamin D₂ veya ergokalsiferoldür. Vitamin D₃ veya kolekalsiferol ultraviyole ışınlar altında ciltte oluşur. Vitamin D₂ ise çeşitli bitkilerde ve mayada bulunur. Vitamin D bağlayan proteine bağlanmalarında, kimyasal olarak yan zincirlerinde farklılıklarından ötürü metabolizmalarında ve aynı dozda serum 25(OH)D₃'yi

yükseltme seviyeleri arasında Vitamin D₂ ve Vitamin D₃ arasında farklılıklar vardır (Tripkovic et al. 2012)

Az güneş ışığı, tüm vücudun kapalı olması veya dietle az miktarda Vitamin D alınması gibi Vitamin D seviyelerinin düşük olduğu durumlarda dışardan gıda takviyesi olarak alınması gereklidir (Houghton and Vieth 2006).

2.6.1 Vitamin D₃ Üretimi

Vitamin D₃, ciltte B halkasının UV ışın altında kopması ve Pre-D₃'ün D₃'e izomere olmasıyla gelişen non-katalitik termosensitif iki basamaklı bir süreçte üretilir. Pre-D₃'ün oluşumu göreceli olarak daha hızlıdır ve maksimum seviyesine birkaç saat içerisinde ulaşır (Holick et al. 1979, 1980, 1981). UV ışının yoğunluğu ve cildin pigmentasyon seviyesi Pre-D₃ oluşum hızını etkiler fakat ulaşılan maksimum seviyeyi etkilemez. Devam eden UV ışın maruziyetine bağlı olarak Pre-D₃ biyolojik olarak inaktif form olan luminstrole dönüştürülür. Luminstrol ve taşisterol oluşumu geri dönüşümlüdür. Epidermisteki melanin UV ışını absorbe ederek D₃ oluşumunu azaltır. Güneş ışıklarındaki UV ışın yoğunluğu mevsime, bulunulan yerin enlemine, ekvatora olan uzaklığına göre değişmektedir (Lucas et al. 2013)

2.6.2 Vitamin D Metabolizması

Ciltte oluşan Vitamin D₃ biyolojik olarak çok aktif değildir ve aktif olması için iki enzimatik basamak geçirmesi gereklidir. Bu görevi yapabilecek hem mikrozomal hem de mitokondrial birçok sitokromP450 enzimi vardır. Bu enzimler öncelikle karaciğerde bulunurlar. Ama karaciğer dışında dokularda da bulunabilir. Ve bu enzimler yüksek Vitamin D kapasitesine sahiptirler. Vitamin D'nin iki formu için farklı enzimler farklı substrat özelliklerine sahiptirler.

İlk olarak, karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] hidroksile olur. 25(OH)D₃ üretimi primer olarak substrat bağımlıdır bu yüzden kan 25(OH)D₃ seviyesi vücut Vitamin D durumunu en iyi şekilde yansıtmaktadır (Holick 2007). Daha sonra primer olarak böbreklerde olmak üzere başka dokularda da 1- α -hidroksilazla 25(OH)D₃ hormonal olarak aktif formu olan 1,25-

dihidroksikolekalsiferole [1,25(OH)₂D₃] diğeri adıyla kalsitriole hidroksile olur. 1,25(OH)₂D₃ ve paratiroid hormonu (PTH) kalsiyumu regüle eder (Holick 2003).

2.6.3 Aksiyon Mekanizması

Vitamin D'nin aktif formunun aksiyon mekanizması steroid hormonlarda olduğu gibidir.

D vitamini ve metabolitleri albümine yapısal olarak benzeyen ve 25(OH)D₃, 24,25(OH)₂D₃ ve 1,25(OH)₂D₃'ye karşı yüksek ilgi gösteren D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşımda taşınırlar. Aktif metabolit olan kalsitriol hücre içine girer ve VDR'ye bağlanır. VDR steroid, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri gibi nükleer hormon reseptörleri ailesindedir. Bu bileşim retinoid reseptörleri ile heterodimer şeklindedir ve kalsiyum bağlayıcı protein, osteokalsin veya 24 hidroksilaz gibi D vitaminine duyarlı gen ve elementlere bağlanır. Bunu transkripsiyon ve translasyon sonucu osteokalsin veya kalsiyum bağlayıcı protein gibi proteinlerin yapımı izler (Rachez 2000, Christakos et al. 2003, Sutton 2003, De Luca 2004). Kalsitriolün klasik etkisi barsak hücrelerinden kalsiyumun aktif emilimidir. Kalsiyum hücre zarı proteinlerine bağlanarak hücre içine girer. Barsak hücreleri içinde kalsitriol VDR'ye bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteini yapar, böylece hücre içine aktif geçiş sağlanır. Kalsiyumun hücre dışı sıvılardan hücre içine geçişi adenosin trifosfat (ATP) bağımlı mekanizmalarla (aktif geçiş) olurken, hücreler arası geçişi pasif yolla olur. En fazla kalsiyum emilimi D vitaminine bağımlı aktif geçiş ile olur. D vitamininden bağımsız olan pasif geçiş ise, kalsiyum alımıyla orantılı gelişen kalsiyum yoğunluğundaki farklılığa bağlıdır. 1,25(OH)₂D₃ klasik etkisini hedef organları olan kemik, böbrek ve barsakta bu organlardan kana kalsiyum geçişini uyarak göstermektedir. 1,25(OH)₂D₃ üretimi PTH yapımını uyarmaktadır ve PTH üzerine doğrudan veya kalsiyum aracılıklı PTH azalması yolu ile negatif geri bildirim etkisi vardır (Lips 2006). D vitamini temelde karaciğerde olmak üzere yağ dokusunda da depo edilmektedir ve bu bölgelerde doymuğa eriştiğinde 25(OH)₂D₃ şekliyle zehirleyici etkileri ortaya çıkabilir (Javorsky et al. 2006).

Vücuttaki over, uterus, plasenta testis ve hipofiz gibi birçok dokuda Vitamin D reseptörleri olduğu ortaya konulmuştur. Ve VDR'leri olan bu dokular potansiyel hedef dokulardır.

Vitamin D'nin klasik olmayan işlevleri üç başlık altında toplanabilir;

Hormon sekresyonu regülasyonu,

İmmün fonksiyon,

Sellüler proliferasyon ve differansiasyonun regülasyonu.

Bu kategoriler Vitamin D'nin işlevlerini tanımlanamak için yeterli olmayabilse, bazı dokularda birden fazla fonksiyonunun aynı anda gösterebilse de eğitsel açıdan uygun oldukları düşünülmektedir.

2.6.3.1 Hormon Sekresyonunun Regülasyonu

Vitamin D'nin hormon sekresyonu normal kemik mineral homeostazisini sağlamak açısından önemli bir role sahiptir.

Vitamin D'nin düşük seviyeleri hem tip II hem de tip I diabete neden olabilir (Mathieu and Badenhop 2005, Pittas, Lau, Hu and Dawson-Hughes 2007). Vitamin D'nin insülin sekresyonu ve insüline duyarlı dokulara insülin mesajını taşıması konusundaki rolü tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar çoğunlukla Vitamin D ile Diabet gelişimi arasındaki ilişki üzerinedir.

Vitamin D iki adet intrasellüler etkiye sahiptir. İntranükleer Vitamin D reseptörüne bağlanarak gen ekspresyonunun modüle eder ve extrasellüler veya intrasellüler kalsiyumu regüle eder (Malaisse-Lagae and Malaisse 1971). Dahası Vitamin D inflamatuvar reaksiyonları inhibe ederek ve sitozolik kalsiyum bağlayan bir protein olan 'kalbindin'i arttırarak tip II DM'daki β hücrelerinin apoptozunu azaltır. Kalbindin ayrıca kalsiyumu arttırarak β hücrelerini sitokin aracılı yıkımdan korur (Rabinovitch et al. 2001, Giuletti et al. 2007).

Kalsiyum birçok hücreyel olay için gereklidir ve seviyesi paratiroid hormon ve Vitamin D ile regüle edilmektedir. Vitamin D barsaklardan kalsiyum emilimi ve Langerhans adacıkları dahil birçok dokuda kalsiyum alımını arttırır. Kalsiyum glukozla uyarılmış insülin sekresyonu üzerinde de önemli bir role sahiptir (Henquin 2000,2009).

2.6.3.2 β Hücrelerinden İnsülin Sekresyonu

Glukoz β hücreesine girdiğinde ATP yapımı artar ve yüksek ATP/ADP seviyeleri membrandaki potasyum kanallarının kapanmasını sağlar. Bu β hücrelerinden insülin sekresyonunu stimüle eden kalsiyum akışını arttırır. Vitamin D de bu glukoz ile stimüle olmuş insülin sekresyonunu stimüle eder (Bourlon et al. 1999). β hücreleri $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'yi bağlayan Vitamin D reseptörlerine sahiptir. Ayrıca β hücrelerinin içinde $1-\alpha$ -hidroksilaz enzimi bulunmaktadır (Bland et al. 2004). Vitamin D'nin etkisinin artmış intrasellüler kalsiyumun etkisine bağlı olup olmadığı kesin değildir.

2.6.3.3 İnsülin Rezistansı

İnsülin rezistansı tip II DM görülür ve DM'deki insülin rezistansı adacık hücrelerindeki hücreyel değişikliklerle birliktedir. İnsülin rezistansındaki en önemli faktör serbest yağ asitlerindeki fazlalıktan ötürü obezitedir. Mitokondri yağ asitlerinin metabolizması için önemlidir ve fazla miktarda yağ asitleri ATP oluşumunu azaltır ve bu da β hücrelerinde insülin sekresyonunu azaltır (Maassen et al. 2007).

Diabetik olmayanlarda insülin rezistansı arttırıldığında β hücrelerinde hiperglisemiye önlemek için daha fazla insülin üretimi olur ve glukoz seviyesinde artış izlenmez. Bozulmuş glukoz toleransında β hücreleri glukoz seviyesini normal sınırlarda tutmak için yeterince insülin üretemez. İnsülin rezistansı adacık hücrelerindeki hücreyel değişikliklerle birliktedir.

Artmış extrasellüler kalsiyum yağ ve kas hücreleri gibi insüline duyarlı hücrelerdeki insülin bağlı olaylar için gerekli olan intrasellüler kalsiyumu arttırır (Draznin et al. 1987). Vitamin D insan hücrelerinde insülin reseptörlerini arttırır (Maestro et al. 2000). Vitamin D'nin insülin rezistansını direkt olarak hücrelerdeki insülin sinyali

basamaklarını geliştirmesiyle mi yoksa insülin sekresyonunu arttırmasıyla mı sağladığı kesin değildir. İnsülin rezistansında Vitamin D'nin esas rolü β hücrelerinin insülin sekresyon kapasitesini korumak ve periferel inflamasyonu suprese etmektir.

2.6.3.4 Diabetes Mellitus

Tip I DM'de Vitamin D adacık hücre yıkımını immünolojik olarak azaltabilirken tip II DM'da insülin mesajının hücrenel transferini arttırabilir. Vitamin D ayrıca adacık hücrelerinin yıkımdan kurtulmasını sağlarken inflamatuvar olayları baskılamaktadır. Bazı çalışmalarda düşük Vitamin D seviyeleriyle birlikte azalmış glukoz ile stimüle insülin sekresyonu arasındaki ilişkiden bahsedilmektedir (Baynes et al. 1997). Yine bazı çalışmalarda Vitamin D tedavisi sonrasında insülin sekresyonunun arttığı gösterilmişken başka çalışmalar bu bilgiyi doğrulayamamıştır (Nyomba et al. 1986, Orwoll et al. 1994). Çoğu prospektif çalışma kısa sürelidir ve Vitamin D ile diabet gelişimi arasında değişken sonuçlar vermektedir.

Vitamin D eksikliği T hücre differansiasyonunu sağlar, sitokin sekresyonunu indükler ve otoimmün olarak β hücrelerinin yıkımına neden olan dendritik hücreleri stimüle eder. Bu sebepten ötürü Vitamin D eksikliği olan kişiler Tip I DM daha duyarlıdır (Mathieu and Badenhoop 2005).

Tip II DM'da insülin rezistansı daha önemli bir rol oynar. Tip II DM'lu kişilerin adacık hücrelerinde inflamasyon bulguları görülebilir. Tip II DM'lu obez kişilerin adipoz dokularında insülin rezistansına sebep olduğu düşünölen inflamasyon bulguları görülebilir (Donath et al. 2008). Vitamin D; IL-1, IL-8, İntrasellöler Adhezyon Molekölü-1 ve Siklo-oksijenaz-2 gibi inflamatuvar markerların salınımını engelleyebilir ve down regölasyonunu sağlayabilir (Giuletti et al. 2007). Vitamin D'nin Tip II DM üzerindeki iki olumlu etkisi: adacık hücrelerinin korunması ve yükselmiş C-Reaktif Proteinin azaltılmasıyla inflamatuvar olayın yavaşlatılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için 2012 yılı içinde T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden onay alınmasından sonra başlatıldı. Hastalara çalışmanın amacı yapılacak tahliller hakkında bilgi verildi, çalışma içeriği sözlü ve yazılı olarak anlatıldı. Katılmaya onay veren hastalar bilgilendirilmiş onay formunu imzalamalarını takiben çalışmaya dahil edildi.

Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta ve SGK dışı kaynaklardan sağlandı. T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Fonu tarafından çalışma finanse edildi.

3.1 HASTA SEÇİMİ VE TAKİBİ

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne adet görememe, kilo artışı, kıllanma artışı şikayetleri ile başvuran, 2006 AES kriterlerine göre PKOS tanısına uyan 33 hasta ve kontrol grubu olarak düzenli adet gören sağlıklı 30 bayan dahil edildi.

2006 AES kriterlerine göre PKOS teşhisi üç bulgunun varlığında konuldu.

Bunlar;

Aşağıdakilerin hepsi:

Hiperandrojenizm (klinik ve/ veya biyokimyasal hiperandrojenizm),

Ovaryan disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi),

Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuvar bozuklukların dışlanması; 21 hidrokortikosteron tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik veya anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi nedenleri ekarte edilmelidir.

Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı:

Grup I: PKOS'lu olgular (n:33).

GrupII: Düzenli menstrual siklusu olan, sağlıklı kadınlar (n:30),

18-35 yaşları arasında olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışma  ncesi yapılan muayene, tetkik, tedavi ve izlem verilerinin kaydedileceği takip formları hazırlandı. İlk değerlendirmede tüm olgulardan; başvuru Őikayeti, yaş (yıl), son adet tarihi (SAT), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), yaşayan ocuk sayısı (adet), menstrüel siklus düzeni (gün olarak sikluslar arası süre/gün olarak menstrüel kanama süresi /ped olarak bir sikluskteki toplam kanama miktarı), geçmişte oral kontraseptif kullanımı ve süresi, infertilite hikayesi, sigara ve alkol tüketimi gibi noktaları kapsayan demografik bilgiler alındı.

Akne, obezite, tansiyon arteriyel, kliteromegali gibi fizik muayene bulguları kaydedildi. Genel fizik ve jinekolojik muayeneyi takiben, olguların FG skoru (puan), boyu (cm), kilosu (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), kan basıncı ölçümleri yapılarak VKİ [VKİ: vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (cm²)], bel/kalça çevresi oranı (yüzde) hesaplanmıştır.

FG skorlamasında vücudun dokuz bölgesindeki tüylenme tayin edildi: Üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, göbek üstü, göbek altı, üst kol, femur.

Her bölge için puan verildi. Örneğin 0 hiç terminal kıl büyümesi yok ve 4 maksimal büyüme. Toplam puanın 8 veya daha üstü olması tüylenme olarak isimlendirildi.

Bel kalça çevresi oranı [WHR: bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)] formülü kullanılarak hesaplandı. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaka anterior süperior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspirium yaptırıldıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlenmiştir.

Menstrual siklus gününün belirlenmesinde; anamneze dayalı menstrual siklus uzunluğu esas alındı. Menstruasyonun 3.-5. günleri arasında kan örnekleme ile eş zamanlı olarak transvajinal ve/veya transabdominal ultrasonografi'leri yapılarak uterus boyutları (mm), myometriumun yapısı, endometrial kalınlık (mm), overlerin boyutları (mm) ve içerdikleri follikül sayıları (adet) ve içten- içe ölçülerek (mm) folliküllerin çapı belirlendi.

Ultrasonografik ölçümde 3,5 MHz abdominal ve 6,5 MHz vajinal endoprob (Voluson PRO 730, General Electrics®,USA) kullanıldı.

Yapılan incelemelerde over kisti, endometrioma, myom veya polip ile uyumlu ultrasonografik bulguları olan ya da septum uteri gibi kavitenin konjenital ya da Asherman Sendromu gibi edinsel bozukluğu olan olgular, malignite şüphesi, Turner sendromu, tıkaçıcı uyku apnesi, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, DM ya da Gestasyonel DM öyküsü, gastrik ya da intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, sigara veya alkol kullanımı öyküsü olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidrokortiz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutuldu.

2.4. . İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada kullanılan sürekli değişkenler Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi ve buna göre; normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız iki örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile

gösterildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler yönünden gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile gösterildi. p değeri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 20.0 , SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

Laboratuvar Testleri

Kadınlardan venöz kan örnekleri; spontan veya gestagenle indüklenmiş adetlerinin 3. veya 5. günleri arası olan erken folliküler fazda, ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Her iki gruptaki olgulardan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, açlık insülin, FSH, LH, E₂, sT₃, sT₄, TSH, AST, ALT, HDL, LDL, Trigliserit, SHBG, Serbest Testosteron, Total Testosteron, DHEA-S, 17-OHP, PRL, 25(OH)D₃, PTH, Ca, P, ALP plazma düzeylerinin ölçümü için periferik venöz kan alındı. Tüm olgulara 75 gramlık OGTT uygulandı.

FSH, LH, E₂, sT₃, sT₄, TSH, SHBG, Total Testosteron, DHEA-S, PRL, PTH Abbott Diagnostics'in Architect i2000_{SR}® (USA) cihazında Architect kitleri kullanılarak Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test (CMIA) olarak çalışılmıştır.

Serbest Testosteron, 17 OHP, 25(OH)D₃ ise Grifols marka Triturus® cihazında (USA) DiaMetra ® marka (İtalya) kitler kullanılarak ELİZA yöntemi ile çalışıldı.

HOMA-IR indeksi [Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)X Açlık İnsülini (µU/mL)/ 405] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı.

QUICKI indeksi $1 / [\log AİRİ (\mu U/mL) + \log APG (mg/dl)]$ formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı.

Oral Glukoz Tolerans Testi: Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 120. dakikada kan şekeri ölçümü için venöz kan alındı.

Test süresince hasta ve kontrol grubundakilerin aktif hareket etmeleri engellendi. Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı ADA (American Diabetes Association) 2012 kriterlerine göre konuldu (Tablo 2).

Tablo 2. ADA - DM Kriterleri

	AKŞ (mg/dl)	OGTT 2.saat (mg/dl)
Bozulmuş açlık glukozu	110 -126	
Bozulmuş glukoz toleransı	<110	140-200
Diabetes Mellitus	> 126	> 200

BULGULAR

Grup 1; 33 adet PKOS hastası

Grup 2; düzenli menstrüel siklulara sahip sağlıklı 30 kadındır.

Demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); yaş, bel/kalça oranı ve FGS arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). PKOS'lu olgularda bel/kalça oranı ($0,8\pm 0,06$; $0,73\pm 0,05$) ve FGS'nun ($3\pm 2,17$; $0,63\pm 0,77$) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Demografik özellikler.

	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	27,06 \pm 5,63 (18-37)	30,43 \pm 3,47 (22-34)	0,006
VKİ (kg/boy ²)	24,34 \pm 4,01 (18,22-36,05)	23,86 \pm 3,20 (17,85-30,12)	0,610
Bel/Kalça Oranı	0,8 \pm 0,06 (0,7-0,91)	0,73 \pm 0,05 (0,63-0,86)	<0,001
FGS	3 \pm 2,17 (0-7)	0,63 \pm 0,77 (0-2)	<0,001

Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma (min-max) biçiminde gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$.

Tablo 4. Biyokimyasal değerlendirme.

	Grup 1(n=33)	Grup 2(n=30)	p değeri
AKŞ (mg/dL)	92,18 \pm 9,96 (74-110)	84,13 \pm 6,66 (71-97)	<0,001
Açlık insülini (μ U/mL)	11,72 \pm 4,21 (5,2-22,2)	9,25 \pm 4,13 (4,2-27,2)	0,022
AKŞ/Açlık İnsülini	9,34 \pm 4,11(15,61-4,00)	10,28 \pm 3,41(19,04-3,23)	0,328
HDL-Kol (mg/dL)	47,67 \pm 9,26 (31-69)	47,53 \pm 6,45 (25-57)	0,946
LDL-Kol (mg/dL)	96,73 \pm 18,42 (59-135)	96,27 \pm 15,17 (70-139)	0,914
Trigliserit (mg/dL)	115,61 \pm 57,63 (42-316)	106,23 \pm 40,77 (70-274)	0,463
HOMA-IR	2,4 \pm 0,91 (0,98-4,87)	1,75 \pm 0,84 (0,74-5,31)	0,004
QUICKI	0,33 \pm 0,02 (0,3-0,38)	0,35 \pm 0,02 (0,3-0,4)	0,002

Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma (min-max) biçiminde gösterilmiştir.

Biyokimyasal değerlendirmede PKOS grubunda AKŞ, Açlık İnsülini ve HOMA-IR indexi açısından anlamlı yükseklik görülürken QUİCKİ indexi açısından anlamlı düşüklik olduğu görüldü ($p<0,05$). AKŞ/Açlık İnsülini açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

PKOS'lu kadınlarda LH, serbest testosteron, total testosteron, progesteron, 17 OH progesteron ve DHEAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken SHBG anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$), FSH, PRL, E2, TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubu hormon profili

	Grup 1 (n=33)	Grup 2 (n=30)	p değeri
FSH (mIU/mL)	4,33±1,25 (1,53-7,39)	4,27±1,49 (3,04-9,91)	0,848
LH (mIU/mL)	6,75±3,4 (1,81-16,13)	3,03±1,22 (1,51-7,01)	<0,001
E2 (pg/mL)	40,06±25,99 (14-166)	36,3±13,81 (18-76)	0,483
Prolaktin (ng/mL)	18,78±10,55 (5,9-60,33)	19,05±4,23 (9,59-28,62)	0,893
Serbest testosteron (pg/mL)	2,59±1,83 (0,23-10,18)	1,68±0,57 (0,6-2,76)	0,010
Total testosteron (ng/dL)	0,86±0,4 (0,16-1,49)	0,57±0,27 (0,15-1,23)	0,001
SHBG (nmol/L)	28,86±12,7 (10-61,5)	66,19±26,82 (18,93-118,6)	<0,001
DHEA-S (µg/dL)	250,99±179,84 (14,25-872)	163,19±61,14 (82,95-315,62)	0,012
17 OH Progesteron (ng/mL)	1,04±0,4 (0,26-1,89)	0,45±0,16 (0,22-0,83)	<0,001

Veriler aritmetik ortalama ±standart sapma (min-max) biçiminde gösterilmiştir.

*:Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

PKOS ve kontrol grubu arasında Ca ve P açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), 25(OH)D₃ ve ALP anlamlı yüksek PTH ise anlamlı düşük olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 6. Kalsiyum metabolizması komponentleri.

	Grup 1 (n=33)	Grup 2(n=30)	p değeri
25(OH)D ₃ (ng/mL)	29,39±14,77 (3,24-82)	36,72±6,9 (21,34-48,52)	0,016
PTH (ng/mL)	53,43±20,07 (18,7-107,61)	44,42±9,81 (25,6-63,5)	0,028
Ca (mg/dL)	9,12±0,82 (8,1-11,8)	8,87±0,29 (8,2-9,8)	0,111
P (mg/dL)	3,69±0,45 (2,1-4,6)	3,78±0,29 (2,6-4,2)	0,343
ALP (IU/L)	68,88±26,74 (45-206)	53,31±11,82 (36-92)	0,005

Veriler aritmetik ortalama ±standart sapma (min-max) biçiminde gösterilmiştir.

PKOS ve kontrol grubu arasında 75 gr OGTT değerleri arasında yapılan karşılaştırılmada sadece 0. Dakikadaki glukoz seviyeleri arasında anlamlı farklılık

bulunurken ($p < 0,05$), 60. Dakika ($p > 0,05$) ve 120. Dakikalar ($p > 0,05$) arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubu 75 gr OGTT değerleri

	Grup 1 (n=33)	Grup 2(n=30)	p değeri
OGTT 0. Dk.	92,18±9,96 (74-110)	84,13±6,66 (71-97)	0,001
OGTT 60. Dk.	137,9±22,23 (71-168)	123,82±36,7 (67-221)	0,068
OGTT 120. Dk.	103,13±15,62 (67-124)	100,94±30,15 (55-223)	0,722

Veriler aritmetik ortalama ±standart sapma (min-max) biçiminde gösterilmiştir.

Pearson korelasyon analizi kullanılarak WHR, VKİ ve FGS gibi demografik özellikler ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki ilişki karşılaştırıldı. 25(OH)D₃ ve PTH ile demografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 8. Demografik özellikler ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar

	25(OH)D ₃		PTH	
	r	p	r	P
WHR	-0,096	0,228	-0,009	0,471
VKİ	-0,14	0,458	0,156	0,115
FGS	-0,020	0,439	0,011	0,468

r: Pearson katsayısı

Pearson korelasyon analizi kullanılarak 75 gr OGTT parametreleri ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki ilişki karşılaştırıldı. 25(OH)D₃ ile sadece OGTT 0. Dakika ölçümü arasında negatif korelasyon saptanırken 60. Dakika ve 120. Dakika arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. PTH ile OGTT 0., 60., 120. Dakikaları arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 9. 75 gr OGTT ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar

	25(OH)D ₃		PTH	
	r	p	r	p
OGTT 0. Dk.	-0,216	0,045	0,378	0,001
OGTT 60. Dk.	-0,015	0,454	0,249	0,025
OGTT 120. Dk.	-0,018	0,444	0,259	0,021

r: Pearson katsayısı

Pearson korelasyon analizi kullanılarak parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı. 25(OH)D₃ ile HOMA değeri (r=-0,281, p<0,05) ve PTH ve QUICKI değeri (r=-0,285, p<0,05) arasında negatif korelasyon saptandı. AKŞ/ Açlık İnsülini ile 25(OH)D₃ (r=0,061, p>0,05) ve PTH (r=-0,115, p>0,05) arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 10. İnsülin rezistansını gösteren parametreler ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar.

	25(OH)D ₃		PTH	
	r	p	R	P
HOMA	-0,281	0,025	0,233	0,068
QUICKI	0,244	0,053	-0,285	0,025
AKŞ/Açlık İnsülini	0,061	0,319	-0,115	0,187

r: Pearson katsayısı

Androjenik hormonlardan 17 (OH)P ile 25(OH)D₃ arasında negatif korelasyon mevcutken (r=-0,336,p=0,007), PTH (r=0,366,p=0,003) ile arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Tablo 11. Androjenik hormonlar ile 25(OH)D₃ ve PTH arasındaki korelasyonlar.

	25(OH)D ₃		PTH	
	r	p	r	p
Serbest testosteron	-0,026	0,076	-0,035	0,789
Total testosteron	-0,195	0,126	0,075	0,562
SHBG	0,154	0,229	-0,199	0,120
DHEA-S	-0,174	0,173	0,096	0,456
17(OH)P	-0,336	0,007	0,366	0,003

r: Pearson katsayısı

4.TARTIŞMA

Adolesan dönemde başlayan ama esasen reproduktif dönemdeki kadınların hastalığı olan PKOS'un, patofizyolojisi ve endokrinolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak insülin rezistansı ile hipotalamus, hipofiz bezi, overler, adrenal glandlar ve ekstraglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak gelişen, kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile karakterize kompleks, kronik seyirli, metabolik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Hopkinson et al 1998, Koivunen et al 2001, Sperroff and Glass 2001, Sperroff and Fritz 2005).

Bizim çalışmamızda yaş açısından PKOS'lu hasta grubu ($27,06\pm 5,63$) ve kontrol grubu ($30,43\pm 3,47$) arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p= 0,006$). Adolesan dönemde semptom vermeye başlaması nedeniyle bu bulgu PKOS'lu hasta grubunun daha erken dönemde teşhis ve tedavi arayışına girmekte olduğunu düşündürebilir.

PKOS'lu hasta grubu ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı fark olmamasına rağmen Bel/Kalça oranı açısından PKOS'lu grupta anlamlı olarak yüksek görülmüş olması PKOS'lu hastalarda vücuttaki yağ dağılımının android tipte görüldüğünü desteklemektedir ($p<0,001$).

Android obezite, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, DM ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Obez PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyon gösterdiği ilk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların %50'sinde obezite, %50 kadarında insülin rezistansı olduğu bilinmektedir (Koivunen 2001, Homburg and Lambalk 2004). Kilo verilmesi insülin rezistansını azaltan tedavi yöntemlerinden biri olarak kullanılmaktadır (Norman et al. 2002).

VKİ indeksleriyle LDL-Kol ve Trigliserit arasında pozitif korelasyon bulunurken, HDL- Kol arasında negatif korelasyon vardır (Hatmi et al. 2011, Holl et al. 2011). Çalışmamızda VKİ açısından fark olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında

HDL-Kol, LDL-Kol ve Trigliserit açısından da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

FGS açısından PKOS'lu grup ve kontrol grubu açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Fakat PKOS'lu hasta grubunun FG skorlarının beklenildiği kadar yüksek olmadığı görülmüştür. Konuyla ilgili yayınlarda genellikle FGS >8 büyük olması hirsutizm olarak nitelendirilmektedir (Ferriman and Gallwey 1961). Farklı etnik gruplarda kıl follikülü yoğunluğu arasında farklılık bulunmaktadır. Buna bağlı olarak hirsutizm skorlamasının popülasyona spesifik olması daha uygundur.

Türk popülasyonunda hirsutizm değerlendirilmesi açısından Ferriman-Gallwey skorlamasının uygun olup olmadığı konusunda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur.

Api ve arkadaşlarının iki gözlemci ile yaptıkları 121 hirsutisimli kadının değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması ile 8 veya üstü puan alan kadın 1. gözlemci tarafından %68,6 oranında 2. gözlemci %67,8 oranında görülmüştür (Api et al. 2009).

Demir ve arkadaşlarının yaptığı 85 PKOS'lu hasta ve 85 kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada kontrol grubu ve PKOS'lu grup arasında modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması arasında benzer bulgular bulunmuştur (Demir et al. 2011).

Hassa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 65 hirsutisimli hastaya 12 vücut alanında değerlendirme yapılmış ve Türk popülasyonunda perinenin, favori bölgesinin ve boyun bölgesinin değerlendirilmesinin karın üstü, sırt ve üst kol bölgesi değerlendirilmesinden daha değerli olduğu kanaatine varmışlardır (Hassa et al. 2005).

Çalışmamızda FG'in orijinal skorlamasında önerilen bölgelere bakıldı. PKOS'lu grupta FGS hirsutizm için sınır değeri olarak alınan 8 değerinin çok altında olmakla birlikte ($3\pm 2,17$) kontrol grubunun değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($0,63\pm 0,77$). Bu bulgular çalışmanın yapılmış olduğu Sakarya bölgesindeki PKOS grubunda hirsutizm skorlamasında alınması gereken sınır puanın

diğer bölgelerden daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Yine Hassa ve ark.nın bahsettiği perine ve favori bölgesinin değerlendirilmesinin daha değerli olabileceği iddiasını desteklemektedir.

25-hidroksi vitamin D vücuttaki D vitamini durumunun en iyi göstergesi olup, dolaşımdaki en önemli D vitamini şeklidir. Sağlıklı ve iyi bir yaşam için D vitamininin hormon olarak gerekli ve önemli olduğu düşünülmektedir (Holick 2004). Çoğu çalışmada 25(OH)D₃ ile PTH düzeyi arasındaki ilişki göz önüne alınarak ancak 30 ng/ml üzerindeki değerlerin yeterli olduğu belirtilmiştir (Malabanan et al. 1998, Tangpricha et al. 2002). D vitamini eksikliği genellikle diyetle yetersiz alım, barsaktan emilimin bozulması, yetersiz güneş ışığı ile temas veya karaciğerdeki hidroksilasyonun azalması sonucu gelişmektedir (Javorsky et al. 2006).

Çalışmamızda PKOS'lu grubun kontrol grubuna göre daha düşük 25(OH)D₃ seviyelerine sahip olduğu ve ortalama değerlerinin 30 ng/ml'nin altında olduğu görülmüştür. PKOS'lu hastalar arasında 30 ng/ml'nin altında Vitamin D seviyesi görülmesi oranı bizim çalışmamızda %60 olarak belirlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin endokrin dışı etkileri üzerinde önemle durulmakta olup, insülin direnci, tip II DM ve şişmanlıktan koruyucu etkisi olduğu vurgulanmaktadır. Chiu ve arkadaşlarının Kaliforniya'da yaşayan glukoz toleransı normal 126 sağlıklı erişkin üzerinde hiperglisemik klemp tekniğini kullanarak yaptıkları bir çalışmada OGTT'deki açlık kan şekeri (0. dakika) ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında bir ilişki saptanmazken, tokluk kan şekeri (120. dakika) ile 25(OH)D₃ düzeyi arasında anlamlı olarak negatif ilişki olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 25(OH)D₃'ün 75 gr OGTT'nin 0. dakikasıyla PTH'ın ise 75 gr OGTT'nin 0., 60. ve 120. dakikalarıyla korele olduğu görülmüştür.

PKOS'da insülin direnci mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar insülin reseptörlerinde sinyal alımı sonrasında ileti defekti olduğunu göstermektedir. Normal koşullarda insülin, reseptörün alfa alt birimine bağlandığında hücre içine iletilen sinyal, protein fosforilasyonunu başlatmaktadır. İnsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin fosforile olmakta; bu defekt hücre içinde sinyal iletiminin aksamasına ve insülin etkisinin azalmasına neden olmaktadır. Son olarak, tirozin yerine serin

fosforilasyonu sonucu postreseptör etkinin inhibe olduğu ve GLUT-4'ün glukoz transportu yapamadığı belirtilmektedir (Corbould et al. 2005).

İnsülin; IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü) üzerinden etki ederek teka hücre stimülasyonu ile androjen sentezini artırır, yine direk etkiyle karaciğerden SHBG sentezini azaltarak hiperandrojenemiye neden olur ki bu PKOS gelişiminde rol oynayan önemli mekanizmalardan biridir (Nahum et al 1995, Nelson et al. 2001).

PKOS'lu hasta grubunda %30-35 oranında bozulmuş glukoz toleransı vardır (Ehrmann 1995, Cibula et al 2000). Hastalığın patofizyolojisinde periferde insülin rezistansı olmasına rağmen overde insülin etkilerinin görülmesi, insülinin başka reseptörler üzerinden etki yapabileceğini veya farklı organlarda farklı ikincil haberciler üzerinden etki edebileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hasta grubunda insülin rezistans indeksleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu (AKŞ, Açlık İnsülini, HOMA-IR ve QUICKI). Yine bu grupta plazma 25(OH)D₃ düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak tespit edilirken PTH değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Fakat bu kalsitropik hormonların anlamlı farklılıklarına rağmen her iki grup arasında Ca ve P açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. 25(OH)D₃ vitaminindeki düşmeye PTH artışı ile cevap verilmiş bunun sonucunda Ca homeostazisi sağlanmış olduğu görülmektedir (Holick 2007, Bouillon et al. 2008).

Yine çalışmamızda 25(OH)D₃ ve PTH ile HOMA-IR ve PTH ile QUICKI arasında korelasyon görülmüştür(Tablo 10).

D vitamini yetersizliğinin glukoz tolerans bozukluğu için risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Tip II diyabetiklerde 25(OH)D₃ düzeyi diyabetik olmayanlardan düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda glukoz toleransı normal olan normal tartılı kişilerde de 25(OH)D₃ düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve 25(OH)D₃'nin düşük düzeylerinin geniş popülasyonlarda metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (Chiu et al. 2004). DM açısından riskli hastalarda 25(OH)D₃ düzeyi risk

taşımayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. D vitamini yetersizliği diyabet için yüksek risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir (Boucher et al. 1995). Bir çalışmada D vitamini yetersizliğinin β hücre işlevlerine olumsuz etkisi ile birlikte 25(OH)D₃ düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (Chiu et al. 2004).

D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip II DM için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (Boucher et al. 1995, Chiu et al. 2004). D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1,25(OH)₂D₃ kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (Ye et al. 2001). D vitamini yalnızca β hücrelerinin yapım kapasitesini artırmakla kalmayıp, proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır (Bourlon et al. 1999). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25(OH)D₃'nin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye artışıyla insülin duyarlılığında %60 oranında düzelme olabildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte insülin duyarlılığında % 60 düzelme görülmesi D vitamini tedavisinin troglitazon veya metformin tedavisine göre daha etkili olduğuna işaret etmektedir (Inzuchi et al. 1998). Yine erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada 25(OH)D₃ düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki, insülin duyarlılığı ile PTH düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiştir (Chiu et al. 2000) ve insülin direnciyle ilişkili D vitamini eksikliğinin hafif derecede hiperparatiroidiye yol açtığı görülmüştür (McCarty et al 2003).

D vitamini eksikliği için tek başına hastalıkların patogenezinde rol oynadığı söylenemese de, tip II DM, metabolik sendrom veya her ikisi için yardımcı bir etmen olduğu belirtilmektedir (Chiu et al. 2004). Serum 25(OH)D₃ düzeylerinde mevsimsel değişiklikler gözlenmesine rağmen insülin duyarlılığının ve β hücresi işlevlerinin gün içinde değişmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte tip II DM sıklığında kış sonuna doğru pik gözlenirken, yazın çok düşüş olması ilginçtir (Gamble and Taylor 1969, UKPDS 1988). Böbrek yetersizliği olan üremik hastalarda aktif D vitamini (kalsitriol) kullanımı ile bozulmuş insülin duyarlılığı düzelmiştir. Bu hastalarda

plazma kalsitriol miktarı normalin altında olup PTH artmıştır. Ancak insülin duyarlılığının ikincil hiperparatiroidinin düzelmesi sonucu mu, yoksa kalsitriolün doğrudan etkisi sonucu mu düzeldiği kesin değildir (Türk et al. 1992). Bu konuya açıklık getirmek için sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada tedavi dozunun üzerinde kullanılan kalsitriolün insülin duyarlılığındaki etkisi gösterilmiş, ancak özel bir mekanizma tanımlanamamıştır. Plasebo verilenlere göre kalsitriol verilenlerde PTH düzeyinde düşüş gözlenmiştir. Fizyolojik dozun üzerinde kalsitriol kullanımı ise insülin duyarlılığında etkisiz olmasına rağmen, PTH düzeylerinde önemli düşüş oluşturmuştur (Fliser et al. 1997)

PKOS'lu hastaların yaklaşık %10-30'unda insülin rezistansı mevcuttur (Ibanez et al 1998). Polikistik over sendromu etyopatogenezinde hiperinsülinemi ve insülin direnci ve bunun sonucunda overyan teka hücre uyarımının artması ayrıca direk etkiyle karaciğerden SHBG sentezinin azalması sonucu oluşan hiperandrojeneminin varlığı önemini korumaktadır (Ovalle and Azziz 2002, Li et al. 2002).

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında androjenik hormonlar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 5). Bu da PKOS' daki biyokimyasal hiperandrojenizmi yansıtmaktadır. 25(OH)D₃ ile androjenik hormonlardan sadece 17(OH) Progesteron arasında korelasyon bulunmuştur (Tablo 11).

Vitamin D₃, ciltte B halkasının UV ışın altında kopması ve Pre-D₃'ün D₃'e izomere olmasıyla gelişen non-katalitik termosensitif iki basamaklı bir süreçte üretilir. Pre-D₃'ün oluşumu göreceli olarak daha hızlıdır ve maksimum seviyesine birkaç saat içerisinde ulaşır (Holick et al. 1979, 1980, 1981). UV ışının yoğunluğu ve cildin pigmentasyon seviyesi Pre-D₃ oluşum hızını etkiler fakat ulaşılan maksimum seviyeyi etkilemez. Devam eden UV ışın maruziyetine bağlı olarak Pre-D₃ biyolojik olarak inaktif form olan luminstrole dönüştürülür. Luminstrol ve taşisterol oluşumu geri dönüşümlüdür. Epidermisteki melanin UV ışını absorbe ederek D₃ oluşumunu azaltır. Güneş ışıklarındaki UV ışın yoğunluğu mevsime, bulunulan yerin enlemine, ekvatora olan uzaklığına göre değişmektedir (Lucas et al. 2013). Literatürde birçok çalışmada VKİ ile serum 25(OH)D₃ seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğuna dair bilgiler vardır (Wortsman, Matsuoka, Chen, Lu and Holick 2000, Looker, Dawson-Hughes, Calvo, Gunter and Sahyoun 2002, Nesby-O'Dell,

Scanlon and Cogswell ME 2008. Bizim çalışmamızda da WHR ve VKİ ile 25(OH)D₃ seviyeleri arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir.

Vitamin D eksikliğinde serum Ca azalmasına bağlı PTH seviyeleri artar. Artan PTH distal renal tübüllerden Ca reabsorbsiyonunu atırır. Ayrıca 1- α hidoksilaz aktivitesi ve 1,25(OH)₂D₃ sentezi artar. Kemik dokusunda preosteoklastların osteoklastlara dönüşümünü arttıran osteoblastik RANKL sentezi artar ve osteoklast apoptozisi azalır. Böylece kemik rezorbsiyonu artar. PTH'ın artmasıyla birlikte idrarla fosfor atılımı da artmıştır. Buna bağlı olarak Ca ve P azalmasıyla kemik mineralizasyonu azalmakta ve yetişkinlerde osteomalazi oluşmaktadır (Holick 2007, Bouillon et al. 2008).

To ve arkadaşlarını yaptığı 16-18 yaş arası 37 PKOS'lu ve 40 ömenoreik adolesan kızın Kemik Mineral Dansitometrisi açısından karşılaştırıldığı çalışmada PKOS'lu grupta Lumbar vertebralarda daha düşük Kemik Mineral Dansitometrisi değerleri olduğu görülmüştür. (To and Wong 2012).

Schmidt ve arkadaşlarının yaptıkları 25 PKOS'lu hastanın 21 yıllık takibinde hastaların kontrol grubuyla arasında Kemik Mineral Dansitometrisi arasında fark görülmezken PKOS'lu grupta kırık insidansının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Schmidt, Dahlgren and Brännström 2012).

Türkiye'den yapılan bir çalışmada 28 PKOS'lu amenoreik hasta, 11 PKOS'lu olmayan amenoreik hasta ve 15 düzenli adet gören kadından oluşan kontrol grubu arasında Kemik Mineral Dansitometrisinin karşılaştırıldığı çalışmada kontrol grubunun PKOS'lu gruba göre Kemik Mineral Dansitometrisi daha yüksekken, PKOS'lu amenoreik grubun Kemik Mineral Dansitometrisi PKOS'lu olmayan amenoreik gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Yüksel, Dökmetaş, Topcu and Erselcan 2001).

Bizim çalışmamızda PKOS'lu grupta 25(OH)D₃ seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş ve PKOS'lu hasta grubunda Vitamin D seviyeleri ortalaması ciddi yetersizlik seviyesinde tespit edilmiştir (<30 ng/ml)(Tablo 6). PKOS adolesan dönemde başlayan ve reproduktif dönemde aşikar olan bir hastalık olması

nedeniyle ve To ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre Kemik Mineral Dansitometrileri arasındaki farkın adölesan dönemde dahi tespit edilebilecek seviyede olabilmesi ve yine Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmenopozal dönemde kırık insidansının yüksek olması nedeniyle PKOS'lu hastalarda Vitamin D seviyelerinin kontrol edilmesi ve yetersizlik tespit edilen hastalarda Vitamin D desteğinin yapılmasının koruyucu hekimlik anlayışı açısından uygun olduğu kanaatindeyiz.

Vitamin D'nin insülin duyarlılaştırıcı bir ajan olması ve PKOS'lu hastaların tedavisinde insülin duyarlılaştırıcı ajanların da yer alması nedeniyle Vitamin D replasmanı sonrası PKOS parametreleri üzerine etkileri konusunda yapılmış birçok çalışma mevcuttur.

Wher ve arkadaşlarının yaptığı PKOS'lu kadının katıldığı çalışmada 24 hafta süreyle haftalık 20.000 IU kolekalsiferol verilmiş ve 12 ve 24. Haftalarda OGTT, androjen seviyeleri ve menstrüel frekansları değerlendirildiğinde androjen seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken açlık ve stimüle glukoz seviyelerinin anlamlı bir şekilde azaldığını ve kadınların %30,4'ünde menstrüel frekanslarında düzelme olduğu görülmüştür (Wher et al. 2011).

Selimoğlu ve arkadaşlarının yaptığı 11 PKOS'lu hastanın dahil olduğu çalışmada Vitamin D eksikliği olan hastalara tek doz 300.000 IU Vitamin D oral olarak verilmiştir ve Vitamin D seviyelerinin normalizasyonu sonrasında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da glukoz ve insülin seviyelerinde azalma görülmüştür öte yandan insülin rezistansı değerlendirme ölçütü olan HOMA değerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Selimoğlu ve ark. 2010).

Öte yandan Ardabili ve arkadaşlarının yaptığı 50 PKOS'lu hastanın katıldığı çift kör çalışmada 24 PKOS sendromlu hastaya 2 ay boyunca 20 günde bir olmak üzere 3 defa 50.000 IU oral Vitamin D verilmemiş ve açlık serum insülin, glukoz ve HOMA değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Ardabili, Gargari and Farzadi 2012).

Yine Pal ve arkadaşlarının 12 aşırı kilolu PKOS' lu hastaya günlük 8533 IU Vitamin D ve 530 mg elemental Ca replasmanı sonrasında 25(OH)D₃ seviyelerinde artma sonrasında total testosteron ve androstenedion seviyeleri azalma ve Tansiyon arter değerlerinde düşüş tespit edilirken glukoz ve insülin rezistansı parametrelerinde anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir (Pal et al. 2012).

Rashidi ve arkadaşları 60 infertil PKOS'lu hastayı üç gruba ayırmış. 3 ay boyunca 1. gruba günlük 400IU Vitamin D ve 1000 mg kalsiyum vermiş, 2. gruba 1. grubun tedavisine ek olarak günlük 1500 mg metformin verilmiş, 3. gruba sadece günlük 1500 mg metformin verilmiş. Daha sonraki üç aylık takipte menstrüel düzen, 14 mm üzerinde follikül sayısı ve gebelik oranları arasından üç grup karşılaştırılmış. 14 mm üzerindeki dominant follikül sayısı en yüksek olan grubun metformin ve kalsiyum-Vitamin D eklenmiş grupta olduğu görülmüştür (Rashidi, Haghollahi, Shariat and Zayerii 2009).

Sonuç olarak; PKOS patofizyolojisinde obesite, hiperinsülinemi ve insülin direnci mekanizmasının önemli rolü olduğu göz önüne alınırsa, 25(OH)D₃ plazma seviyelerinin düşüklüğünün hiperglisemiye ve dolayısıyla hiperinsülinemiye neden olarak sonuçta PKOS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir. İnsülin rezistansı patofizyolojisinde rolü olduğu bilinen Vitamin D'nin replasmanı yapılarak PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynayan hiperinsülinemi-hiperandrojenemi döngüsünün kırılması ile yeni tedavi modaliteleri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

- Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS.(1985). Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 21-28;2(8469-70):1375-9.
- Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA.(1996). A mechanism for the supression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 81:3686.
- Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S.(2003). Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril*. 80(1):133– 42.
- American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012.(2012). *Diabetes Care*. 35 Suppl 1:S4-S10.
- Api M, Badoglu B, Akca A, Api O, Gorgen H, Cetin A.(2009). Interobserver variability of modified Ferriman-Gallwey hirsutism score in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet*. 279(4):473-9.
- Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L.(2012). Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency.*Nutr Res*. 32(3):195-201.
- Artini P, Gi Di Berardino OM, Simi G, Papini F, Ruggiero M, Monteleone P, Cela V.(2010). Best methods for identification and treatment of PCOS. *Minerva Ginecol*. 62(1):33-48.
- Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordallo MA, Breitenbach MM.(2001). Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol*.15(3):170-7.

- Azziz R.(2003). The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 101(5 Pt 1):995-1007.
- Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. (2005).Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(8):4650-8.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. (2006). Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:4237–45.
- Baillargeon JP, Carpentier A.(2007). Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 88(4):886-93. Epub 2007 Jun 7.
- Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE.(2004). Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in lean women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 82:893–902.
- Baillargeon JP. (2005).Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs.* 6(10):1012–22.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D.(2003). Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum. Reprod.* 9(6):505–514.
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D.(1997). Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia.* 40(3):344-7.
- Bergman RN, Finegood DT, Ader M.(1985). Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endoc Rev.* 6(1): 45–86.

- Bland R, Markovic D, Hill CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. (2004). Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89-90(1-5):121-5.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. (1995). Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia.* 38(10):1239-45.
- Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. (1999). Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 160(1):87-95.
- Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. (1999). The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25 dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol.* 162:101-9.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 29(6):726-76.
- Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. (2006). PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 113(10):1210-7.
- Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, Patel A, Conway GS, Jacobs HS, Greaves MW, Dowd PM. (1989). Most women with acne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol.* 121(6):675-80.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. (1980). Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 50(1):113-6.
- Caro JF. (1991). Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab.* 73(4): 691-695.

- Chang w, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R.(2005). Phenotypic spectrum of the polycystic ovary syndrome (PCOS): clinical and biochemical characterization of the major clinical subgroups. *Fertil Steril.* 83(6):1717-23.
- Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. (2002). Cutaneous androgen metabolism: Basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol.* 119(5):992-1007.
- Chereau A (1844). Mémoires pour Servir a l'étude des Maladies des Ovaries. *Masson et Cie, Paris, France.*
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.(2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 79(5):820-5.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. (2003). New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem.* 88(4):695–705.
- Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SS. (1997). Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(5):1421–25.
- Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J.. (2000).Increased risk of NIDDM , arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 15(4): 785-789.
- Ciotta L, Calogero AE, Farina M, De Leo V, La Marca A, Cianci A.(2001). Clinical, endocrine and metabolic effects of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, in PCOS patients with increased insulin response and normal glucose tolerance. *Hum Reprod.* 16(10):2066–72.
- Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A.(2005). Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves

- intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 288(5): 1047-54.
- Cruz PD Jr, Hud JA Jr. (1992). Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol.* 98(6 Suppl):82S-85S.
- De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 237(3): E 2214–2233.
- De Ugarte MC, Bartolucci AA and Azziz R.(2004). Prevalance of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 83(5):1454-1459.
- DeLuca HF.(2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 80(6 Suppl):1689S–1696S.
- Demir B, Pasa S, Demir S, Tumer C, Atay AE, Gul T, Atamer Y. (2011). Hirsutism score and the severity of hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome in the southeastern region of Turkey. *J Int Med Res.* 39(4):1529-35.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. (1999). A survey of polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(11):4006-11.
- Dokras A, Bochner M, Hoolinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH.. (2005). Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 106(1):131-7.
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellungsgaard H, Perren A, Ehses JA. (2008). Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes Care.* 31(Suppl 2):S161-4.

- Dramusic V, Rajan U, Chan P, Ratnam SS, Wong YC. (1997). Adolescent polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 816:194-208.
- Draznin B, Sussman K, Kao M, Lewis D, Sherman N. (1987). The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *J Biol Chem.* 262(30):14358-88.
- Dunaif A, Finegood DT. (1996). Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(3):942-7.
- Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. (1990). Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 70(3):699-704.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 38(9):1165-74.
- Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. (2001). Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281(2):E392-9.
- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. (1995). 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(2):801-10.
- Dunaif A. (1997). Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 18(6): 774-800.
- Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. (1995). Insulin secretory defects in PCOS: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent DM. *J Clin Invest.* 96(1):520-527.
- Ehrmann DA. (2001). Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper

- DL. (eds), *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed) McGraw-Hill, Rittmaster RS. Hirsutism. 297-301.
- Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. (2000). Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when aging. *Hum Reprod.* 15(1):24-8.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).(2000). *JAMA.* 285(19): 2486-97.
- Ferrannini E, Mari A.(1998). How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens.* 16(7):895-906.
- Ferriman D, Gallwey JD.(1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 21:1440-7.
- Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E.(1997). No effect of calcitriol on insulin- mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin Invest.* 27(7):629-33.
- Franks S.(2002). Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 16(2):263-72.
- Fraser S, Kovacs G.(2004). Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 18(5):813–823.
- Gamble DR, Taylor KW.(1969). Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J.* 3(5671):631-3.
- Gammon MD, Thompson WD.(1991). Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 134(8):818-824.
- Garber AJ.(2004). The metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 88(4): 837-46.

- Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. (2000). Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 15(10):2098–2102.
- Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. (1997). Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 47(1):93–9.
- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. (1994). Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 79(4):1158-65.
- Giulletti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. (2007). Monocytes from type 2 diabetic patients have a proinflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 77(1):47-57.
- Hart R, Hickey M, Franks S. (2004). Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 18(5):671–683.
- Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghghi S. (2004). Prevalance of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res.* 62(6):278-282.
- Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS. (2005). The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril.* 84(3):778-80.
- Hatmi ZN, Mahdavi-Mazdeh M, Hashemi-Nazari SS, Hajjghasemi E, Nozari B, Jalilian N, Mahdavi A. (2011). Relationship between the pattern of coronary artery disease risk factors and lipid ratios with five groups of body mass index in 28566 healthy adults. *Acta Med Iran.* 49(11):730-6.
- Heaney RP. (2008). Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3(5):1535-1541.

- Henquin JC. (2000). Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*. 49(11):1751-60.
- Henquin JC. (2009). Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia*. 52(5):739-51.
- Hickey TE, Legro RS, Norman RJ. (2006). Epigenetic modification of the X chromosome influences susceptibility to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(7):2789-91.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts Jr JT, Anderson RR, Blank IH, Parrish JA, Elias P. (1980). Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 210(4466):203–205.
- Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. (1981). Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 211(4482):590–593.
- Holick MF, Richtand NM, McNeill SC, Holick SA, Frommer JE, Henley JW, Potts JT Jr. (1979). Isolation and identification of previtamin D3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochemistry*. 18(6):1003–1008.
- Holick MF. (2003). Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem*. 88(2):296-307.
- Holick MF. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 80(6 Suppl):1678S-88S.
- Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 357(3):266-281.
- Holl RW, Hoffmeister U, Thamm M, Stachow R, Keller KM, L'Allemand D, Widhalm K, Flechtner-Mors M, Wiegand S. (2011). Does obesity lead to a specific lipid disorder? Analysis from the German/Austrian/Swiss APV registry. *Int J Pediatr Obes*. 6 Suppl 1:53-8.

- Homburg R, Lambalk CB. (2004). Polycystic ovary syndrome in adolescence—a therapeutic conundrum. *Hum Reprod.* 19(5):1039-42.
- Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. (1998). Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ.* 317(7154): 329-332.
- Houghton LA, Vieth R. (2006). The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 84(4):694-7.
- Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. (2002). Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(1):144-7.
- Hughesdon PE. (1982). Morphology and morphogenesis of the Stei-Leventhal ovary and of so called hyperthecosis. *Obstet Gynecol Survey.* 37(2):59-77.
- Hutton C, Clark F. (1984). Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J.* 60(699):64-5.
- Hurley WL, Doane RM. (1989). Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *J Dairy Sci.* 72(3):784-804.
- Ibanez L, de Zegher F, Potau N. (1999). Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 84(8):2691-5.
- Ibanez L, Potau N, Carrascosa A. (1998). Insulin resistance, premature adrenarche , and a risk of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Trends Endocrinol Metab.* 9(2): 72-77.
- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. (1998). Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 338(13):867-72.
- Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppälä M, Nguyen TV. (1995). A twin study of

- polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 63(3):478-486.
- Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. (2006). Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol*. 36:52-72.
- Jebraili R, Kaur S, Kanwar AJ, Kataria S, Dash RJ. (1994). Hormone profile & polycystic ovaries in acne vulgaris. *Indian J Med Res*. 100:73-6.
- Judd HL, Rigg LA, Anderson DC, Yen SS. (1976). The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 43(2):347-55.
- Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. (1995). A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92(26):12280-4.
- Kauffman PR, Castracane DV. (2003). Assessing insulin sensitivity. *Contemporary OB/GYN* 48(1):30-48.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. (2000). Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*. 141(4):1317-1324.
- Koivunen RM, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS, Martikainen HK. (2001). Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 16: 46-51.
- Lakhani K, Contantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. (2000). Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clin Sci (Lond)*. 98(6):661-5.
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(8):2694-8.

- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. (1999). 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(1):165-9.
- Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. (2001). Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 111(8):607-13.
- Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępuła K. (2011). Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol.* 62(2): 129-33.
- Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL. (2002). Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(9): 4088-93.
- Li Z, Huang H. (2008). Epigenetic abnormality: a possible mechanism underlying the fetal origin of polycystic ovary syndrome. *Med Hypotheses.* 70 (3):638-42.
- Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 92(1):4-8.
- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. (2002). Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 30:771–777.
- Lucas KJ , Karounos DG , Ellis GJ 3rd , Morris MA , Pisetsky DS , Feinglos MN. (1986). The intravenous insulin tolerance test in type I diabetes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 53(3):331-45.
- Lucas R, Valery P, van der Mei I, Dwyer T, Pender M, Taylor B, Ponsonby AL; The Ausimmune Investigator Group. (2013). Sun Exposure over a Lifetime in Australian Adults from Latitudinally Diverse Regions. *Photochem Photobiol.* Jan 12. doi: 10.1111/php.12044. [Epub ahead of print]

- Maassen JA, Romijn JA, Heine RJ. (2007). Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling as a key protective factor against insulin resistance and β -cell dysfunction: A new concept of the pathogenesis of obesity-associated type 2 diabetes. *Diabetologia*. 50(10):2036-42.
- Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. (2000). Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrine J*. 47(4):383-9.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. (1998). Redefining vitamin D Insufficiency. *Lancet*. 351(9105):805-6.
- Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ. (1971). The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. 3. Uptake of ⁴⁵Ca by isolated islets of Langerhans. *Endocrinology*. 88(1):72-80.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 28(7): 412-419.
- Mathieu C, Badenhoop K. (2005). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 16(6):261-6.
- McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. (1958). The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 18(11): 1202-15.
- McCarty MF, Thomas CA. (2003). PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*. 61(5-6):535-42.
- McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. (1972). Steroid FSH and LH profiles in

- identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 113(8):1072-1078.
- McGoldrick IA. (1981). Stein-Leventhal Syndrome complicated by endometrial carcinoma: a case report. *P N G Med.* 24(3): 195-197.
- McKnight E. (1964). The prevalence of 'hirsutism' in young women. *Lancet.* 1(7330):410-3.
- Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A, Epplen JT, Schatz H. (2000). Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 108(8):518-523.
- Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. (1999). Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 71(4):671-4.
- Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. (1995). Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod.* 10(1):75-81.
- Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. (2001). The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(12):5925-33.
- Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME (2008). Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third national health and nutrition examination survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr.* 76:187–192.
- Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. (1989). Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 68(6):1027–32.
- Nestler JE. (1997). Insulin regulation of human ovarian androgens [review]. *Hum*

Reprod. 1:53-62.

- Nestler JE, Jakubowicz DJ. (1997). Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(12):4075-9.
- Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. (2002). The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 13(6):251-257.
- Nur J, Grewal MS, Guron CJ, Buckshee K. (1987). C-band polymorphism of chromosome No.1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Asia Oceania J Obstet Gyneacol.* 13(1):75-78.
- Nyomba BL, Auwers J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J, Bouillon R, Vantrappen G, De Moor P. (1986). Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia.* 29(1):34-8.
- Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 89(9):4588-93.
- Orwoll E, Riddle M, Prince M. (1994). Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 59(5):1083-7.
- Ovalle F, Azziz R. (2002). Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 77(6):1095-1105.
- Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J, Taylor H. (2012). Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 28(12):965-8.
- Panidis G, Skiadopoulos S, Rousso D, Ioannides D, Panidou E. (1995). Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol.* 132(6):936-41.

- Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. (2003). Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(2):576-80.
- Penna IAA, Canella PRB, Reis RM, Silva de Sá MF, Ferriani RA. (2005). Acarbose in obese patients with polycystic ovarian syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 20(9):2396-401.
- Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. (2011). Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas.* 69(1):27-36.
- Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 29(3):650–656.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(6):2017-29.
- Poretsky L. (1991). On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev.* 12(1):3-13.
- Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Stynadka K, Christakos S. (2001). Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic β -cell line protect against cytokine induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology.* 142(8):3649-55.
- Rachez C, Freedman LP. (2000). Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions. *Gene.* 246(1-2):9-21.
- Rachoń D. (2012). Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 120(4):205-9.
- Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. (2009). The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 48(2):142-7.

- Randall VA. (1994). Androgens and human hair growth. *Clin Endocrinol.* 40:439-57.
- Rogério AL, Enrico C. (2000). The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 132(12):989-93.
- Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AF. (1990). Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 53(5):785-91.
- Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. (2000). Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 13:1285-9.
- Salehi M, Vera-Bravo R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. (2004). Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism.* 53(3):358-71.
- Sanchez LA, Perez M, Azziz R. (2002). Laser hair reduction in the hirsute patient: A critical assessment. *Human Reprod Update.* 8(2):169-81.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. (2005). Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension.* 45(5): 828-33.
- Schmidt J, Dahlgren E, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K. (2012). Body composition, bone mineral density and fractures in late postmenopausal women with polycystic ovary syndrome - a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 77(2):207-14.
- Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. (2010). The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 33(4):234-8.
- Speroff L, Fritz MA. (2005). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility:* Lippincott Williams & Wilkins. Seventh Edition.

- Speroff L, Glass RH, Kase NG. (2001). *Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility*. Williams &Wilkins, Baltimore. First Edition.
- Stein I, Leventhal M. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 29:181.
- Stein IF Sr. (1964). Duration of infertility following ovarian wedge resection—Stein-Leventhal Syndrome. *West J Surg Obstet Gynecol*. 72:237-42.
- Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis JA, Hempel JM. (1968). Cytogenetic evaluation of 41 patents with Stein Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol*. 32(6):794-801.
- Sutton AL, MacDonald PN. (2003). Vitamin D. More than a bone-a-fide hormone. *Mol Endocrinol*. 17(5):777–791.
- Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. (1981). Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 9(5):219-22.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. (2002). Vitamin D insufficiency among free living healthy young adults. *Am J Med*. 112(8):659-62.
- Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. (2004). Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(11):5592-6.
- Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. (2006). Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine*. 30(1): 45-53.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. (2004). *Fertil Steril*. 81(1):19–25.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group.

- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). (2004). *Hum Reprod.* 19(1):41-7.
- Thiboutot D. (2004). Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* 22(5):419-28.
- Timpatapong P, Rojanasakul A. (1997). Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol.* 24(4):223-9.
- Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, Maral I, Yildirim M, Dörtlemez O, Daya S. (1999). Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 14(8):1949-52.
- To WW, Wong MW. (2012). A comparison of bone mineral density in normal weight and obese adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 25(4):248-53.
- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. (2012). Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 95(6):1357-64.
- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway SG. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 60(1):1-17.
- Türk S, Yeksan M, Tamer N, Gürbilek M, Erdoğan Y, Erkul I. (1992). Effect of 1,25(OH)2D3 treatment on glucose intolerance in uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 7(12):1207-12.
- UKPDS. (1988). UK Prospective Diabetes Study. IV. Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients: male preponderance and obesity at different ages. Multi-center study. *Diabet Med.* 5(2):154-9.
- Uno H. (1986). Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol.* 4:131-41.

- Vidal-Puig A, Moller D. (1997). Androgen excess disorders in women. Ed: Aziz R, Nestler JE, Dewailly D. Philadelphia, *Lippincott Reaven*. 227–236.
- Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Besozzi M, Di Blasio AM. (2006). Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol*. 36(3):415-424.
- Wher E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. (2011). Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 164(5):741-9.
- Witchel SF. (2006). Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 254-5:146-53.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 72:690–693.
- Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. (2002). The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 147(6):717-25.
- Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. (2001). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol*. 145(2):181-6.
- Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. (2004). Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(11):5558-62.
- Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. (2005). Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 20 (9):2414-20.

Yüksel O, Dökmetaş HS, Topcu S, Erselcan T, Sencan M. (2001). Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Bone Miner Metab.* 19(4):257-62.

Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. (1995). Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(23):10619-23.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Betül Yazıcı

Doğum yeri/ tarihi: Konya/27.06.1984

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Merkez Kampüsü Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği /(0506) 309 29 99

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Sabiha Hanım İlköğretim Okulu

Hendek Atike Hanım Anadolu Lisesi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2002-2008)

III- Meslek deneyimi

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Görevlisi (2009-)