

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FABP1 PROTEİNİNİ KODLAYAN GENİN SINGLE NÜKLEOTİD
POLİMORFİZMLERİNDEN rs2197076' NİN POLİKİSTİK OVER
SENDROMUYLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.ARZU GÜLER KARAKUZ

BOLU, 2016

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FABP1 PROTEİNİNİ KODLAYAN GENİN SINGLE NÜKLEOTİD
POLİMORFİZMLERİNDEN rs2197076' NİN POLİKİSTİK OVER
SENDROMUYLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.ARZU GÜLER KARAKUZ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MEHMET ATA TOPÇUOĞLU

BOLU, 2016

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bana çok değerli katkılarda bulunan hocalarım Prof.Dr. Mehmet Ata TOPÇUOĞLU, Doç.Dr. Tülay ÖZLÜ ve Yrd.Doç.Dr. Ayhan EKİCİ'ye,

Tezimin ortaya çıkmasında yardımcı olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Selma DÜZENLİ ve Uzman Ali Osman ARSLAN'a

Tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugüne kadar ki zorlu eğitim süresince bana destek olan değerli anne ve babama, hep yanımda olan eşime, kardeşime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

DR.ARZU GÜLER KARAKUZ

BOLU, 2016

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1.	Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2.	Tanı Kriterler	4
2.1.3.	Epidemiyoloji	7
2.1.3.1.	Prevelans	7
2.1.3.2.	Familyal Görüş	7
2.1.4.	Klinik Tanımlamalar	8
2.1.4.1.	Hirsutizm	8
2.1.4.2.	Menstürel Düzensizlik	9
2.1.4.3.	Ovaryan Morfoloji	9
2.1.4.4.	Obezite	9
2.1.4.5.	Akne ve Akantoziz Nigrikans	10
2.1.5.	Patofizyoloji	10
2.1.5.1.	Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon	10
2.1.5.2.	Abartılmış Adrenarj	12
2.1.5.3.	İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi	13
2.1.5.4.	Steroidogenez Değişiklikleri	14
2.1.5.5.	Obezite	15
2.1.5.6.	Genetik Faktörler	15
2.1.5.7.	İntraovaryan Faktörler	17
2.1.6.	Uzun Dönem Sonuçlar	18
2.1.6.1.	Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus	18
2.1.6.2.	Dislipidemi	19
2.1.6.3.	Kardiovasküler Hastalık	19
2.1.6.4.	Hipertansiyon	19
2.1.6.5.	Kanser	20

2.1.7.	Ayırıcı Tanı	20
2.1.7.1.	Ovaryan Hipertekozis	20
2.1.7.2.	Konjenital Adrenal Hiperplazi	21
2.1.7.3.	Cushing Sendromu	21
2.1.7.4.	Androjen Üreten Tümörler	22
2.1.8.	Değerlendirme	23
2.1.8.1.	Laboratuvar Değerlendirme	23
2.1.8.2.	Görüntüleme Yöntemleri	29
2.1.9.	Tedavi	29
2.1.9.1.	Hiperandrojenizm Tedavisi	29
2.1.9.2.	Menstürel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi	30
2.1.9.3.	İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar	30
2.1.9.4.	Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi	31
2.2.	FABP	31
2.2.1.	FABP Ailesi	33
2.2.2.	FABP'ların Terapötik Olarak Hedeflenmesi	36
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1.	Çalışma ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi	38
3.2.	Polimorfizm Aşamaları ve Kullanılan Kimyasallar	40
3.3.	DNA İzolasyonu ve FABP1 rs2197076 Gen Polimorfizminin	
	PT PCR Çalışma Protokolü	41
3.4.	Sonuçların Değerlendirilmesi	43
3.5.	İstatistiksel Analiz	44
4.	BULGULAR	45
4.1.	Laboratuvar Bulguları	45
4.2.	FABP1 rs2197076 Polimorfizmi Genotip ve Allel Dağılımı	47
5.	TARTIŞMA	49
6.	SONUÇ	52
7.	KAYNAKLAR	53

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.2. AES Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.3. PKOS ile Ayırıcı Tanı Yapılması Gereken Klinik Durumlar	22
Tablo 2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri	25
Tablo 2.5. PKOS'ta Görülen Hormon Değişiklikleri	25
Tablo 2.6. ACOG 2009 PKOS Klinik Rehber Değerlendirme Önerileri	27
Tablo 2.7. PKOS'lu Hastaların Yaşa Göre Klinik Bulguları	28
Tablo 4.1. Olguların Fiziksel Özellikleri	45
Tablo 4.2. Olguların Menstrüel Siklus Düzenleri	46
Tablo 4.3. Olguların Hirsutizm, Sigara Öyküsü ve Polikistik USG Sonuçları	46
Tablo 4.4. Olguların Kan Şekeri Sonuçları	46
Tablo 4.5. Olguların Lipid Profili	46
Tablo 4.6. Olguların Hormon Profili	47
Tablo 4.7. Çalışma Gruplarına Ait FABP1 Genotip ve Allel Dağılımı	47

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Ferriman- Gallwey Skorlama Sistemi	8
Şekil 2.2. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojik Konsepti	11
Şekil 2.3. PCOS Gelişiminde Egzajere Adrenarji	12
Şekil 2.4. İnsülin İntoleransı ve Hiperinsülinemisinin PKOS'taki Rolü	13
Şekil 2.5. PKOS Patogenezinde İnsülin Direncinin Rolü	26
Şekil 2.6. Hücrelerde Yağ Asidi Trafikçi	32



GRAFİKLER

Grafik 3.1. GG Genotipi (Homozigot Mutant)	43
Grafik 3.2. AG Genotipi (Heterozigot Mutant)	44
Grafik 3.3. AA Genotipi (Homozigot Yabancıl)	44
Grafik 4.1. FABP1 rs2197076 Polimorfizmi için PKOS ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımı	48
Grafik 4.2. FABP1 rs2197076 Polimorfizmi için PKOS ve Kontrol Gruplarında Allel Dağılımı	48



KISALTMALAR

A-FABP	: Adiposit- Fatty Acid Binding Protein
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
A	: Androstenodion
AMH	:Anti-Müllerian Hoemon
BMI	: Body Mass Index - Vücut kütle indeksi
cAMP	: Döngüsel adenozin monofosfat
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sulfat
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dNTP	: Deoksiribonükleozid trifosfat
E2	: Östradiol
E1	: Östron
FABP	: Fatty Acid Binding Protein
F/G	: Ferimann Gallwey Skoru
FGS	:Ferriman Gallwey Skorlama
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
GH	: Büyüme hormonu
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HDL	: High Density Lipoprotein - Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein - Düşük dansiteli lipoprotein
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
OKS	:Oral Kontraseptif

LH	: Luteinleştirici Hormon
MI	: Myokard infarktüsü
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SNP	: Single Nükleotid Polimorfizm
T	: Testosteron
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein - Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHR	: Waist-hip ratio - Bel/ kalça oranı

ÖZET

Dr.Arzu GÜLER KARAKUZ. FABP1 Geninin Single Nükleotid Polimorfizmlerinden rs2197076'nın Polikistik Over Sendromuyla İlişkisinin Araştırılması. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2016

Polikistik Over Sendromu (PKOS) kadınlarda üreme çağında en sık görülen endokrinopati olup tüm kadınların yaklaşık % 5- 10 kadarını etkilemektedir. Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, infertilite, hirsutizm, artmış insülin rezistansı, Tip 2 DM, kardiovasküler hastalık, endometrium ve over kanseriyle ilişkilidir. Biz bu çalışmamızda FABP1 proteinini kodlayan genin single nükleotid polimorfizmlerinden rs2197076' nın polikistik over sendromuyla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Prospektif vaka kontrol çalışması ile premenapozal 75 polikistik over sendromlu Türk kadını ve 76 sağlıklı kontrol grubunda FABP1 geninin sıklığı araştırıldı. Alınan kan örneklerinden DNA izole edildi ve genotikler RT-PCR yöntemiyle tanımlandı.

Çalışmamızda FABP1 geninde genotip ve allel yönünden PKOS' lu hastalarda anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Polimorfizm, FABP1

ABSTRACT

PCOS is the most common endocrinopathy, affecting 5-10% women in reproductive age. Hyperandrogenism is associated with chronic anovulation, infertility, hirsutism, increased insulin resistance, type 2 DM, cardiovascular diseases, endometrium and over cancer. To investigate the association of genetic polymorphism rs2197076 of the gene encoding for FABP1 protein with occurrence of the polycystic ovary syndrome (PCOS).

In a prospective case control study, we analyzed polymorphism of the FABP1 gene in a series of 75 premenopausal Turkish women with PCOS and 76 healthy controls. DNA was isolated from the blood sample and genotypes were defined with RT-PCR assay.

In our study there were no significant difference between study and control groups for FABP1 genes and alleles.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, polymorphism, FABP1

1.GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PCOS) ilk kez Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite ve hirsutizm üçgeni olarak tanımlanmıştır. Ovaryan hiperandrojenizm olarak da adlandırılan bu sendromun yaygınlığı, farklı tanı kriterlerine göre değişmekle beraber, genel olarak doğurganlık çağında % 5-10 civarında izlenmektedir(1).

Polikistik over sendromu reproduktif yaş grubundaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite polikistik over sendromunun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (2).

PKOS' un, primer ovaryan fonksiyonel bozukluk olduğu kabul edilmiş ve bu hastalık tablosunu oluşturan neden veya nedenler konusunda, birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Bu teoriler: hipotalamus – hipofiz – over aksının normal ilişki ve işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerinde değişiklik ve bozukluklar ve insülin direnci şeklinde sıralanabilir.

PKOS' lu hastalarda görülen kronik karşılanmamış östrojen etkisi nedeniyle kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini artırabilecek özelliklerdir (3). Anovulasyon, endometriumun östrojenin mitojenik etkilerine maruz kalmasına ve progesteronla karşılanamayan bu etkinin sürekli olmasına neden olur, sonuçta atipili veya atipisiz endometrial hiperplazi ve kanser sıklığı artar (4).

PKOS; santral obezite, yüksek kan basıncı, serum trigliserid (TG) düzeylerinde yükselme, bozulmuş glukoz toleransı ve sonraki dönemde tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişme riski gibi metabolik sendrom komponentleri ile de ilişkilidir (5).

Aynı aile bireylerinde PKOS prevelansının yüksek olması genetik nedenleri de düşündürmektedir; ama sayılan bu nedenlerin PKOS oluşumuna nasıl yol açtığı henüz net olarak bilinmemektedir.

İnsan genom projesinin tamamlanması ve insan gen haritasının çıkarılmasıyla PKOS ile ilişkili olabilecek çok sayıda gen bölgesiyle ilgili çalışmalar yapılmış olup bu çalışmaların bir kısmı anlamlı bulunmuştur.

FABP' ler hücrelerde lipid cevabını düzenler, metabolik ve enflamatuvar yolaklarla ilişkilidir. Hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar. FABP proteinleri obezite ve insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda FABP proteini eksik olan farelerde, genetik veya diyetle bağlı obezite durumunda, insülin direnci ve hiperinsülinemide azalma görülür. A-FABP inhibisyonunun insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik etkileri gösterilmiştir. Başka bir çalışmada serumdaki A-FABP seviyelerinin PKOS hastalarında metabolik sendrom ve kardiyovasküler olayları öngörme açısından anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

FABP proteininin şu zamana kadar kolorektal kanserler, dislipidemiler, yağlı karaciğer, MI, akut intestinal iskemi, akut böbrek hasatlığı, neonatal hipoksik iskemik beyin hasarı, koroner arter hastalığı ile ilişkileri ortaya konmaya çalışılmıştır.

Yaptığımız literatür tarmasında FABP1 proteinin kodlayan genin single nükleotid polimorfizmlerinden rs2197076 ile PKOS ilişkisini araştıran tek bir çalışmaya ulaşılmış olup, Çin' de yapılan bu çalışmada 221 PKOS' lu hasta grubu ile 198 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuçta istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir. Yaptığımız çalışmada Türk toplumunda FABP1' ın PKOS ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu (PKOS), hipotalamik-hipofizer-overyan-adrenal dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan kronik seyreden kompleks bir hastalıktır (6). Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, infertilite, hirsutizm, artmış insülin rezistansı, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, endometrium ve over kanseri ile ilişkilidir.

PKOS, ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize semptomlar kompleksi olarak tanımlanmıştır (7, 8). 1958’ de McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk biyokimyasal bozukluk olarak PKOS’ lu kadınlarda artmış üriner LH (Lüteinizan Hormon) seviyelerini ortaya koymuştur (9). 1970 ve 1980’ lerde yükselmis LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980’ lerde LH ve FSH (Folikül Stimulan Hormon) oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya kondu (10).

Periferik aromatisasyon nedeniyle, Östron (E1)/ Östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığına dikkat çekildi (11). Son olarak bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmistir (12). Ultrasonografideki gelişmelerle birlikte over morfolojisindeki değisiklikler tanıda kullanılmaya başlamıştır (13). Bugün ise PKOS’ un insülin direnci, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla birlikteliği ve bunların insan sağlığına uzun dönem etkileri üzerinde durulmaktadır (14).

2.1.2. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu geniş bir spektruma yayılmış hastalık olup tanısı koyulurken spesifik bazı kriter üzerinde ısrar edilmesi bu hastaların gerçekte üyesi oldukları geniş spektrumdan ayrılarak, bu spektrumun izole bir parçası halinde yorumlanmasına neden olmaktadır (15).

Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle genel kabul görmüştür. Tanı kriterleri konusunda yoğun tartışmaların olmasının sebebi, semptomların ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılmasıdır. Tanı kriterlerinin net tanımlanmış olması bilimsel çalışmalarda bilginin paylaşılabilmesi açısından önemli olduğu kadar klinikte de önemlidir. Kişiye PKOS tanısı koymak infertilite, disfonksiyonel uterin kanama, endometrium kanseri, obezite, Tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, ve muhtemelen kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını söylemek anlamına gelir (15).

Birçok araştırmacı; kılınma artışı, düzensiz menstrüel siklus, obezite ile başvuran, ultrasonografi (USG)' de PKO (polikistik over) görünümü olan kadınlara klinik olarak PKOS tanısı konulması konusunda hemfikirdir (16).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) 1990 yılındaki PKOS konferansında, PKOS tanısı için spesifik kriterler kabul edilmiştir. NIH' nın PKOS tanısı için belirlediği kriterler önem sırasına göre (a) hiperandrojenizm, (b) kronik anovulasyon, (c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması, olarak sıralanmaktadır (17). Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir.

NIH kriterlerine göre üç fenotipten bahsedilir: (a) hirsutizm, hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon, (b) hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon (c) hirsutizm ve oligo-ovulasyon. NIH tanımlamasında ultrasonun yeri yoktur; çünkü o yıllarda ultrasonografi Kuzey Amerika' da yaygın kullanım alanına sahip değildi (18). NIH kriterlerinde, her bir kriter, yeterince açık bir şekilde tanımlanmamıştır; ancak bu kriterleri temel alan büyük çalışmalar sayesinde hastalığın gerçek prevalansı (19), insülin direnci (20) ile ilişkisi ve bu kadınlarda sonraki dönemlerde Tip 2 DM (21) gelişme riski olduğu gibi bilgiler elde edilebilmiştir. Yapılan uluslararası kongrelerde, PKOS' un daha farklı klinik görünümlerle ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (16,22).

2003 yılında Rotterdam’ da, The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ASRM/ESHRE), PKOS tanımını yeniden düzenlemiş ve genişletmiştir. Rotterdam’da alınan kararlara göre; PKOS’un primer olarak, overin disfonksiyonu olduğu ve hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinin bu sendromun kardinal özelliklerini oluşturduğu kabul edilmiştir. Bu toplantıda PKOS, primer olarak overin disfonksiyonu nedeniyle oluşan, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler: Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri ve ultrasonografide en azından bir overde polikistik over görünümü olması olarak belirtilmektedir (16,22,23). İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS’ un Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtilmiştir (22).

2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile (a) ovulasyon bozukluğu olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olan (b) ovulatuvar bozukluğu olup, polikistik overler ile birlikte klinik ve/ veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmayan gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıkmıştır. Klinik spektrumun genişlemesi sonucunda yapılan çalışmalar, klinik pratikte ve uzun dönem hasta takibinde farklı yaklaşımları da beraberinde getirmiştir ve bu durum bazı klinisyenler tarafından, özellikle hasta popülasyonundaki heterojenite nedeniyle dezavantajlı bulunmuştur.

2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru bir şekilde yapılmasının gerektiği düşünülmüş ve 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) kriterleri yayımlanmıştır (24). AES, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayımlamış olduğu bütün çalışmalarını derleyerek PKOS’ un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, PKOS’ un primer olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmış ve 1990 yılı NIH fenotiplerine ek olarak ovulasyon disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizmi olan bir fenotip daha eklenmiştir. Bu hafif PKOS olarak adlandırılmıştır. Çünkü bu olgularda, tam PKOS karakterli olgulara göre uzun dönem reproduktif ve metabolik etkilerinin olmayabileceği vurgulanmıştır.

Tablo 2.1 Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri (22)

1990 NIH Kriterleri (Tanı için iki kriter de gerekli.) 1. Kronik Anovülasyon 2. Klinik ve/ veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulgularının varlığı ve diğer etyolojik faktörlerin ekarte edilmesi.
Yeniden Düzenlenmiş 2003 Rotterdam Kriterleri (Tanı için üç kriterden en az iki tanesi gerekli) 1. Oligo veya anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulgularının varlığı 3. Polikistik overlerin gösterilmesi (en az tek taraşı 2-9 mm’lik 12 adet follikül varlığı veya en az 10 cm ³ ’ lük over hacmi esas alınmıştır.) ve diğer etyolojik faktörlerin ekarte edilmesi (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu)

Tablo 2.2 AES Tanı kriterleri (24)

PKOS 2006 AES Tanı Kriterleri 1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm 2. Over disfonksiyonu: Oligo- anovulasyon ve /veya polikistik overler 3. Diğer androjen aşırılığı veya benzeri hastalıkların ekarte edilmesi * *21 hidroksilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi,androjen salgılayan tümörler, androjenik/anabolik ilaçların kullanımı veya suistmali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi nedenleri ekarte edilmelidir.
--

Adolesanlar için ise ayrı tanı kriterleri yoktur. Adolesanlarda PKOS’ un bulgu ve semptomları ile normal pubertal özelliklerin üst üste gelmesi nedeniyle özellikle tanısız problemler yaşarlar. Bir grup adolesanda PKOS tanısı koymak için Rotterdam kriterlerini uygulamayı ancak her üç kriterinde bulunmasını önermişlerdir (25).

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.3.1. Prevelans

Polikistik over sendromu; anovulasyon, amenore, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi birçok klinik bulgusu olan, üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 6-10' unu etkileyen multisistem metabolik - reproduktif bir bozukluktur. Reprodüktif çağda görülen en sık endokrinopatidir (27). PKOS' un tahmini sıklığı çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmesine göre değişebilir. En son yapılan en büyük toplum tabanlı çalışmada PKOS prevelansı % 8,7 $\pm$ 2 ile diğer verilerden biraz daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ilk kez Rotterdam ve AES kriterlerine göre prevelanslar çalışılmış ve sırasıyla % 11,9 $\pm$ 2,4 ve % 10,2 $\pm$ 2,2 olarak belirlenmiştir (28). Bu veriler dikkate alındığında NIH kriterlerine göre PKOS prevelansı % 6,5- % 8,7 arasında değişmektedir (28).

Klinik bulgular veya hiperandrojenizmin klinik yada biyokimyasal bulguları olmadan yalnızca ultrasonda (USG) PKO görünümünün olması teşhis için yeterli değildir. Bu şekilde tanı konulmaya çalışıldığında prevelans oldukça yüksek çıkacaktır. Çünkü üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda bu oran % 17-23 oranında bildirilmiştir. USG'de PKO görünümü androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı % 75' tir (19). Düzenli adet gören kadınların ise % 25'inde ultrasonografik olarak PKO saptanabilmektedir (18).

2.1.3.2. Familyal Görüş

Birçok çalışmada kız kardeş ve annesi PKOS olan kadınlarda bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının kız kardeş ve annesinde PKOS olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 29 PKOS' lu, 10 PKOS olmayan kadının ailelerinin incelendiği bir çalışmada; PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin % 66' sında, annelerinin % 52' sinde sendromun olduğu ve prevelansın PKOS olmayan kadınların ailelerindeki prevelanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (29). Benzer sonuçlar başka çalışmalarla da gösterilmiştir. PKOS' lu hastaların erkek kardeş ve babalarının serum DHEAS düzeylerinin kontrol grubundaki kadınların erkek kardeş ve babalarınınkinden yüksek olduğu da gösterilmiştir.

Özet olarak bu sonuçlar PKOS' lu kadınların birinci derece akrabalarında PKOS açısından belirgin bir risk artışının olduğunu ve bu hastalığın genetik temellerinin de olduğunu göstermektedir.

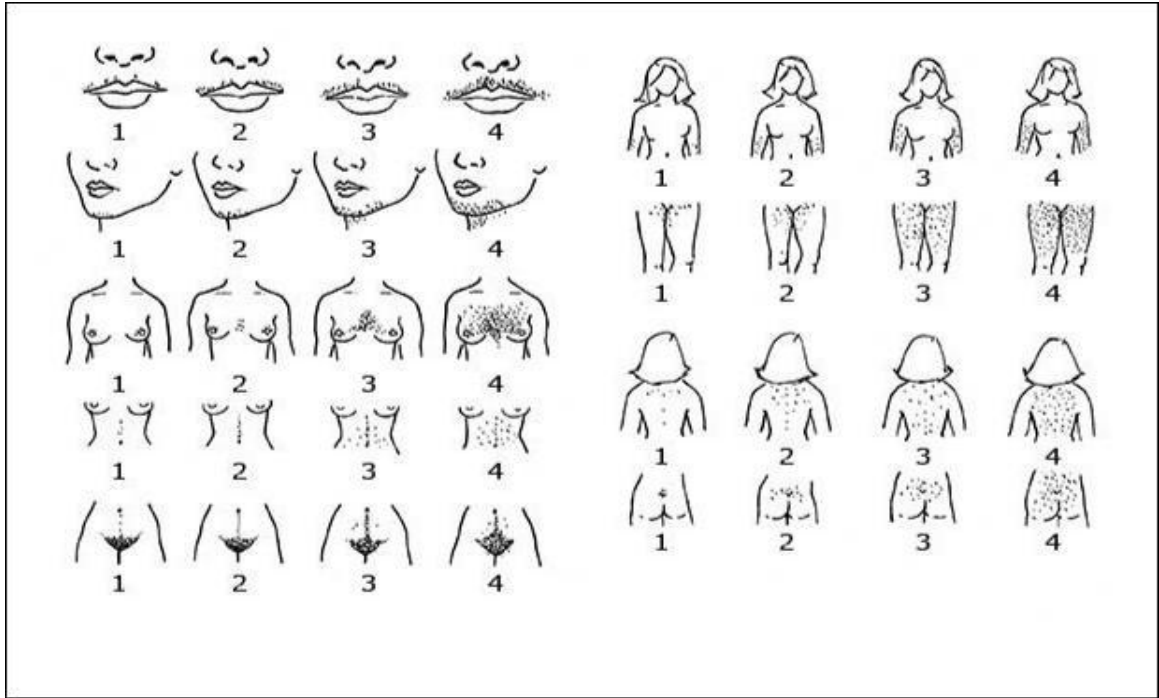
2.1.4. Klinik Tanımlamalar

2.1.4.1. Hirsutizm

Polikistik over sendromunun en belirgin ve görsel klinik bulgusu hafiften ciddi dereceye kadar değişen düzeylerdeki hirsutizmdir. Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Genellikle yüz bölgesinde üst dudaklar ve çenede, boyna uzanan tarzda, sırtın alt bölgesinde ve uyluk iç yanda tüylenme artışı söz konusudur. Bu tüylenme paterni pubik kılların umbilikal bölgeye doğru otta hatta uzanması şeklinde de kendini gösterebilir. Daha ciddi vakalarda ise göğüs bölgesinde kıllanma görülebilir. Seksüel kıllanma bölgesi olmadığı halde bazı vakalarda ekstremiteler ve karın bölgesinde de kıllanma artışı görülebilir. Hirsutizm PKOS' lu hastaların yaklaşık % 70' inde görülür.

Hirsutizmin belirlenebilmesi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallwey Skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır.

Şekil 2.1 Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi



1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması (mFGS) şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Bu 9 bölgedeki toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edilir. Hirsutizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (30).

2.1.4.2. Menstrüel Düzensizlik

PKOS'ta menstrüel bozukluk uzun aralıklarla adet kanaması olması ya da adet kanamasının olmaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Oligomenore, menarştan itibaren yılda 6'dan az adet görme; amenore ise, 3 ay ya da daha fazla süre menstruasyon kanamasının olmamasıdır (31). Yaklaşık % 20 oranda amenore görülürken, % 5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca PKOS' lu hastaların bazılarında geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (32).

2.1.4.3. Ovaryan Morfoloji

1986' da 10 ya da daha fazla, çapları 2–10 mm arasında, periferik yerleşimli antral foliküllerle birlikte % 25 ve üzerinde merkezi stroma artışı olan overler, “Polikistik Over” olarak tanımlanmaktaydı. 2004' te ise tanım “Her bir overde 12” den daha fazla folikül izlenmesi ya da over volümünün 10 mL üzerinde olması’ şeklinde modifiye edildi (22). Transforme edici büyüme faktörü beta süper ailesinin bir üyesi olan Anti-Mülleryan Hormon (AMH), küçük antral ve preantral foliküllerdeki granuloza hücreleri tarafından üretilir ve folikül gelişmesini önleyici yönde hareket eder (33,34). PKOS' lu hastalarda AMH ekspresyonu normal kadınlara göre azalmıştır (35). Paradoksal olarak PKOS'lu hastalarda serum düzeyleri normal kadınlara göre yaklaşık iki, üç kat yüksektir. Bu da muhtemelen PKOS' taki artmış preantral folikül sayısına bağlı olan fazla üretimden kaynaklanmaktadır (36).

Fazla miktarda antral folikül gelişiminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamasına rağmen normal foliküler büyümenin antral evreye kadar olduğu ve midantral evrede arrest olduğu düşünülmektedir (37).

2.1.4.4. Obezite

İlk çalışmalarda PKOS' lu kadınların yaklaşık % 50 kadarının obez olduğu saptanmıştır (38).

PKOS' lu obezlerde belirgin visceral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle, kontrol obezlere göre bel-kalça oranı (BKO) daha yüksek bulunmuştur (39). Kilo artışı ve santral yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diyabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östrodiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (40,41).

Polikistik over sendromlu hastalarda obezitenin üç mekanizma üzerinden etki ederek ovulasyonu engellediği tahmin edilmektedir.

1. Androjenlerin periferde östrojenlere aromatzasyonunun artması ve bu yüzden overdeki lokal androjen seviyelerinin düşmesi.
2. Seks hormon bağlayan globulin seviyelerinin düşmesi ve bunun da serbest östrodiol ve testosteron seviyelerini artırması.
3. İnsülin direnci nedeniyle ortaya çıkan hiperinsülinemi nedeniyle overdeki stromal androjen yapımının artması (3).

2.1.4.5. Akne ve Akantozis Nigrikans

Hiperandrojenemik kadınların % 5–50'sinde görülen Akantozis Nigrikans hiperinsülineminin şiddeti ile doğru orantılı olarak ortaya çıkmaktadır (42-44). Ense, parmak araları, deri kıvrımları, diz ve dirsek gibi basıya maruz kalan bölgelerde simetrik, koyu, ipeksi plaklar şeklinde görülür (45).

Hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve akantozis nigrikans birlikteliğine HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır. (46). İnsülin direnci daha çok obez PKOS' lulara tespit edilir. Bu hastalarda, 40' lı yaşlarında % 20-40 oranında tip-1 diabet gelişmektedir (15).

2.1.5 Patofizyoloji

2.1.5.1. Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

PKOS'lu kadınlarda LH' nin frekans ve amplitüdünde, 24 saat ortalama serum konsantrasyonlarında ve Gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıtında artış söz konusudur (47-49). Kronik östrojen üretiminin, pozitif feedback mekanizmasıyla gonadotrop hücrelere direk etki ederek GnRH sensitivitesini güçlendirip indirek etki ile GnRH frekansını arttırarak LH artışına yol açabileceği de düşünülmektedir (50,51).

Kil 2.2. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojik Konsepti.

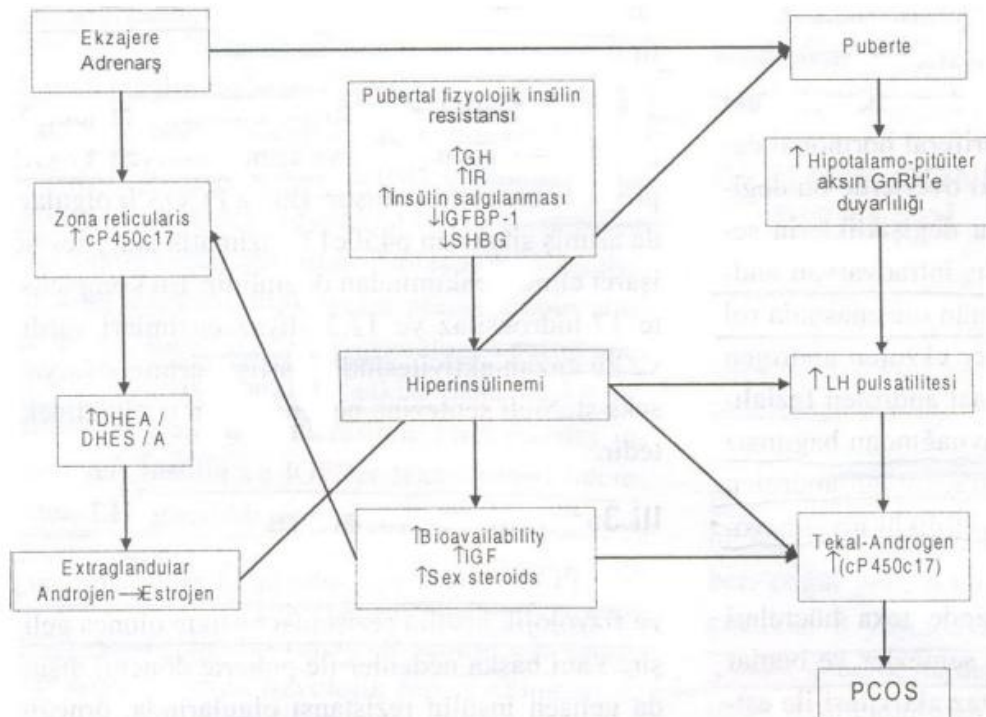


2.1.5.2. Abartılmış Adrenarş

PKOS' lu kadınların serum Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri ise normal kadınlar ile benzerdir. Ancak yaklaşık % 50 kadarında adrenal bezin aşırı androjen üretimine işaret eden, artmış serum DHEAS ve 11 beta hidroksiandrostenedion seviyeleri izlenir (57-59). Bunun yanında serum DHEA ve kortizol düzeyleri de farklı değildir. Bu bulgular adrenal hiperandrojeneminin artmış ACTH duyarlılığı ya da ACTH dışı bir mekanizma ile uyarıldığını desteklemektedir.

İnsülin düzeyi normal olanlara göre hiperinsülinemik PKOS' lu kadınlarda yapılan bir çalışmada ACTH uyarımlı serum 17 hidroksiprogesteron ve Androstenedion düzeyleri belirgin olarak yüksek olarak bulunmuştur (60). İnsulin tek başına veya LH ile sinerjistik etki göstererek overde androjen yapımını arttırabilir (61). Bu etki stAR ve CYP-17 genlerinin etkinliğinin artması ile gerçekleşmektedir (62). İnsülin diğer taraftan Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) ve İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Globulin-1 (IGFBP-1) gibi bağlayıcı proteinlerin yapımını azaltmakta, overde bulunan IGF-1 reseptörlerinin etkinliğini arttırmaktadır (63). Bu etkiler de dolaşımdaki serbest testosteron ve IGF-1 düzeylerini arttırmaktadır.

Şekil 2.3. PCOS gelişiminde egzajere adrenarj. DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteronsülfat, A: Androstenodion, IGF: İnsülin like growth factor (64).

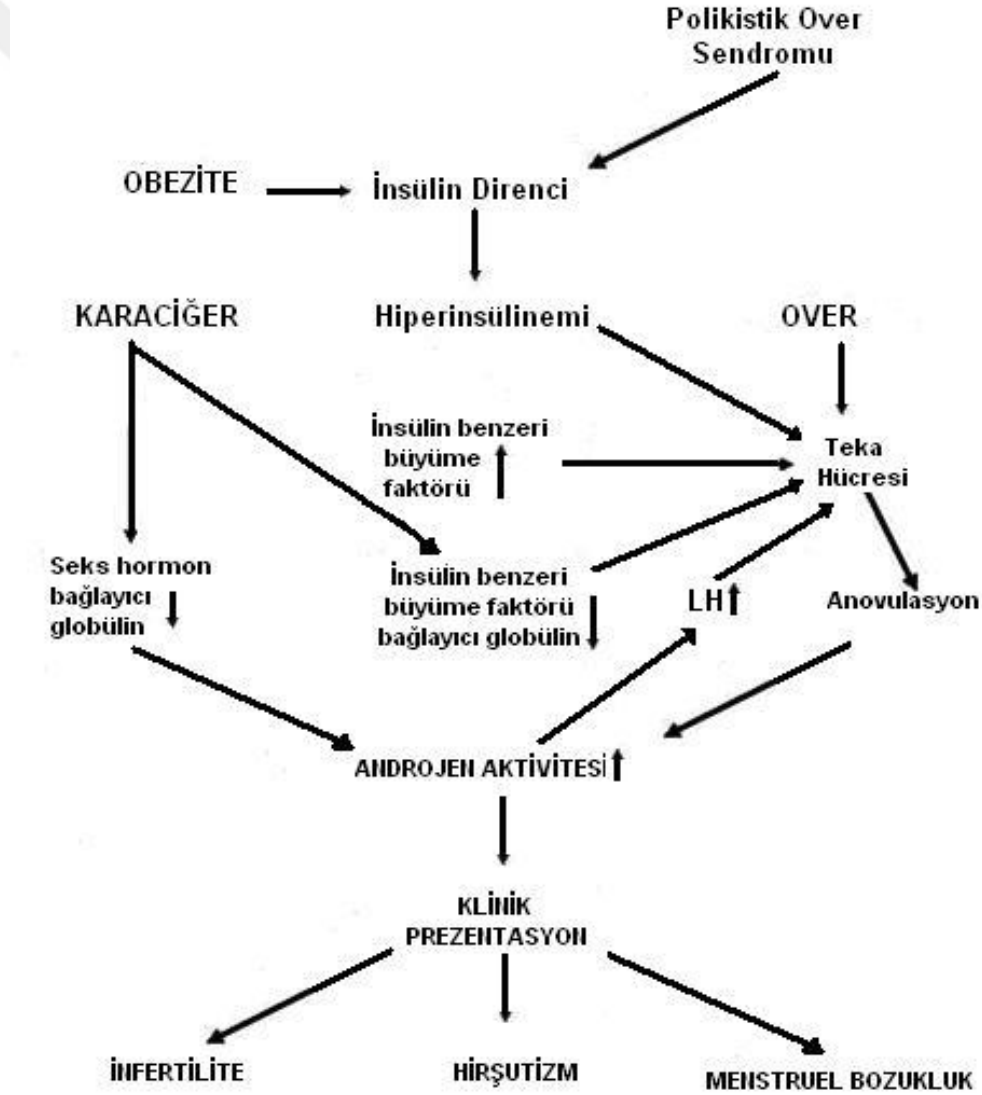


Bir çalışmada PKOS' lu kadınlarda İnsülin infüzyonu esnasında ACTH uygulaması, serum fizyolojik infüzyonu esnasında ACTH uygulamasına göre belirgin olarak yüksek miktarda 17 hidroksiprogesteron ve 17 hidroksipregnenolon yanıtına neden olduğu belirlenmiştir (65). İnsülinin bu aktivitesinin C 17, 20 Liyaz aktivitesini azaltıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.1.5.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali olarak tanımlanmıştır.

Şekil 2.4. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS' taki rolü



PKOS' lu hastalarda artmış insülin direnci ve hiperinsülinemi söz konusudur. Prevelansı ise % 20–40 arasında değişmektedir (40). Artmış insülin direnci sadece artmış DM riski ile ilişkili olmayıp aynı zamanda da artmış lipid anormallikleri başta olmak üzere kötü klinik sonuçlarla da ilişkilidir. İnsülin düzenleyici ilaç kullanımının insülin duyarlılığını arttırdığı, androjen seviyelerini azalttığı, hatta bazı olgularda ovülasyonu yeniden sağladığı gösterilmiş (66-68).

İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef doku direnci, karaciğerdeki klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır. PKOS' taki insülin direncinin fizyopatolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. İnsülin reseptör sayısında ya da afinitesinde azalma görülmemektedir (69,70).

2.1.5.4. Steroidogenez Değişiklikleri

Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS' lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış Androstenedion ve 17 (OH) progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH' nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (71). Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (72). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH' de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. En son yapılan çalışmalar insülinin, androjen üretimini arttırıcı etkisini inositoglikan ile ilişkili alternatif bir yol üzerinden arttırabileceğini göstermiştir. PKOS' lu hastaların % 20-50' sinde artmış DHEA-S ve 11_(OH) Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (73). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlardakine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH' a yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS' ta DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (74). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir. (75).

2.1.5.5. Obezite

Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS' daki obezite Bel/ Kalça oranı (WHR) arttığı android tipte obezitedir. Bu tip obezitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur (24, 76). Ayrıca android tipte obezite varlığında kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden olan HT, olumsuz lipid profillerinin varlığında söz konusu olmaktadır. Zayıf PKOS' lulara serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (77).

2.1.5.6. Genetik faktörler

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkilesimi ile ortaya çıkan heterojen görünüm sergileyen ailesel, kompleks bir hastalıktır.

Günümüze değin PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda sendromun kompleks bir bozukluk olduğu sonucuna varılmıştır (78). Tek başına herhangi bir genetik defekt tanımlanmamıştır. Çevresel faktörlerle birlikte çeşitli genetik defektlerin aşırı androjen üretimi ve insülin ile ilgili bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (4).

Etyopatogeneizde en çok androjen sentezi ve metabolizması, gonadotropin salınımı ve düzenlenmesi, insülin salınım ve sinyalizasyon kaskadındaki genler üzerinde durulmaktadır (79).

Ailesel PKOS' lu hastalarla yapılan çalışmalarında otozomal dominant geçiş tanımlanmıştır. Givens 1988' deki çalışmasında X' e bağlı geçiş tanımlarken, Hague 1988'de otozomal dominant geçiş modeli ile açıklamıştır (4). PKOS' un genetik araştırmalarında bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır.

Bu genler içinde stereoid biyosentezinde rol oynayan CYP 17, CYP 11A ve CYP 21 genleri PKOS' la ilgili olup olmamaları yönünden incelenmiştir. Bir çalışmada CYP 11A' nın allelik varyantlarının PKOS' lulara aşırı androjen üretiminde ve hirsutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır (80). Bunun aksine CYP 17 ve CYP 21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS' taki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır.

Androjen reseptör geni, trinükleotid tekrar sayısı ve androjenik etki arasında ters ilişki olması açısından PKOS' un genetik alt yapısında aday bir gen olarak durmaktadır (81). Ayrıca SHBG allelinde missens ve frame shift mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik esnasında hiperandrojenizmin olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceği konusunda uyarıcıdır (82).

PKOS' lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması dolayısıyla karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir. İnsülin direncinin insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), IRS-2, Calpain-10 ve insülin reseptörü lokusu yakınındaki genlerden biri olan fibrillin-3 geni ile (19p13.2) ilişkilendirilebileceği, bunların istah ve yeme alışkanlıklarını etkileme yoluyla çevresel yönden de etkili olabileceği belirtilmiştir (83).

İnsülin geni ile ilgili çalışmalarda 11. kromozomun uzun kolunun 15.5 bölgesinde yerleşimli VNTR (farklı sayıda tekrarlı tandemler)' ler araştırılmıştır. Bu tekrar sayısı farklılıkları insülin sentezi ile ilişkilidir. VNTR' deki varyasyonların insüline bağımlı olmayan diyabet ve insülin regülasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bennett 1995' te VNTR' lerin bimodal dağılımı olduğunu söylemiştir. Bu tekrarlı alanların klas1 ve klas3 allelleri vardır. Klas1 allelleri 40, klas3 allelleri ise 157 kez tekrarlanmaktadır. Klas3 allellerin daha güçlü olarak polikistik over sendromu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (84)

Gonadotropin sekresyonu bakımından PKOS için aday geni araştırılan az da olsa çalışma yapılmıştır. PKOS' lu hastaların FSH Beta alt ünitesinde Acc1 polimorfizmi tanımlanmıştır (85). Dopamin GnRH salınımını inhibe ettiğinden dopamin reseptör genindeki değişiklikler PKOS' taki LH sekresyonu artışına katkıda bulunabilir (86).

Erken dönemlerdeki tarama çalışmalarında follistatin geninin PKOS' ta aşırı eksprese edildiğini öne sürülmüştür (87). Bir bilimsel araştırmada Follistatin genine ait 7 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) çalışılmış olup, bunlardan bir tanesinin SHBG seviyeleri ve FAI (free androjen index) ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (88).

Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması FSH düzeyini azaltarak foliküler arresti açıklayabilir.

Postreseptör sinyalizasyon bozuklukları üzerine yapılan bir çalışmada PIK3R1, SLC2A4, SLC2A4RG ve MEF2A genleri çalışılmış, fakat PKOS grubu ile normal kontrol grubu arasında bu genlerde tek gen polimorfizmi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (89).

2.1.5.7. İntraovaryan faktörler

PKOS' ta ovülatuar başarısızlıktan sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Histomorfomerik çalışmalara göre overyan folikül gelişimi midantral evrede durmuştur ve folikülleri saran granuloza hücreleri dejenerasyonun çeşitli evrelerinde bulunmaktadır. Erken dönem çalışmalarda folikül gelişim bozukluğu aromataz aktivitesinde yetersizlik ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Histolojik incelemelerde polikistik over sendromunda overde; yüzey alanı, ortalama hacim ve atretik follikül sayısı artmıştır. Tunika albuginea kalınlığı % 50, kortikal stroma kalınlığı 5 kat ve over hilus hücre sayısı 4 kat artmıştır. Bu değişikliklerin polikistik over sendromunda primer mi sekonder mi olduğu tartışılmıştır. Belli süre anovulasyon olan kadınlardada bu görüntü oluşabilmektedir (oral kontraseptif kullanımı sonrası gibi). Bu nedenle bu değişikliklerin sekonder olduğu düşünülmektedir. Folikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin östrojen hakimiyetine dönüştürülememesi oositlerde yeterli maturasyonun olmasını engeller.

Granüloza hücrelerinde bazal ve FSH ile stimüle edilmiş aromataz aktivitesinin normal olması fakat aromatazasyonun olmaması bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bozukluk olabileceğini düşündürmektedir.

Ovaryan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (79). Teka hücrelerinden sentezlenen testosteron ve androstenedionun, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol ve östrona dönüştürülememesi, oositlerde yeterli maturasyonun olmasını engeller (90).

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek düzeylerde androjenler, aromatazasyon yerine 5-alfa redüktaz yoluna kayarlar.

Serbest Östrodiol ve Androstenedionun periferik dönüşümünden oluşan Östronun negatif “feedback” etkisi ile FSH düzeyi düşer.

PCOS’ lulara FSH’ nın tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır, fakat foliküller tam maturasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, baska bir folikül grubu gelişim gösterir. Foliküler atrezi ovaryen stromal dokuyu artırır. Stromal dokuda artış LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen düzeyinde artma normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi indükler.

Overlere “wedge” rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovulatuvar siklusları geri döndürülebilmektedir (16, 91).

2.1.6. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2.1.6.1. Glukoz intoleransı ve Tip 2 DM

PKOS’ lu olgular Tip 2 DM gelişimi açısından artmış risk altındadır. PKOS’ lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 31-35; Tip2 DM prevalansı % 7,5-10 bulunmuştur (21, 92).

PKOS olan kadınların yaklaşık % 70’ inde lipid düzeylerinin sınırda yüksek olduğu bulunmuştur (50). Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış BKO ve birinci derece akrabalarında diabet öyküsü PKOS’ ta diabet risk faktörleri arasında sayılabilir (93).

Çalışmalar PKOS’ lu kadınların anne ve babalarında bozuk glukoz intoleransı ve DM için kombine sıklık oranlarının sırasıyla % 46 ve % 58 olduğunu ve bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde görülen oranlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (94). İlave olarak PKOS’ lu kadınların etkilenmiş kız kardeşlerinin, onların etkilenmemiş kız kardeşlerinden daha yüksek insülin/glukoz oranına sahip oldukları gösterilmiştir (95).

PKOS’ ta tanı almamış diabet sıklığı % 10’ dur (96). Bu nedenlerle PKOS tip 2 diabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte ve tüm PKOS hastalarında diabet taraması yapılması önerilmektedir. Polikistik over sendromunda glukoz anormalliklerinin taramasında en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (30).

2.1.6.2 Dislipidemi

PKOS olan kadınların yaklaşık % 70' inde lipid düzeylerinin sınırdan yüksek olduğu bulunmuştur(97). PKOS' taki lipid anormallikleri, total kolesterol, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), total kolesterol ve trigliserit artışı ile karakterizedir. HDL düzeyleri ise belirgin olarak azalmıştır. Bu lipid profili birçok faktörden bağımsız olarak oluşsa da bu faktörlerin de etkisi hatırı sayılır miktardadır.

Çalışmalarda obezite ve insülin rezistansının bozulmuş lipid profilleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PKOS' taki aşırı androjenin lipidler üzerindeki etkisi ise daha az ortaya koyulabilmiştir. Bu hastalardaki lipid anormalliklerine predispozisyon yaratan mekanizmaların dışında koroner damarlarda artmış plak gelişim riski vardır.

2.1.6.3. Kardiyovasküler Hastalık

PKOS da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakılmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar. Hepatik lipaz etkisiyle trigliserid, LDL kolesterole dönüşür. LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için, erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur (98).

Yapılan bir çalışmada PKOS' lu olgular ve kontrol grubunda karotis arter doppleri ile intima media kalınlıkları karşılaştırılmış ve Kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan İntimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla bulunmuştur (99). PKOS' lu kadınlarda yapılan çalışmalardaki epidemiyolojik veriler bize kardiyovasküler hastalık sıklığının artmış olduğunu göstermektedir. Bu artışın da çoğunlukla artan genel ve abdominal obeziteye, hiperinsülinemiye ve hiperandrojenemiye bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.1.6.4. Hipertansiyon

PKOS' ta HT gelişimine yol açan faktörler insülin direnci, hiperandrojenemi, obezite ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesidir.

Chen ve arkadaşlarının PKOS' lu hastalarla yaptığı bir çalışmada, serum serbest androjen indeksi veya total testosteron seviyelerinin hem sistolik hemde diastolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu saptamışlar (100).

2.1.6.5. Kanser

PKOS' lu hastalarda endometriumun kronik karşılanmamış östrojene maruziyeti, bazı hastalarda endometriyal hiperplazi ya da adenokarsinom ile sonuçlanabilir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (101).

Yapılan bir çalışmada PKOS ile over kanseri arasında ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahiptir (95). Ancak tersine, uzun süreli takipli çalışmalarda, PKOS' lu kadınlarda artmış bir over kanser riski doğrulanamamıştır. Bu nedenle bu ilişki de henüz açıklık kazanmış değildir. PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda artmış risk ortaya konulamamıştır. Şu ana kadar PKOS ile kanser ilişkisini destekleyen güçlü kanıtlara rastlanmamıştır.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

2.1.7.1. Overyan Hipertekozis

Hipertekozis, overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücre adacıklarının yer aldığı nadir görülen proliferatif bir durumdur (102). Teka hücrelerinin tutulumu minimal veya aşırı olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overlere neden olan yaygın ve kesif fibroblast gelişebilir. Bu bulgular PKOS' takinden belirgin derecede farklıdır. İlginç olarak hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı değildir (103). Bu hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir. Çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir.

Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsutizm görülür. Bu hastalıkların önemli bir yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterirler.

GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik bir şekilde azalttığının görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli ovaryan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle belirgin insülin rezistansı vardır. Ayrıca bu hastalar genellikle obezdirler.

2.1.7.2. Konjenital Adrenal Hiperplazi

Konjenital adrenal hiperplazi steroid sentezindeki enzimlerde eksiklik yada islevsel bozukluğun olduğu durumdur. KAH' ın alt tipleri arasında klinik olarak PKOS' u en iyi taklit eden 21-hidroksilaz eksikliğidir. Otozomal resesif kalıtımla geçen bu eksiklikte 17-alfahidroksiprogesteron (17-OHP) birikir, bu da menstruel siklusun foliküler fazındaki değer ile karşılaştırıldığında, bu hormonun anormal yükselmesine yol açar(104). 17-OHP bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması artmış androstenedion, testosteron ve sonuçta hipeandrojenizme yol açar.

Klinik görünümün PKOS' tan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, familyal eğilim ve kısa boy gibi 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır. Bu hastalık otozomal resesif kalımsal özellik gösterir. Kısa boy için açıklayıcı bir neden bilinmemektedir. Morfolojik olarak overlerin PKOS' takine benzer olduğu bildirilmiştir. Over kapsülü genellikle sıkı ve kalındır.

Diğer bir KAH formu 11 beta-hidroksilaz eksikliğidir. Bu enzim eksikliği 17 hidroksiprogesteron ve 11-deoksikortizol düzeylerinde artışa neden olarak hafif düzeyde hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH' ın 21-hidroksilaz eksikliği ile seyreden formundan ayırt ettirir.

2.1.7.3. Cushing Sendromu

Cushing Sendromu' nun klinik görünümü, primer olarak adrenal tümör tarafından üretilen veya artmış ACTH üretimi nedeniyle adrenal bezlerin aşırı kortizol salgılaması sonucunda oluşur. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakada, artmış ACTH üretimi hipofizer tümör nedeniyledir.

Kliniğe hakim olan bulgular, PKOS kliniğini hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstruel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, bufalo hörgücü, hipertansiyon, adele kaybı, abdominal stria ve osteoporoz gibi ilave belirti ve bulgular kortizol aşırı salınımını işaret eder. Dolaşımdaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadiyen ritmin kaybı ve deksametazon supresyon testinde baskılanamayan anormal kortizol sekresyonu vardır.

KAH' ın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS' taki tipik morfolojik değişiklikler görülmez. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

2.1.7.4. Androjen Üreten Tümörler

Androjen üreten tümörler over veya adrenal kökenli olabilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik durumlarda oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içerisinde şiddetli hirsutizm ve virilizasyon bulguları ortaya çıkabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddetli androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilir. Bazen, hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir (105).

Semptomların genelde ani başlangıçlı olması tanıda önemli bir rol oynar. Bazı hastalarda, ovaryan tümörü düşündüren pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir. Testosteronun >200 ng/dL, DHEA-S' ın >7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir.

Tablo 2.3. PKOS ile Ayırıcı Tanısı Yapılması Gereken Klinik Durumlar

1. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
2. Cushing sendromu
3. Androjen salgılayan tümörler
4. Eksojen androjen alımı
5. Hipertekozis
6. Hiperprolaktinemi
7. Tiroid patolojileri
8. Akromegali
9. Primer hipotalamik amenore
10. Primer ovaryan yetmezlik

2.1.8. Değerlendirme

2.1.8.1.Laboratuvar değerlendirme

Polikistik overleri olan kadınlar klinik olarak heterojen bir görünümde ancak biyokimyasal kriterler, farklı semptom ve bulguları birleştirici rol oynar. Normal bir sikluskteki hormonal dalgalanmaların aksine sürekli anovulasyon olan PKOS' lu olgularda, gonadotropinler ve seks steroidlerinde bir "sabit hal" olduğu belirlenmiştir. Bu hastalarda LH uyarısına bağlı olarak östrojen ve androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmıştır (98).

Dolaşımda testosteron, andostenodion, DHEA ve DHEA-S, 17 Hidroksiprogesteron (17-OHP) ve E2 düzeyleri yüksektir. PKOS' lu olguların % 50' sinde DHEA-S yüksektir. DHEA-S yüksek olan bu olguların % 50 kadarında, uzun süreli GnRH agonisti tedavisi ile DHEA-S düzeylerinde azalma sağlanmıştır (106). Bu da over kaynaklı sabit halin, sekonder olarak sürrenal salgısında da değişikliğe yol açtığını düşündürmektedir. PKOS' ta hiperandrojenemide adrenal bez de etkili olmakla beraber esas kaynak overlerdir (28). Klasik olarak, PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron ya da serbest testosteron, DHEAS ve 17 hidroksiprogesterondan ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme önerilir. Bunların dolaşımdaki düzeyleri diüurnal ritim gösterdiği için ölçümler sabah saatlerinde yapılmalıdır.

SHBG, üretimi T tarafından baskılanan, E2 ve Tiroksin tarafından stimule edilen ve karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Artmış testosteron ve bazı olgularda hiperinsülineminin karaciğer üzerine etkisi ile PKOS olgularının yaklaşık yarısında SHBG % 50 civarında azalmış bulunmaktadır, bu da serbest E2 seviyelerini artırmaktadır (107). SHBG' de azalma, serbest testosteronda iki kata yakın bir artışa neden olur (108).

Testosteron ve DHEAS ölçümlerinin asıl amacı over ve adrenal kaynaklı androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testosteron için 200ng/dL ve DHEAS için 7000ng/dL' nin üzerindeki değerler maligniteyi düşündürür. Bu durumda tümör lokalizasyonunu belirlemek için ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

Bazen yüksek androjen düzeyleri aşık bir overyan lezyonla birlikte olmayabilir ve bulgu olarak bilateral kistik olmayan ovaryan büyüme saptanabilir. Eğer semptomlar da ani başlangıçlı değil de kademeli olarak ortaya çıkıyorsa bu durumda akla hipertekozis gelmelidir. Genellikle bu hastalarda şiddetli insülin direnci ve akantozis nigrikans görülür.

17 hidroksiprogesteron tayini 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH taraması için kullanılır. Bazal 17 hidroksiprogesteronun eşik konsantrasyonu, maksimal fiyat–yarar sağlamak için 3ng/mL olarak belirlenmiştir (109). Anovulatuvar kadınlarda herhangi bir zamanda veya düzenli menstruel siklusu olan kadınlarda foliküler fazda alınan kandaki 3ng/mL’ nin altındaki değerler KAH’ ı ekarte ettirir. Yüksek değerler ise ACTH stimülasyon testiyle daha ileri değerlendirme gerektirir. Bir gece açlığı takiben, 250 mikrogram sentetik ACTH intravenöz olarak enjekte edilir. ACTH enjeksiyonundan önce ve bir saat sonra serum 17 hidroksiprogesteron düzeyleri bakılır ve 10 ng/mL’ nin üzerindeki bir artış 21 hidroksilaz enzim defektini gösterir.

Cushing sendromlu kadınlar aynı zamanda, PKOS ile benzer kliniğe sahip olabilir. Optimal tarama testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol değeridir. Normal değer, 100 mikrogramdan düşüktür. Anormal değerler artmış kortizol üretimine yol açan mekanizma ve lezyonun lokalizasyonuna yönelik daha ileri testler gerektir. Bu testler, düşük ve yüksek doz deksametazon süpresyon testleri ile adrenal hiperplazi, Cushing hastalığı, adrenal adenoma veya ektopik ACTH üretimini belirlemeye yönelik görüntüleme çalışmalarıdır.

Anovulasyona bağlı gelişen oligomenoreyi değerlendirmeye yönelik prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeyleri de bakılmalıdır. PKOS’ ta % 20–40 hastada kronik östrojen maruziyetinin laktotrop hücreleri uyarmasına bağlı olduğu düşünülen prolaktin yüksekliği bildirilmiştir (110). Tanıya götüren diğer klinik özellikler genellikle bulunmasına rağmen, tiroid bozuklukları bazen düzensiz adet kanamalarıyla birlikte olabilir.

Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman belirlenemeyebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde LH seviyeleri normal aralıklardadır.

Endojen LH seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ki bu da, PKOS' lu obez kadınlarda normal LH seviyelerinin nadir olmadığını gösterir (111,112). Benzer olarak, LH/FSH oranının da tanıda katkısı azdır.

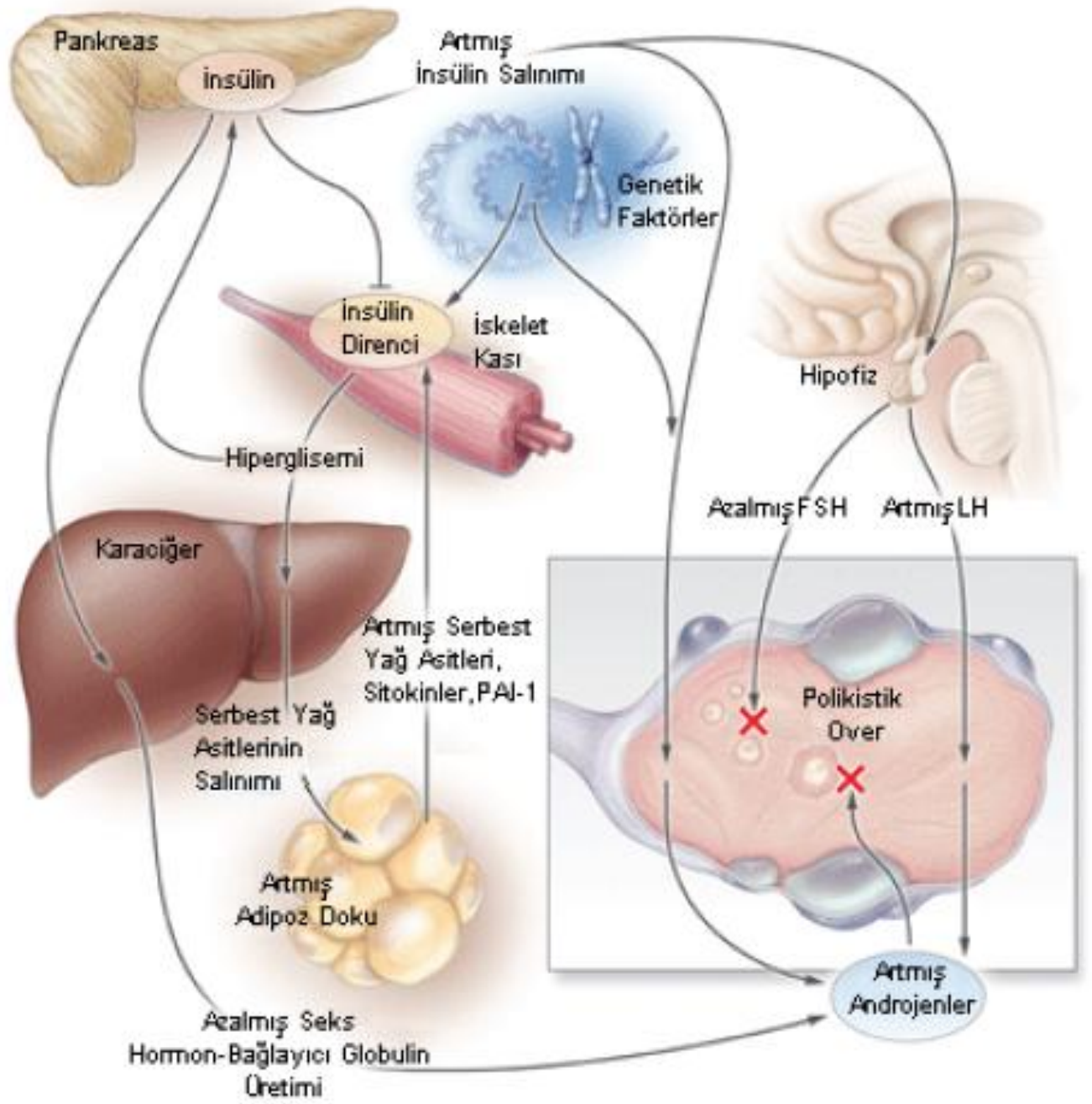
Tablo 2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

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

PKOS' lu kadınlarda insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi görülebilmesi, bu hastalarda glukoz metabolizması ve insülin sekresyonunun incelenme gerekliliğini gündeme getirmiştir. Maalesef, günümüzdeki testlerin insülin direncini belirleyebilirliği sınırlıdır, uygulaması pratik değildir. İnsülin direncini belirlemek için açlık glukoz ve açlık insülin düzeylerine dayanan indeksler tasarlanmıştır. Açlık glukoz seviyesi, glukoz intoleransı veya diyabeti ayırt etmede kullanılabilir ve yükselmiş açlık insülin seviyesi insülin direncine işaret eder. Oral glukoz tolerans testi değerli bilgi sağlar. PKOS tanısında insülin direncinin rutin araştırılmasının yeri yoktur. Yüksek riskli kişilerde insülin direnci araştırılmalıdır.

Tablo 2.5. PKOS' ta Görülen Hormon Degisiklikleri (113).

• PKOS' taki Serum Hormon Degisiklikleri
• Artmış Androjenler: Testosteron, Androstenedion, DHEA-S
• Artmış Lüteinizan Hormon
• Azalmış Seks Hormon Bağlayıcı Protein
• Artmış Östradiol
• Artmış İnsülin



Şekil 2.5. PKOS Patogenezinde İnsülin Direncinin Rolü (N Engl J Med 2008;358,47' den Alınarak Modifiye Edilmiştir)

ACOG tarafından 2009 yılında yayınlanan klinik rehberde ayırıcı tanı ve takip açısından izlenecek algoritmayı belirleyen bir rehber hazırlanmıştır (Tablo 2.4). Amaç uzun dönem risklerinin risk grubunda taranması bu sayede önleyici önlemlerin alınmasıdır.

Tablo 2.6. ACOG 2009 PKOS Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri

Fizik muayene • Kan basıncı • BMİ (ağırlık (kg)/ boy² (m²)) 25-30: kilolu >30 obez • Bel çevresi (vücut yağ dağılımını belirlemek için) >88 cm : anormal • Hiperandrojenizm ve insülin direnci işaretlerinin varlığı (Akne, Hirsutizm, Androjenik alopesi, Akantozis Nigrikans)
Laboratuvar • Biyokimyasal hiperandrojenemi (Total testosteron ve SHBG veya serbest Testosteron) • Hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması Tiroid disfonksiyonu için: Tiroid Stimulan Hormon(TSH) Hiperprolaktinemi için: Prolaktin Konjenital adrenal hiperplazi için: 17-OH progesteron Cushing ve kromegali için tarama. • Metabolik değerlendirme (75 gr 2. saat OGTT, Açlık Glukozu) • Açlık lipid ve lipoprotein seviyelerinin değerlendirilmesi • Polikistik over görünümü(En az bir overde, 2-9 mm çapında 12 follikül ve/ veya artmış over volümü $\geq 10 \text{ cm}^3$) • Endometrial Değerlendirme
Opsiyonel tetkikler • Amenorenin nedeninin belirlenmesi için gonadotropin testleri • İnsülin direnci ve hiperandrojenizm işaretleri taşıyan veya ovulasyon indüksiyonu planlanan genç hastalarda açlık insülin seviyeleri • Geç başlangıçlı PKOS bulguları veya Cushing sendromu işaretleri mevcut ise düşük doz dexametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımı

Tablo 2.5. PKOS' lu Hastaların Yaşa Göre Klinik Bulguları

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

2.1.8.2. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografik incelemede PKOS' lu kadınların çoğunun overleri normalden iridir, Over stromasına belirgin artış mevcuttur. Her bir overde 2-9 mm boyutlarında en az 12 adet folikül içermesi gereklidir (26). Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Ancak PKOS'lu hastalarının bir kısmında USG' de overler normal görünümündedir. (114). Aslında PKOS olgularının çoğunda sadece klinik semptomlarla tanı konulabilmesi ve polikistik over görünümünün normal kadınlarda da görülebilmesi, tanı için illa ki pelvik ultrason kullanımının gerekli olmadığını gösterir.

2.1.9. PKOS' ta Tedavi

Polikistik over sendromunun etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptom ve yakınmaya yöneliktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde kategorize edilebilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar da tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır. Tedavi modalitelerinin yanı sıra uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır.

2.1.9.1. Hiperandrojenizm Tedavisi

Hiperandrojenizm tedavisinde oral kontraseptifler, siproteron asetat, GnRH agonistleri, glukokortikoidler, flutamid, spironolakton ve finasterid kullanılabilir. PKOS' lu kadınların asıl şikayet konusu aşırı kıl gelişimidir. Bunun için nonfarmakolojik olarak tıraş, kıyasal tüy dökücüler, kremler, elektrolizis ve lazer yöntemleri kullanılabilir. Kilo kaybı da androjenlerin düzeyini azaltarak kıl büyümesini yavaşlatabilir (28,115).

Oral kontraseptif ajan kullanımında anti-androjenik progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Hirsutizmde tedaviye yanıt şiddeti ile yakından ilişkilidir. Hirsutizm tedavisindeki sonuçlar en erken 6 ay sonunda ortaya çıkar ve tatminkar sonuçlar için farmakolojik ajanlarla mekanik-kozmetik yöntemler bir arada kullanılmalıdır. Oral kontraseptif tedavi ile önceden oluşmuş mevcut kıllar kaybolmamakta ancak yeni kıl follikülü oluşumu engellenebilmektedir (116).

OKS' ler overyan steroidogenezinin baskılanmasının yanı sıra SHBG düzeylerinde de artış sağlarlar. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırır. Bu ilaç grubunda androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve frutamit) ve 5 α -redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır.

2.1.9.2. Menstrüel disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi

Karşılanmayan östrojen etkisi ile endometriyal hiperplazi ve uzun dönemde endometrium ca riski açısından; en az 3 ayda bir endometriyal dökülme sağlanması gereklidir. Bunun için progesteron ya da oral kontraseptifler kullanılabilir. Ancak bu ajanların bir süre kullanımı sonrası tedavi kesildiğinde siklusların düzelmesi beklenmemelidir ve bu durum hastaya anlatılmalıdır.

Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli, invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınamazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır. Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların % 80' inde ovülasyon, % 40' ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtı olmayan hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilir (117). Overyan Drilling gibi cerrahi ovülasyon indüksiyon metodları, PKOS' ta küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla kullanılmıştır. Bu yöntemlerin postoperatif yapışıklık gelişimi gibi riskleri mevcuttur. Bu nedenle sadece klomifene dirençli ve gonadotropin tedavisi almak istemeyen seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

2.1.9.3. İnsülin Duyarlılığını Artırıcı Ajanlar

Bu gruptaki ajanlar; biguanidler ve tiazolidinedionlardır

Biguanid grubundan olan metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlanmıştır. Uzun dönem tedavide androjen seviyelerini de azaltabilmektedir. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS olgularında spontan ovulasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunu ovulasyon eşiğini düşürerek yaptığı düşünülmektedir ve klomifene alternatif, hatta adjuvan ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (106,118).

Tiazolidindionlar, "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR- γ)" ya bağlanarak insülin duyarlılığını artırır. Bu ajanların moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.

Grubun ilk temsilcisi olan troglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için artık kullanılmamaktadır. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış çalışmalar, bu ajanların PKOS' ta hiperandrojenizm ve ovülatuar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (88).

2.1.9.4. Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi

Tip 2 diabetes, kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (118).

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 DM riskine yönelik olarak tanı aşamasında oral glikoz tolerans testi uygulanmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır (119). Bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleriyle tip 2 diabete ilerleyiş geciktirilebilir.

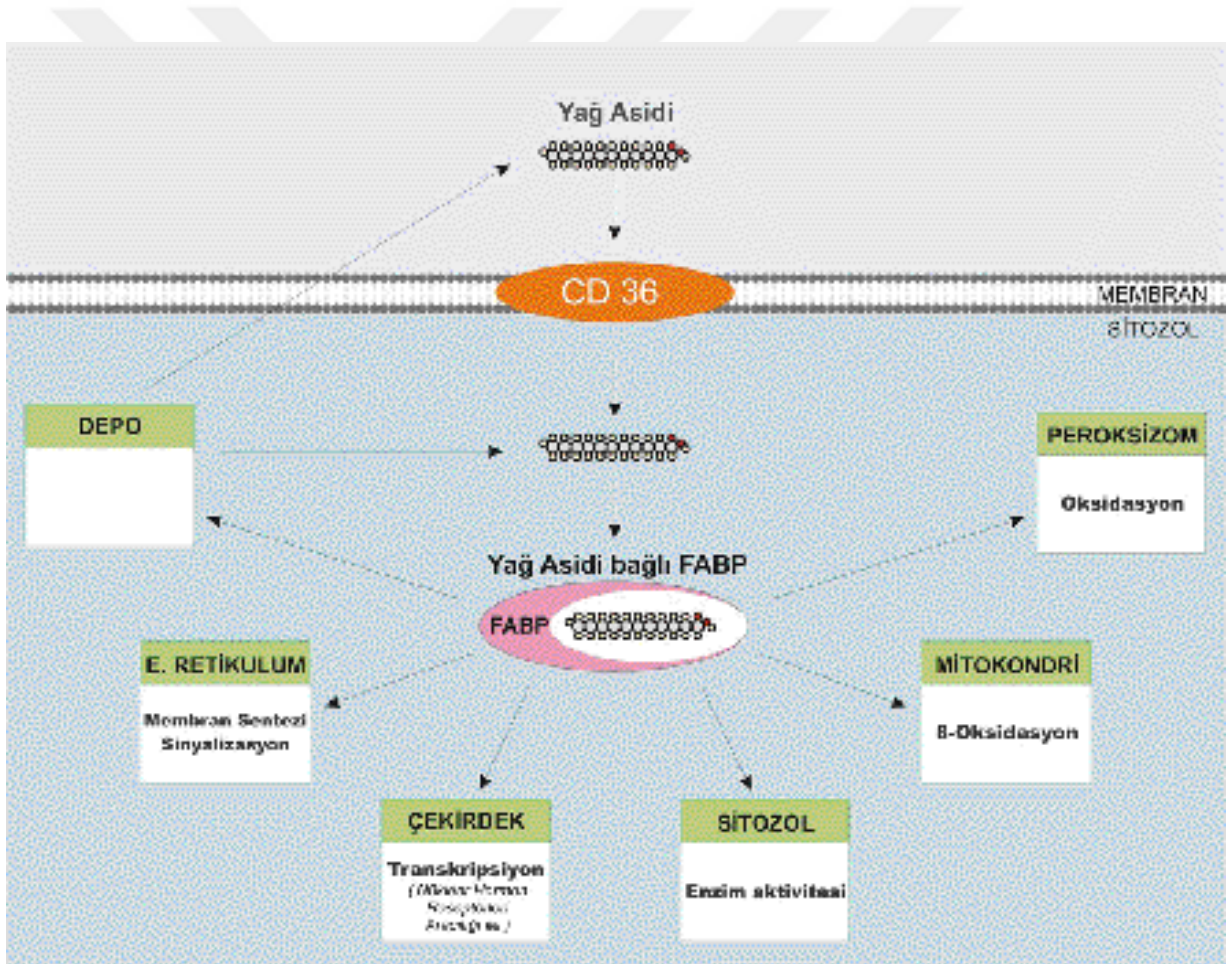
2.2.Fatty Acid Binding Protein(FABP)

Yağ asidi trafiği hücresel fonksiyonu çeşitli açılardan etkileyen kompleks ve dinamik bir süreçtir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) olarak bilinen intrasellüler lipid şaperonları, hücrelerde lipid cevabını düzenleyen bir grup moleküldür ve aynı zamanda metabolik ve inflamatuvar yollarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (120).

FABP' ler hemen hemen bütün memeli hücrelerinde çok miktarda eksprese edilen 14-15 kilodaltonluk sitoplazmik proteinlerdir (121). FABP'ler yüksek afinite ile doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri (≥ 14 karbon), eikozonoidler ve diğer lipidler gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. Türler arasında evrimsel olarak güçlü bir şekilde korunmuşlardır. Ancak FABP' lerin kesin biyolojik fonksiyonları ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücre kültürü çalışmaları, kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarının yanı sıra yağ asitlerinin hücre içine alımı, depolanması ve hücre dışına verilmesinde FABP' in potansiyel etkisini ortaya koymaktadır (120).

Yüksek hızda yağ metabolizmasına sahip olan bağırsak, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi dokular yağ asidi alınımına ve kullanımına paralel olarak yüksek FABP düzeylerine sahiptirler (121). Son zamanlarda, hücre kültürlerinde çeşitli genetik ve kimyasal modellerin kullanımı sayesinde, FABP' in metabolik ve immun cevap yolları ile ilişkisi ve lipid aracılı süreçlerdeki önemi gösterilmiştir (120,122).

Örneğin, prostaglandinler enflamatuar kinaz yollarının inhibisyonu ile antienflamatuar etkilerini göstermek için FABP' lerin eskortluğuna ihtiyaç duyarlar. Hücrelerin çoğunda FABP içeriği genellikle yağ asidi metabolizmasının hızı ile ilişkilidir (120,122). Membranlar ve FABP' ler arasındaki yağ asidi hareketinin kinetiğini doğrudan monitorize edebilen Floresan Rezonans Enerji Transfer (FRET) tekniğinin kullanıldığı çalışmalarda, farklı FABP' lerin, değişik ligand-transfer mekanizmaları kullanarak yağ asitlerini farklı hızlarda transfer ettikleri gösterilmiştir. Karaciğer izoformu hariç FABP' lerin çoğu ligandlarını membrandan direkt kontakt ile alırlar (123). Yağ asidlerinin proteinlerden transferi için bir ara basamak olarak FABP' in membran ile fiziksel temas kurması gerekir.



Şekil 2.6. Hücrelerdeki Yağ asidi trafiği (120,121).

FABP' ler aynı zamanda yağ asitlerinin eikozanoid ara bileşiklere dönüştürülmesinde ve lökotrienlerin stabilizasyonunda görev alırlar. Ayrıca adipositlerdeki hormon duyarlı lipaz aktivitesi ile A-FABP veya epidermal yağ asidi bağlayıcı protein (E-FABP) arasında direkt protein-protein etkileşimi de rapor edilmiştir (124). Hormon duyarlı lipaz ile A-FABP kompleks oluşur (125).

Lipidlerin FABP' lerin subsellüler lokalizasyonunu nasıl düzenlediği ile ilgili çok az bilgi vardır. FABP' den yoksun fare modelleri yaratılmadan önce FABP' lerin hücre biyolojisi ve kompleks sistemlerdeki lipid metabolizması üzerine olan spesifik etkileri açık değildi. Bu çalışmalarla, FABP' ler, özellikle de A-FABP metabolik hastalıklarda tedavi hedefi olarak yeni olanaklar açmıştır (126).

2.2.1. FABP Ailesi

İlk kez 1972' de keşfedilen FABP' in dokuz tipi tanımlanmıştır (120, 121, 127).

Karaciğer FABP: L-FABP veya FABP1 karaciğerde yaygın olarak bulunur, fakat bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer ve midede de eksprese edilir. L-FABP hepatositlerdeki sitozolik proteinlerin % 5' ini oluşturur. L-FABP geninin promoter bölgesi peroksizom proliferatör cevap elementi içerir ve mRNA düzeyleri yağ asitleri, dikarboksilik asitler ve retinoik asit tarafından arttırılır. FABP elemanları diğerlerinden farklı olarak ligandlarını difüzyon aracılı transfer mekanizmasıyla alır (128). İkinci farkı L-FABP' in düşük ve yüksek afiniteli iki bağlanma bölgesiyle aynı anda iki ligand bağlayabilmesidir. Peroksizom proliferatörleri L-FABP' ye her zaman düşük afinite ile bağlanır. Yağ asitlerinin bağlanma gücü ise kullanılan bağlanma bölgesinin afinitesine göre değişir. L-FABP, oleik asit gibi yağ asitlerini bağlamanın yanı sıra, açıl koenzim A, eikozanoidler, karsinojenler, hem gruplarını ve warfarin gibi antikogulanları da taşıyabilir. Bu da onu ligand repertuarı en geniş olan şaperon yapar (120, 121)

Barsak FABP: I-FABP veya FABP2 ince barsak epitelinde eksprese edilir. I-FABP uzun zincirli yağ asitlerini bağlayan bir proteindir (129). İnce barsakta üç tane FABP elemanı bulunur. L-FABP, I-FABP ve IL-FABP. L-FABP çoğunlukla proksimal segmentlerde eksprese edilirken, I-FABP ince barsağın distal bölgesi ile sınırlıdır. Bu proteinlerin lipid emilimine bireysel katkısını değerlendirmek ve bulundukları bölgelerdeki mekanizmaları belirlemek zordur. Bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir (120, 121).

Kalp FABP: H-FABP veya FABP3 kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, aorta, adrenal bez, meme, plasenta, over ve kahverengi yağ dokusundan izole edilmiştir. H-FABP düzeyi egzersiz, PPAR-a agonistleri, testosteron ve sirkadiyan ritim değişikliklerinden etkilenir. H-FABP myositlerde bol miktarda bulunur ve hücre hasarında kardiyomyositlerden hızlıca dolaşıma salınır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda myokardial hasarın değerlendirilmesinde sensitiftir. Akut myokardiyal hasarın erken biyokimyasal belirteci olarak önerilmektedir. Ancak H-FABP konsantrasyonu renal klirensten önemli ölçüde etkilenir, bu yüzden böbrek yetmezlikli hastalarda kullanım kısıtlılığı vardır (120, 121, 130).

Epidermal FABP: E-FABP, keratinosit tip FABP (K-FABP) veya FABP5, deri epidermal hücrelerinden en çok miktarda eksprese olan FABP' tır. Ayrıca dil, adiposit, makrofaj, dentritik hücreler, meme, beyin, barsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kası, testis, retina, lens ve dalakta bulunur (120,121, 130). A-FABP ve E-FABP' ları eksik olan farelerde yapılan çalışmalarda, E-FABP' in sistemik glukoz ve lipid metabolizmasında rolü olduğu gösterilmiştir. A-FABP gen ablasyonu durumunda, adipoz dokuda E-FABP ekspresyonu dramatik olarak artar. Ancak makrofajlarda A-FABP delesyonu E-FABP artışına yol açmaz. Bu iki proteinin dokularda bağımsız fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir (131).

Adiposit FABP: A-FABP (Beyin FABP: B-FABP veya FABP7) ekspresyonu nöronal ve glial hücre farklılaşması ile ilişkilidir ve erişkin beyninden daha çok fetal beyinde bulunur (121, 130). Embriyonik dönemin ortalarında fare beyninin çeşitli bölgelerinde eksprese olur ve farklılaşmanın ilerleyen dönemlerinde ekspresyon azalır. Özellikle perinatal dönemde, gelişen beynin radial glia hücrelerinde kuvvetli, beyaz cevherin matür gliasında zayıf şekilde eksprese olur (120).

A-FABP tüm FABP ailesi içinde en iyi karakterize edilmiş ve dikkat çeken biyolojiye sahip izoformdur. Adipositler makrofajlardan 10.000 kat daha fazla A-FABP eksprese ederler. A-FABP' in ekspresyonu adipositlerin farklılaşması sırasında büyük ölçüde düzenlenir ve mRNA' sı transkripsiyonel olarak insulin, yağ asitleri ve "Peroxisome Proliferator Activated Receptor-g" (PPARg) agonistleri tarafından kontrol edilir (120).

PPAR' lerinin üç izoformu (a, b, g) lipid metabolizmasının ve enerji homeostazının önemli düzenleyicileridir. Adipositlerde, A-FABP' in PPARg aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir (131,132). Ayrıca hormon duyarlı lipaz ile etkileşerek katalitik aktivitesini modüle eder. Bunun dışında JNK (c-Jun N-terminal kinases)/ IKK (inhibitor of kappa kinase) ve adipositteki insülin aktivitesi yoluyla enflamatuar yanıtları inhibe eden birçok sinyal ağına entegre olur. Yağ asidi girişini düzenlemenin yanında A-FABP, uzak hedef dokularda etki eden adiposit lipid hormon üretiminin kontrolünde de önemli rol oynar.

Makrofajlarda ise A-FABP, IKK/NF-kB yolağı ile enflamatuar etkisinin yanında PPARg inhibisyonuna neden olur. Farelerde A-FABP yokluğunda makrofajlarda birçok proenflamatuar sitokin (TNFa, IL6 gibi) ve enzimlerin (iNOS, COX2 gibi) üretiminin ve fonksiyonunun azaldığı saptanmıştır. Ancak insanlarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir (112). A-FABP makrofajlarda kolesterol akışını "PPARg/ liver X receptor-a (LXR-a)/ ATP binding cassette transporter A1" (ABCA1) yolağının inhibisyonu ile düzenler ve makrofajlarda köpük hücre oluşumuna katılır (133).

A-FABP eksikliği olan farelerde makrofajlardan kolesterol çıkışının arttığı gösterilmiştir. Hem makrofajlarda hem de adipositlerde özellikle de endoplazmik retikulumda, lipid sinyallerini organel yanıtına entegre etme açısından A-FABP' in rolü önemlidir. A-FABP eksikliği olan farelerde, genetik veya diyetle bağlı obezite durumunda, hiperinsülinemi ve insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir (120,134). Ancak A-FABP' in insülin duyarlılığı üzerine etkileri zayıf farelerde görülmemiştir. Obezlerde yağ dokuda makrofaj infiltrasyonunun artması bu farklılığın nedeni olabilir. Hayvan çalışmalarında A-FABP' in metabolik ve inflammatuar yolakları düzenleme aracılığıyla metabolik sendrom, kronik inflamasyon ve obeziteyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (135). A-FABP eksikliğinde TNF- a, IL1b, IL6 gibi inflammatuar sitokinlerin ve iNOS ve COX2 gibi proinflammatuar enzimlerin üretimi baskılanır (120, 136).

A-FABP adipositlerden salınır ve dolaşımda bol miktarda bulunur. Ancak dolaşımda biyolojik olarak aktif olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Yüksek serum A-FABP düzeylerinin obezite, meme kanseri gelişimi ve prognozu ile ilişkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (137). Ancak mesane tümörlerinde, A-FABP ekspresyonun azalması tümör evresi ve grade ile ilişkili bulunmuştur (138). Adipositlerde A-FABP' in kaybı E-FABP' in artan ekspresyonu ile kompanze edilmektedir.

Ancak bu kompanzasyon makrofajlarda görülmemektedir (121). E-FABP normal yağ dokusunda çok az oranda bulunur.

A-FABP eksik olan farelerden elde edilen adipositlerde lipolizin in vivo ve in vitro etkinliği azalmıştır. Bunun ilk zamanlarda A-FABP' in hormon duyarlı lipazı bağlama ve aktive etme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmüştür, fakat in vivo olarak henüz kanıtlanmamıştır (139). A-FABP eksikliğinde bu potansiyel mekanizmanın lipolizi nasıl değiştirdiği de bilinmemektedir. A-FABP' in dendritik hücrelerde de eksprese edildiği gösterilmiştir. İlginç olarak A-FABP' in ekspresyonu in vitro olarak kolesterolü azaltan statinlerle suprese olmuştur. Özellikle, adipositler makrofajlardan 10.000 kat daha fazla A-FABP eksprese ederler.

Makrofajlarda total A-FABP eksikliği, apolipoprotein E eksikliği olan farelerde ateroskleroza karşı dramatik bir koruma sağlamıştır. Yüksek kolesterol içeren ba tı diyetlerinin verilip verilmemesiyle bu durum değişmemektedir. A-FABP eksikliğinin ateroprotektif etkisinin predominant olarak makrofaj içindeki fonksiyonlarından kaynaklandığı kemik iliği transplantasyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar A-FABP'in metabolik ve enflamatuar yanıtları entegre etme yeteneği ve makrofajlarda ve adipositlerdeki farklı aktiviteleri sayesinde metabolik sendromun komponentlerinin gelişmesinde merkezi bir rol oynadığını göstermiştir (140).

FABP' ler lipid ligandları PPAR' lerine ileten proteinlerdir. Sitoplazmada lipid yapıdaki ligandları bağlar, nükleusa taşır, PPAR' lerine kanalize eder ve ilgili genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesini sağlarlar. Adiposit FABP' ler PPARg, kalp ve karaciğer tipleri PPARg ile, epidermal tip ise PPARa ile etkileşir (141,142).

2.2.2. FABP' ların Terapötik Olarak Hedeflenmesi

Adiposit/ makrofaj FABP' ları, A-FABP ve E-FABP metabolik ve enflamatuar yollarla ilişkilidir. Bu FABP' ler obezite, insulin direnci, tip 2 diyabet, yağlı karaciğer, ateroskleroz ve astım üzerine dramatik etkiler gösterirler.

FABP fonksiyonunu modifiye eden farmakolojik ajanların geliştirilmesi lipid sinyal yollarının, enflamatuar cevapların ve metabolik regülasyonun doku veya hücre spesifik kontrolünü sağlar ve bu sayede çoklu endikasyonu olan yeni ilaç sınıfları oluşturur.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, izoform spesifik ve biyolojik olarak aktif olan sentetik A-FABP inhibitörü rapor edilmiş ve deneysel modellerde A-FABP' in kimyasal inhibisyonunun insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik strateji oluşturabileceği gösterilmiştir(143). Oral olarak aktif olan BMS309403, A-FABP' in potent ve selektif inhibitörüdür. A-FABP' in iç kısmında yer alan yağ asidi bağ- layan cep ile etkileşerek yağ asitlerinin bağlanmasını engeller (144).

A-FABP' in inhibisyonu genetik ve diyetsel obezite ve diyabeti olan fare modellerinde glukoz metabolizmasını iyileştirir ve insülin duyarlılığını artırır. Bunun ötesinde insülin direnci ve obezitesi olan fare modellerinde yağlı karaciğer infiltrasyonu ve obeziteyle ilişkili enflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunun supresyonunu sağlar (120).

Daha önceki çalışmalarda insan A-FABP' in ekspresyonu, regülasyonu ve metabolik fonksiyonunun faredekine benzer olabileceği öne sürülmüştür. İnsan A-FABP geninin promoter bölgesinde genetik bir varyasyon belirlenmiştir. Bu varyasyon koaktivatörün bağlanmasını etkiler ve insan A-FABP transkripsiyonunu anlamlı biçimde azaltır. Bunun sonucunda bu alleli taşıyan kişilerde yağ dokusunda A-FABP ekspresyonu azalır.

Büyük bir popülasyon örneğinde A-FABP varyantına sahip olan bireylerin daha düşük trigliserid düzeyine, azalmış kardiyovasküler risklere sahip oldukları ve obezite ile ilişkili tip 2 diyabetten korundukları gösterilmiştir (145). Bu çalışma fare ve insanlardaki A-FABP' in biyolojik fonksiyonunun benzer olabileceğine dair kritik bir kanıt ortaya koymuştur.

Yağ asidi bağlayıcı proteinleri bloke etme kavramı yeni bir yaklaşımdır ancak A-FABP inhibitörlerini hastaların tedavisinde kullanmaya başlamadan önce olası yan etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. A-FABP inhibitörlerinin insanlarda güvenli olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek ve metabolik hastalıklar üzerine etkinliğini gösterebilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Eğer başarılı olursa A-FABP' in inhibe edilmesi obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, yağlı karaciğer gibi birçok metabolik hastalık ile ateroskleroz ve astım üzerine etkili değişik bir terapötik ilaç sınıfı oluşturabilir (120). FABP aracılı lipid metabolizması, özellikle adiposit ve makrofajlar gibi hücrelerdeki önemli lipid duyarlı metabolik yolları modüle eder ve hem metabolik hem de enflamatuvar süreçler ile yakından ilişkilidir (120).

Son yıllarda FABP' lerin fonksiyonları ve potansiyel aktivite mekanizmaları anlaşılmaya başlanmıştır. Genleri değiştirilmiş fareler üzerine yapılan çalışmaların ve in vitro çalışmaların değerlendirilmesi ile farklı FABP' lerin spesifik dokulardaki kendilerine özgü fonksiyonları yanında ortak fonksiyonları da olduğu belirlenmiştir (121). Evrimsel seleksiyon FABP' lerin fonksiyonunu omurgasızlardan insanlara kadar korumuştur. Metabolik veya enflamatuar cevaplar arasındaki yakın ilişki bu korumanın altını çiziyor olabilir (120).

FABP' ler hücrenin ekstrasükleer kompartmanları içinde yer alırlar. Organel zarlarıyla ve spesifik proteinlerle ilişkiler sayesinde ligandlarının sitoplazmadaki trafiklerini düzenlerler. FABP ailesinin birçok üyesi ligand bağımlı translokasyon yoluyla nükleer transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde direkt rol oynar. Birçok FABP' in ekspresyonunun, ligandlarının PPAR transkripsiyon faktörlerine bağlanarak düzenlenmesi ilginçtir. Bu mekanizmanın homeostatik olarak nasıl kontrol edildiği henüz bilinmemektedir. Anlaşılmayı bekleyen bir diğer konu ligandların FABP' ler tarafından bağlanması ve spesifik ligandlar ve bireysel FABP' ler için gerçek fonksiyonel rollerinin olup olmadığıdır. Örneğin, E-FABP' in rat bazofilik lösemi hücrelerine bağlandığı ve anstabil olan lipooksijenaz metaboliti lökotrien 4'ün yarı ömrünü dramatik olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, E-FABP'in eikozanoid metabolizmasında ara metabolitlerin daha ileri metabolik dönüşü- müne izin vererek görev yaptığı öne sürülmüştür. Bunu izleyen analizler E-FABP yanında dört tane daha FABP' in aynı etkiyi yaptığını göstermiştir. L-FABP'in kolesterol bağlanmasında ve homeostazındaki olası rolü çözülmemiş olarak kalan bir diğer konudur (121). Rodent modellerinde yapılan çalışmalar FABP'lerin sistemik lipid ve karbohidrat metabolizmasının modülasyonunda önemli olduklarını göstermiştir. İleri araştırmalar sentetik ligandların çeşitliliğini arttıracak ve FABP ailesinin biyolojik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma ve Kontrol grubunun Belirlenmesi

Çalışmamız Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran klinik olarak PKOS tanısı konulmuş 75 hasta ve 76 kontrol grubundan oluşturuldu. Tüm olgular PKOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi. Araştırmaya başlamadan önce literatüre dayalı olarak standart bir anket formu hazırlandı.

Bu anket formu PKOS‘ la ilişkili olabilecek faktörlerin sorgulandığı bölümlerden oluşmaktaydı.

PKOS tanı kriteri olarak 2003 Rotterdam kriterleri kullanıldı. Bu tanı kriterleri:

1. Oligomenore-amenore
2. Hiperandrojenizmin klinik ve / veya biyokimyasal belirteçleri
3. USG‘de polikistik over görünümü ile diğer sebeplerin dışlanması (en az bir overde 2-9 mm‘ lik 12 adet follikül varlığı veya en az 10 cm³‘ lük over hacmi esas alınmıştır.)

PKOS tanısı için bu kriterlerden ikisinin varlığı gereklidir.

Tüm olguların ayrıntılı anamnezlerinin alınmasını takiben istirahat halinde tansiyon arteryel (TA) değerleri ölçüldü. Boy ve kiloları ölçülerek BMI vücut ağırlığı (kg) / boy 2 (m²) formülüne göre hesaplandı. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. WHR hesaplandı. Klinik hirsutizmin tanı ve derecelendirmesi için F/G kullanıldı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge . (üst dudak, çene, göğüs, üst karın, alt karın, kol içi, uyluk, sırt ve bel) değerlendirilerek; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. Sekizin altındaki skorlar normal kabul edilirken, 8-36 arasındaki skorlar patolojik olarak değerlendirilerek, hirsutizmin derecesiyle doğru orantılı kabul edildi. PKOS‘lu hastalarla kontrol grubunun demografik, antropometrik ölçümleri ve labarotuar değerleri karşılaştırıldı.

Overler pelvik veya transvajinal USG ile değerlendirilmiş olup görünümüne göre normal veya 2-9 mm‘ lik, ≥ 12 adet folikül görüntüsü olanlar polikistik over olarak gruplandırıldılar.

Tüm hasta grubundaki olgulardan bir gecelik açlığı takiben sabah saat 08:00- 09:00 arasında istirahat halinde biyokimyasal tectikler için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametreler bakıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, VLDL kolesterol, beyaz kan hücre sayısı (WBC), hemoglobin (Hb), hemotokrit (Hct) değerleri ve spontan veya progesteronla indüklenmiş menstrüasyonun ilk 5 günü içerisinde FSH, LH, E2, progesteron, Total testosteron, PRL, DHEA-S ve serbest T3 (sT3), serbest T4 (sT4), sTSH düzeylerine bakıldı.

Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi tespit edilen hastalar ile son 6 ay içinde hormonal ilaçlar, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. 21 hidrokortikosteron eksikliğine bağlı adrenal hiperplazi tanısını elemek için 17-OH progesteron bakıldı. 2 ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi.

Adrenal bez ve overden kaynaklanan androjen salgılayan tümörleri elemek için DHEAS ve testosteron düzeyine bakıldı. Çalışma planlanırken testosteronun >300 ng/ dl, DHEAS' ın > 800 mikrogram/ dl olan olgularda ileri araştırma yapılmasına karar verildi. Ancak belirlenen düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı.

Çalışmaya katılan her birey “Gönüllü Olur Formu” nu okuyup imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etti. Ayrıca her olgudan EDTA’ lı tüplere 3 ml kan örneği alındı. Çalışmamız Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ nun 06/04/2016 gün ve 63 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Polimorfizm Analizi Aşamaları ve Kullanılan Kimyasallar

DNA İzolasyonu için kullanılan kimyasallar

1. Bağlanma çözeltisi (Binding Buffer)
2. Proteinaz K
3. İnhibitör Uzaklaştırıcı Çözelti (İnhibitör Removal Buffer)
4. Yıkama Çözeltisi (Wash Buffer)
5. Elüsyon Çözeltisi (Elution Buffer)
6. Filtre Tüpleri
7. Toplama (Collection) Tüpleri

RT-PCR Hibridizasyon Problemleri ve Kit İçeriği

FABP1 rs2197076 gen polimorfizmini RT-PCR ile saptamak için ilgili gen bölgesine spesifik hibridizasyon problemleri kullanıldı.

1. Prob
2. MgCl₂ (25 mM)
3. H₂O: saf su
4. Reaksiyon karışımı

RT- PCR Karışımında Bulunan Bileşenler;

1. Genomik DNA
2. Bir çift primer
3. DNA zincirinin uzama reaksiyonunu gerçekleştiren ısıya dayanıklı polimeraz enzimi (Taq Pol. enzimi)
4. Enzimin çalışması için gerekli kofaktör olarak görev yapan Mg iyonunu sağlayan MgCl₂
5. Yapılan amplifikasyona göre değişik miktarlarda hazırlanan dNTP karışımı
6. Deiyonize veya steril su

3.3. DNA İzolasyonu ve FABP1 rs2197076 Gen Polimorfizmi RT-PCR Çalışma Protokolü

Kandan DNA İzolasyonu Aşaması

Protokol aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1. EDTA'lı tüplere alınan kandan 200 µl alınıp, üzerine 200 µl bağlanma çözeltisi ve 40 µl proteinaz K ilave edildi, pipetaj ile homojenizasyon sağlandı.
2. Tüpler önceden 72 °C 'ye ayarlanarak kuru ısı bloğunda 10 dk inkübasyona bırakıldı.
3. İnkübasyon sonunda, karışım üzerine 100 µl izopropanol eklendi ve pipetaj ile homojenize edildi.
4. 1.5 ml'lik plastik tüp içerisinde bulunan örneğin tamamı, toplama tüpü içine yerleştirilmiş filtreli tüpün içine pipetlendi.
5. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
6. Santrifüj sonrası filtreli kısım yeni toplama tüpüne aktarıldı.
7. Filtreli tüpün üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı çözelti eklendi.
8. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
9. Santrifüj sonrasında filtreli kısım yeni toplama tüpüne aktarıldı.
10. 500 µl yıkama çözeltisi eklenerek, 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
11. Filtreli tüpler yeni toplama tüplerine aktarıldı ve üzerine ikinci kez 500µl yıkama çözeltisi eklendi.
12. 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.

13. Santrifüj bittikten sonra, tüplerin üst kısmında biriken üstnatant uzaklaştırıldı ve kalan miktar tekrar 17000 rpm’de 15 sn santrifüj edildi.

14. Filtreli tüpler temiz birer plastik tüpün içine yerleştirildi ve 72 °C’ye ayarlanmış kuru ısı bloğunda ısıtılmış olan elüsyon çözeltisinden 200 µl ilave edilerek 2-3 dk oda ısısında bekletildi ve sonrasında 8000 rpm’de 1 dk santrifüj edildi.

15. Santrifüj sonrası filtreli kısım atıldı. 1.5 ml’lik tüpte kalan çözelti genomik DNA’yı içermektedir.

16. DNA konsantrasyonu spektrofotometre ve / veya konsantrasyon jeli ile tespit edildi. Gerekirse çalışmaya uygun olan 50 pm/ µl konsantrasyona ayarlandı.

Real Time PCR ve FABP1 Genindeki rs2197076 Polimorfizminin Çalışılması

Real Time PCR

Polimeraz Zincir Reaksiyonu, herhangi bir oranizmaya ait genomik DNA’da, dizisi bilinen belirli bir bölgenin çoğaltılmasına (amplifikasyon) imkan veren invitro DNA sentez yöntemidir.

Genel olarak PCR, 3 ana basamaktan oluşur;

1. Denatürasyon
2. Bağlanma
3. Uzama

Genel olarak RT-PCR ‘da hedef bölgeye özgül uygun primer çiftinin (forward ve reverse primer) ve problemlerin doğru seçimi çok önemlidir. RT-PCR denatürasyon, bağlanma ve uzama adımlarının tekrarlarına dayanan 20-40 döngü sonrasında tamamlanır ve sonunda hedef DNA’nın milyon kopyası oluşturulur.

FABP1 Genindeki rs2197076 Polimorfizminin Çalışılması

Araştırmadaki amacımıza uygun olarak seçilen çalışma grubundaki DNA’lar izole edildikten sonra, FABP1 rs2197076 polimorfizmi için Real Time-PCR (RT-PCR -Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gerçekleştirildi.

RT-PCR reaksiyonları için ilgili gen bölgesine uygun primer ve problemler seçildi. Reaksiyon karışımlarına gerekli dNTP, Mg²⁺ ve enzim eklenerek uygun çalışma protokolleri ile erime noktası (T_m) analiz edilerek mutasyonlar saptandı. Analiz sonuçlarına göre genotipler yapıldı.

RT-PCR için Termal Profil

FABP1 rs2197076 mutasyonunu belirlemek için kullanılan termal profil; denatürasyon, kantifikasyon, erime eğrisi ve soğutma parametreleri olarak belirlendi ve ayarları kaydedildi.

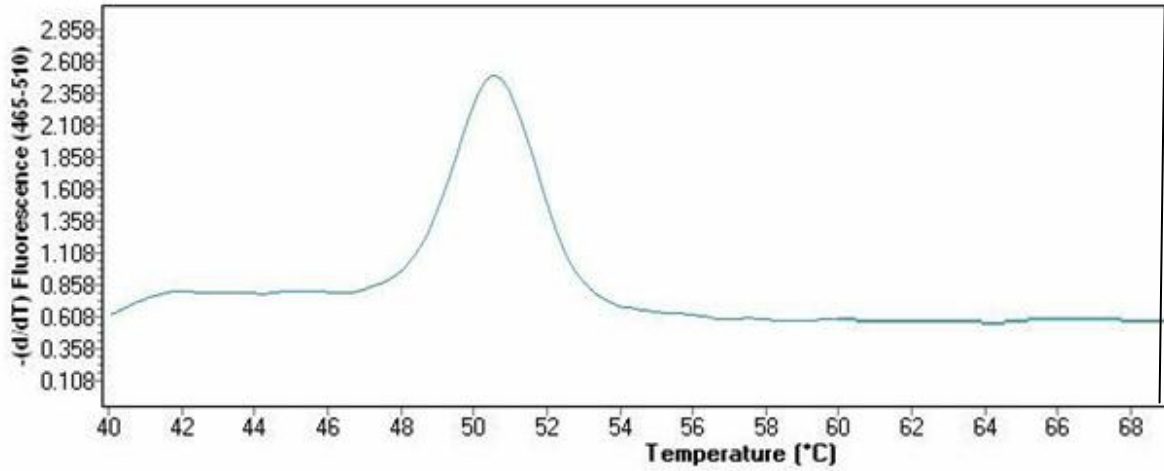
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

RT-PCR çalışması sonunda, erime eğrisi analizinde oluşan piklerin erime derecelerine göre homozigot yabancı (wt: wild type), homozigot mutant ve heterozigot genotipler ayırt edildi. Heterozigot genotipler iki farklı erime derecesinde iki pike sahipken, homozigot mutant ve homozigot yabancı genotipler aynı erime derecesinde tek pike sahiptirler.

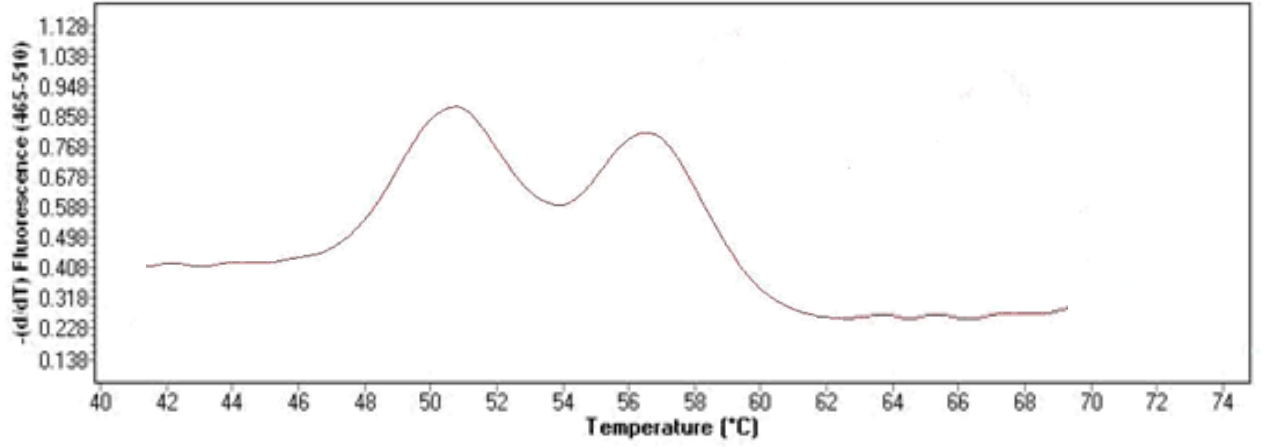
FABP1 rs2197076 A/G polimorfizmi için A alleli T_m (erime) değeri 57.39 °C, G alleli için 51.39 °C'dir.

AA genotipi homozigot yabancı, GG genotipi homozigot mutant, AG genotipi heterozigot mutant genotiplerdir.

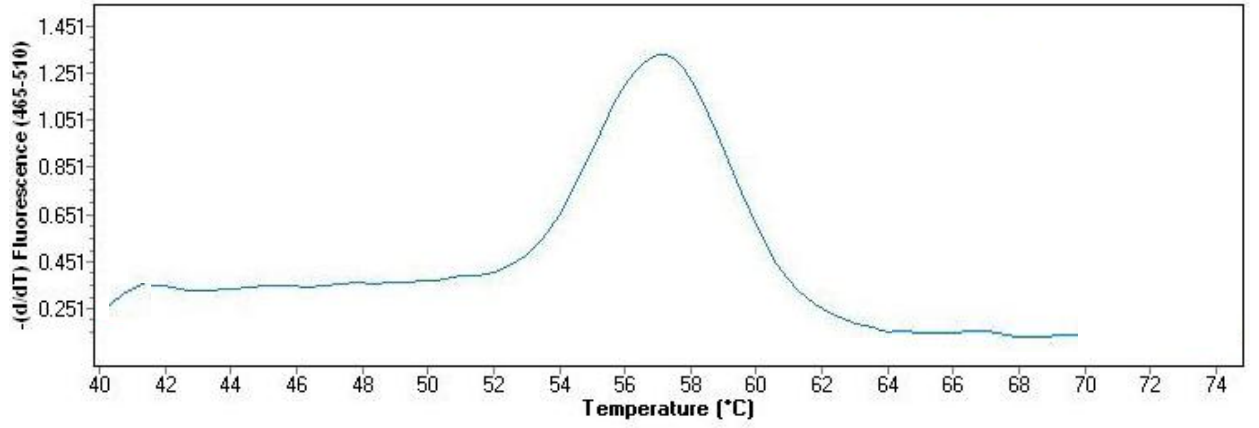
Grafik 3.1. GG Genotipi (Homozigot Mutant)



Grafik 3.2. AG Genotipi (Heterozigot Mutant)



Grafik 3.3. AA Genotipi (Homozigot Yabanıl)



3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Parametrik test varsayımları sağlandığında Student T test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmanın genotip analizi sonucunda elde edilen veriler Epi Info 3.5.3 istatistik programı yardımıyla hesaplandı. $p < 0,05$ olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Laboratuvar Bulguları ve Demografik Özellikler

Çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda PKOS teşhisi konulan 75 olgu ve 76 kontrol grubu dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen olguların fiziksel özellikleri Tablo 4.1' de gösterildi.

Tablo 4.1. Olguların Fiziksel Özellikleri.

FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ	KOTROL X ±SS (n=76)	PKOS X ±SS (n=75)	p
YAŞ	25,3±5	23,0±4,9	<0,001
VÜCUT AĞIRLIĞI	57,3±7,3	65,9±13,8	<0,001
BOY UZUNLUĞU	162,8±6,5	161,9±5,6	0.316
VKİ	21,1±2	24,9±5,8	<0,001
BEL ÇEVRESİ	72,3±8	81,3±12,9	<0,001
KALÇA ÇEVRESİ	97,8±6,8	102,6±11,1	<0,001
BEL/ KALÇA ORANI	0,75±0,06	0,79±0,09	<0,001

Gruplar arası olguların yaş ($p<0,001$), vücut ağırlığı ($p<0,001$), vücut kitle indeksleri (VKİ) ($p<0,001$) bel çevresi ($p<0,001$), kalça çevresi ($p<0,001$) ve bel/kalça çevresi oranları ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, boy uzunluğunda ($p=0,316$) fark bulunmadı (Tablo 4.1)

Olguların menstrüel sikluslarının gruplara göre dağılımı sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 4.2' de gösterildi Menstrüel siklus düzenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.2).

Olguların hirsutizm, sigara öyküsü ve polikistik USG' lerinin gruplara göre dağılımı sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo 4.3'de gösterildi. Hirsutizm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Araştırmaya dahil edilen olguların kan şekeri özellikleri Tablo 4.4'de österildi. Gruplar arası olguların açlık kan sekeri (AKŞ) ($p=0,007$), insülin ($p<0,001$), ve AKŞ/ İnsülin oranları ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu

Tablo 4.2. Olguların Menstrüel Siklüs Düzenleri

	KONTROL n=76	PKOS n=75	p
OLİGO-AMENORE	2(%2,6)	70(%93,3)	
DÜZENLİ SIKLUS	74(%97,4)	5(%6,7)	
MENSTRÜEL SIKLUS			<0,001

Tablo 4.3. Olguların hirsutizm, sigara öyküsü ve polikistik USG sonuçları.

	KONTROL n=76	PKOS n=75	p
HİRŞUTİZM	6(%7,9)	50(%66,6)	<0,001
SİGARA ÖYKÜSÜ	15(%19,7)	15(%20)	0,608
POLİKİSTİK USG	18(%)	75(%100)	

Tablo 4.4. Olguların kan şekeri sonuçları

	KONTROL n=76	PKOS n=75	p
AKŞ	87	89	0,007
İNSÜLİN	1,9	4	<0,001
AKŞ/İNSÜLİN	45,7	22,25	<0,001

Tablo 4.5. Olguların lipit profili sonuçları

LİPİD PROFİLİ	KONTROL	PKOS	p
TOTAL KOLESTEROL	160	163	0,300
TRİGLİSERİD	69	84	<0,001
HDL	51	50	0,198
LDL	94	94,5	0,879
VLDL	14	17	<0,001

Tablo 4.6. Olguların hormon paneli.

HORMON PROFİLİ	KONTROL	PKOS	p
FSH	6,5	5	<0,001
LH	5	6,1	0,148
LH/FSH	1,2	0,6	<0,001
E2	39	43	0,085
P	0,32	0,31	0,700
PRL	13,6	13,3	0,360
DHEAS	180	220	<0,001
TESTOSTERON	19	34	<0,001

4.2. FABP1 rs 2197076 Polimorfizmi Genotip ve Allel Dağılımı

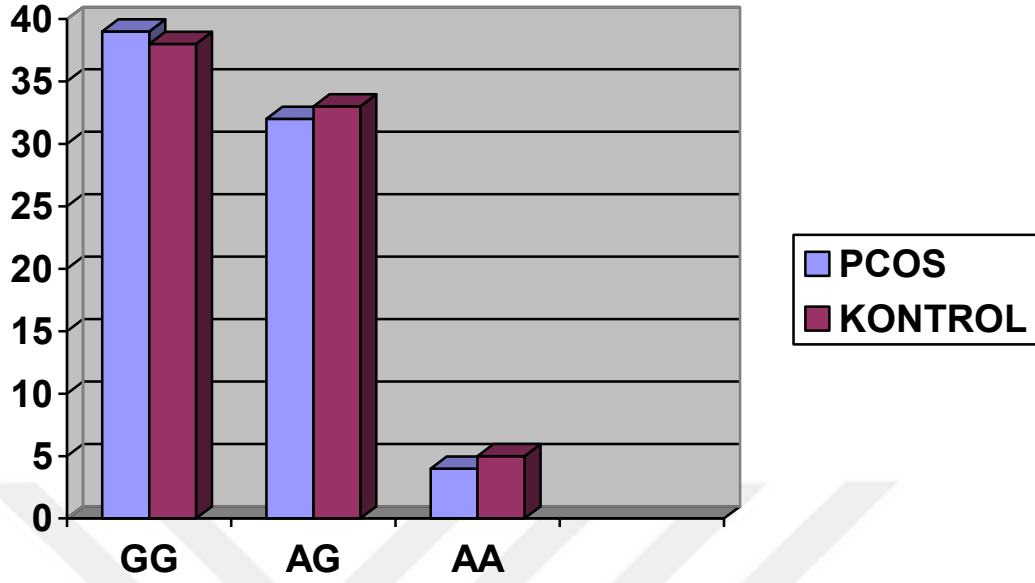
FABP geninin rs2197076 polimorfizm bölgesinin PKOS ve kontrol grubu için genotip ve allel dağılımı Tablo 4.7’ de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi PKOS hastalarının FABP1 geni ile ilgili 4’ünün yabancı tip homozigot, 39’unun mutant tip homozigot ve 32’ sinin heterozigot genotipte olduğu görüldü. Kontrol grubunun ise 5’ inin yabancı tip homozigot, 38’ inin mutant tip homozigot ve 33’ ünün heterozigot genotipte olduğu görüldü

PKOS ve kontrol grubu arasında allel sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.3761$). Yine PKOS ve kontrol grubu arasında homozigot yabancı (AA) ve homozigot mutant (GG) genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.3623$).

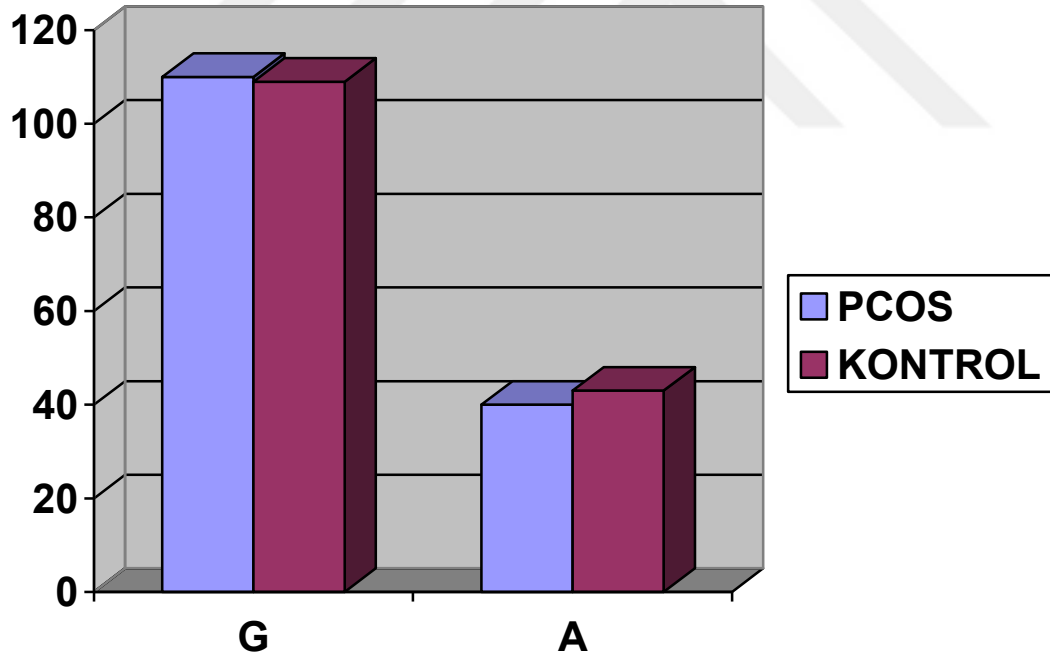
Tablo 4.7. Çalışma Gruplarına Ait FABP1 Genotip ve Allel Dağılımı

	HASTA (n= 75)	KONTROL (n= 76)	p
FABP1 GENOTİPİ			p=0.3623
GG	39 (% 52)	38 (% 50)	
AG	32 (% 42.6)	33 (% 43.5)	
AA	4 (% 5.4)	5 (% 6.5)	
Allel Frekansı			p=0.3761
G	110 (%73.3)	109 (% 71.7)	
A	40 (%26.7)	43 (% 28.3)	

Grafik 4.1. FABP1 rs2197076 Polimorfizmi için PKOS ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımı



Grafik 4.2. FABP1 rs2197076 Polimorfizmi için PKOS ve Kontrol Gruplarında Allel Dağılımı.



5. TARTIŞMA

PKOS hayatın erken dönemlerinde başlayan kompleks bir kadın endokrinopatisidir. PKOS' un patogenetik kökleri çocukluk ve hatta fetal hayata kadar uzanmaktadır.

Aynı yaş grubundan, menstrüel siklusları düzenli olan kadınlar ile PKOS' lu kadınlar karşılaştırıldığında, hipertansiyon ve dislipideminin dahil olduğu çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının PKOS' lu kadınlarda artmış olduğu gösterilmiştir (146).

Dislipidemi, PKOS'da en sık görülen metabolik anormallik olmaya aday olup, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzunda belirlenmiş olan değerlere göre % 70' lere varan oranlarda görülmektedir. Sınırdan veya yüksek LDL-K, düşük HDL-K ve yüksek TG düzeyleri obez ve zayıf PKOS olan kadınlarda sıklıkla görülmektedir (147-165). Düşük HDL-K düzeyleri, PKOS olan kadınların % 70' ine yakınında saptanmıştır (148).

PKOS aynı zamanda insülin direnciyle yakın olarak ilişkilidir, bununla birlikte artmış androjen düzeyleri hepatik lipaz aktivitesini uyarak HDL-K düzeylerindeki düşmeye katkıda bulunabilir. LDL-K alt gruplarının, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (149). Yapılan birçok çalışmada da PKOS olan kadınlarda bu LDL düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu gösterilmiştir (150).

Bizim çalışmamızda da PKOS grubundaki hastaların TG düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmış ancak HDL- K ve LDL- K düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalardaki insülin rezistansı AKŞ/ insülin oranı < 4.5 olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı sonuç izlenmedi. Hasta sayıları artırılıp, 75 gr OGTT ile tarama yapılarak yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

PKOS olan kadınlar kontrol gruplarına göre genellikle daha obezdirler, BMİ ve bel/ kalça oranları da daha yüksektir (151). Bizim çalışmamızda da PKOS grubundaki hastalar istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek BMI' e sahiptiler. PKOS grubunun hesaplanan bel/ kalça oranı kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu saptanmış olup gruplar arasında bel/ kalça oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p=0.001).

Xue ve ark. nın 2015 yılında Çin’de yaptıkları bir çalışmada, 221 PKOS’ lu 192 kontrol grubunda FAB1 Geninin single nükleotid polimorfizmlerinden rs2197076 ve rs2241883’ün sıklığına bakılmış olup çalışma sonunda bu polimorfizmlerin her ikisinin de PKOS ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiş ($p<0.001$) (152). Hatta rs2197076 polimorfizminin rs2241883’e göre daha güçlü ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmış olduğundan biz de bu çalışmamızda FABP1’in rs2197076 polimorfizminin PKOS ile daha çok ilişkili olacağını düşündüğümüzden bu polimorfizm ile çalışmaya karar verdik.

L-FABP hepatik lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynamaktadır. Yüksek FABP1 seviyelerinin KVH ve metabolik sendrom riskini arttırdığı bilinmektedir.

FABP’in değişik tipleriyle ilgili günümüze değin çok çeşitli çalışmalar yapılmış olup bazı çalışmalarda anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır.

Dihazi ve ark. nın 2016 yılında yaptığı çalışmada Akut Böbrek Yetmezlikli hastaların idrarlarındaki FABP1 ve FABP3 seviyelerinin dialize başlama için bir marker olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (153).

FABP1 ile yapılan başka bir çalışmada ilaç kaynaklı karaciğer hasarında FABP1 proteininin biyolojik bir belirteç olabileceği söylenmiştir (154).

Schroeder ve ark. nın 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada FABP1’in T94A varyantının yüksek BMI, dislipidemi ve serebrovasküler hastalık ile ilişki olduğu tespit edilmiştir (155).

Hamza ve ark. 2016 yılında Türkiye’ de yaptıkları bir çalışmada göğüs ağrılı 200 hastadan alınan venöz kanda bakılan H-FABP, CK-MB ve Troponin seviyelerini karşılaştırmış olup sonuçta Akut Miyokard İnfarktüs’ ü tanısında H-FABP (% 92,45)’ın CK-MB (% 54) ve Troponin (% 61)’ e göre sonuçlarının daha sensitif olduğu bulunmuştur (156).

Sun ve ark. nın 2016 yılında yaptıkları bir meta analizde Akut İntestinal iskemi tanısında serum I-FABP seviyelerinin kullanılması gerekliliği ve bu sonuçların başka çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği vurgulanmıştır (157).

Pyeti ve ark. nın 2016 yılında yaptıkları çalışmada ise AMI tanısında Troponin ile H-FABP’ ın birlikte kullanılmasının daha yararlı olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

H-FABP'ın CK-MB ve myoglobine göre daha çok tanısıl değeri olduğu bulunmuştur (158).

Salim ve ark. nın 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada Akut Mezenter İskemili hastaların tanısında idrarda bakılan I-FABP değerlerinin non-invazif bir biomarker olarak kullanılabilirliği araştırılmış olup sonuç anlamlı çıkmıştır ($p<0.01$) (159).

Wood ve ark. nın 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada FABP1 proteininin kolorektal kanserle ilişkisi incelenmiş olup çalışmanın sonunda FABP1 ekspresyonun azlığının kolorektal kanserle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (160).

Cho ve ark. nın başka bir çalışmasında yine düşük L-FABP ekspresyonun iyi diferansiye hepatosellüler karsinom ile ilişkili olduğu saptanmıştır (161).

Peng ve ark. nın 2015 yılında Çin' de yaptıkları çalışmada FABP1 Geninin promoter polimorfizmlerinin serum Trigliserid seviyeleriyle ilişkilene bakılmış. Çalışma sonunda sadece rs2919872 G>A nın serum TwG seviyeleriyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (162).

Parmaksız ve ark. nın 2016 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada VUR' da renal hasarı predikte etmede NGAL, KIM-1 ve L-FABP seviyelerine bakılmış. Ayrıca aynı belirteçler antenatal hidronefroz tanısı için de bir başka çalışmada çalışılmıştır (163).

Fu ve ark. nın 2015 yılında Gestasyonel Diabetes Mellitus'lu gebelerde üriner L-FABP seviyelerini incelemişlerdir. Sonuçta hiperglisemi ve aneminin L-FABP seviyelerini arttırdığı sonucuna varılmıştır (164).

Chang ve ark. nın çalışmasında ise FABP1 gen polimorfizmlerinin astımla ilişkisi incelenmiş olup bu çalışmada kullanılan 7 SNP için anlamlı sonuç bulunamamıştır(165).

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiş olsa da daha önce FABP1 rs2197076 polimorfizmi ile PKOS ilişkisine yönelik yurt içi başka bir çalışma olmadığından literatürdeki boşluğun doldurulması açısından önemli olduğu ve daha sonra yapılacak çalışmalara yol gösterici olacağına inanmaktayız. Daha fazla sayıda hasta ve kontrol gruplu değişik etnik kökenlere sahip başka çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. FABP1 rs2197076 polimorfizminin genotip dağılımı ve allel sıklığı bakımından PKOS'lu hastalarda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2. FABP1 rs2197076 polimorfizminin PKOS ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

3. FABP1 proteiniyle ilgili sadece genetik polimorfizm çalışılmış olup bu proteinin serum seviyelerine bakılmamış olması çalışmamızın eksiklerindendir.

4. Çalışmamız FABP1 rs2197076 polimorfizmi ile PKOS ilişkisini araştıran çok az sayıdaki çalışmadan biri olduğundan sonraki çalışmalar için yön gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

4. Bu konuyla ilgili daha yüksek hasta sayıları ve kontrol grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Genetik polimorfizm genotip ve allel sıklıkları toplumdan topluma değişebileceğinden farklı etnik gruplarda benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yaba A. PKOS'da mTOR mekanizması. Doktora Tezi. Antalya, Akdeniz Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2011: 1.
2. Gülcan A. PKOS modeli geliştirilmiş sıçanlarda D vitamininin over fonksiyonları ve insülin rezistansı üzerine etkilerinin histolojik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İzmir, Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2014: 1.
3. Ayhan A, Durukan T, Günel S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K (editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 1577-1588.
4. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2004 baskı. Güneş Tıp Kitabevi. Bölüm 101. S:1138-1152.
5. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. Clin Endocrinol 2000;52:81-6.
6. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001
7. Speroff L, Glass RH, Kase NG; Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257.
8. Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, et ali. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oliaoamenorrheic infertility. Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2361-2365.
9. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system J Clin Endocrinol Metab 1958;18 (11):1202-15.
10. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12:177- 207.
11. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. Ann intern Med 1989; 110: 386-399.
12. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877-903.
13. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 Aug 9;293 (6543):355-9.
14. Doğan S. Polikistik Over Sendromlu İnfertil Olgularda IVF/ICSI Uygulamalarında GnRH agonist ve GnRH Antagonist Protokollerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2011: 5.
15. Speroff L, Fritz M. A. Anovulasyon ve polikistik over (çeviri: Üstün M.). Erk 7. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi. 2007;465-498.
16. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1990; 27: 877-902.

17. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. Etal. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov; 91(11):4237-45.
18. Yılmaz Ö. Polikistik Over Sendromu'nda, Kan Homosistein, Psa Düzeyleri, Obezite, İnsülin Rezistansı Ve Hiperandrojenizm Korelasyonu. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, 2009: 12-14.
19. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85:2434–2438.
20. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil. Steril.*, 2005; 83:1454– 1460.
21. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.
22. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2004; 81:19–25.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised-2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.*, 2004; 19:41–47
24. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. *Fertil Steril.* 2009 Feb; 91(2):456-88.
25. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 201.e1-201.e5.
26. Carmina E, Lobo RA. PCOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 1999; 84(6): 1897-9
27. Barber TM, McCarthy MI, Wass J a H, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology.* 2006; 65(2):137-45.
28. Kına U. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda XRCC1, APE1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Genetik Polimorfizmin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2013: 6-7.
29. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84:38-43, 1999.

30. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Human reproduction update*. 2010;16(1):51-64.
31. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 2004;18(5):671-83
32. Elting M.W. Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., et al: Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15:24-28.
33. Weenen C., Laven J.S., Von Bergh A.R., et al: Anti-mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10:77-83.
34. Durlinger A.L., Visser J.A., Themmen A.P.: Regulation of ovarian function: the role of anti-mullerian hormone. *Reproduction* 2002; 124:601-609.
35. Stubbs S.A., Hardy K., Da Silva-Buttkus P., et al: Anti-mullerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5536-5543.
36. Wachs D.S., Coffler M.S., Malcom P.J., et al: Serum anti-mullerian hormone concentrations are not affected by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1871-1874.
37. Erickson G.F.: Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R., ed. *Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*, Blackwell: Cambridge, MA; 1992:111-128.
38. Goldzieher J.W., Green J.A.: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22:325-338.
39. Dunaif A., Graf M.: Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83:23-29.
40. Speroff L, Fritz M. A. Anovulation and polycystic ovary syndrome. Speroff L, Glass RH, Kase NG (Eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed, Williams & Wilkins, Baltimore; 1999:487-522, 1013-132.
41. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999;18:403-13.
42. Dunaif A., Graf M., Mandeli J., et al: Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499-507.
43. Flier J.S., Eastman R.C., Minaker K.L., et al: Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985; 34:101-107.
44. Stuart C.A., Peters E.J., Prince M.J., et al: Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 1986; 35:197-205.

45. Hud Jr. J.A., Cohen J.B., Wagner J.M., et al: Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128:941-944.
46. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *ScientificWorldJournal*. 2006 Jan 24;6:116-21. Review
47. Rebar R., Judd H.L., Yen S.S., et al: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-1329.
48. Baird D., Corker C., Davidson D., et al: Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:798-809.
49. Waldstreicher J., Santoro N.F., Hall J.E., et al: Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:165-172.
50. Chang R.J., Mandel F.P., Lu J.K., et al: Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:490-494.
51. Lobo R.A., Granger L., Goebelsmann U., et al: Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:156-158.
52. Rasgon N.L., Altshuler L.L., Gudeman D., et al: Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:173-178.
53. Mortimer R.H., Lev-Gur M., Freeman R., et al: Pituitary response to bolus and continuous intravenous infusion of luteinizing hormone-releasing factor in normal women and women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:630-634.
54. Cheung A.P., Chang R.J.: Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone agonist stimulation: a dose-response comparison of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Hum Reprod* 1995; 10:1054-1059.
55. Weirman M., Rivier J., Wang C.: Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 1989; 124:272-278.
56. Marshall JC and Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323.
57. Hoffman D.I., Klove K., Lobo R.A.: The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 1984; 42:76-81
58. Lobo R.A., Paul W.L., Goebelsmann U.: Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 1981; 57:69-73.
59. Hudson R.W., Lochnan H.A., Danby F.W., et al: 11 beta-hydroxyandrostenedione: a marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 1990; 54:1065-1071.
60. Lanzone A., Fulghesu A.M., Guido M., et al: Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992; 58:296-301.

61. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008; 89: 1039-48.
62. Sekar N, Lavoie HA, Veldhuis JD. Concerted regulation of steroidogenic acute regulatory gene expression by luteinizing hormone and insulin (or insulin-like growth factor I) in primary cultures of porcine granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 2000; 141: 3983-92.
63. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res* 2010; 131: 743-60.
64. Şahin Y. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Akut Faz Proteinleri Olan C-Reaktif Protein Ve Fibrinojen Düzeylerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Okmeydanı eğit. ve Araş. Hast. Kadın hastalıkları ve doğum Kliniği, 2008: 9
65. Moghetti P., Castello R., Negri C., et al: Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:881-886.
66. Nestler J.E., Jakubowicz D.J.: Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-623.
67. Nestler J.E., Jakubowicz D.J.: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4075-4079.
68. Pasquali R., Antenucci D., Casimirri F., et al: Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:173-179.
69. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
70. Shaup D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 147:588-92.
71. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
72. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
73. Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
74. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.
75. Piskinpasa S, Yıldız B. Polikistik Over Sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:168-174
76. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;27: 877-902.

77. Akçelik Y. Polikistik Over Sendromlu İnfertil Kadınlarda Ovulasyon İndülsiyonunda Klomifen Sitrat Ve Gonadotropinlerin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, 2008: 3-5.
78. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. Hum Reprod Update 2001; 7:3-7.
79. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL: The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome, Endocr Rev 2005, 26:251-282
80. Gharani N., Waterworth D.M., Batty S., et al: Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet 1997; 6:397-402.
81. Mifsud A., Ramirez S., Yong E.L.: Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3484-3488.
82. Hogeveen K.N., Cousin P., Pugeat M., et al: Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. J Clin Invest 2002; 109:973-981.
83. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. Hum Reprod Update 2001; 7:3-7.
84. Bennett ST, Todd JA, Waterworth DM, et all. 1997. Association of the insuline gene VNTR with polycystic ovary syndrome. Lancet 349: 1771-1772.
85. Tong Y., Liao W.X., Roy A.C., et al: Association of AccI polymorphism in the follicle-stimulating hormone beta gene with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 74:1233-1236.
86. Conway G.S., Conway E., Walker C., et al: Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1999; 51:97-99.
87. Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D.A., et al: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:8573-8578.
88. Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, Mead R, Watts GF, Stuckey BG: Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome, Mol Hum Reprod 2007, 13:237-241.
89. Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, Mead R, Dudbridge F, Watts GF, Stuckey BG: Polymorphism in postinsulin receptor signaling pathway is not associated with polycystic ovary syndrome, Fertil Steril 2008, 90:2298-2303.
90. Mason H.D, Willis D.S, Beard R. Estradiol production by granulosa cells of normal and poycystic ovaries. Relation ship to menstruel cycle history and concentrations of gonadothropins and sex steroids in follicular fluid. J. Clin Endocrinol and Metabol. 1994; 79:1355-1360.
91. Speroff L, Fritz M. A. Anovulation and polycystic ovary syndrome. Speroff L, Glass RH, Kase NG (Eds). Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. 6th ed, Williams &Wilkins, Baltimore; 1999:487-522,1013-132.
92. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL,Cavaghan MK, Imperial J. Prevelence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999, 22:141-6.

93. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
94. Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2031- 2036.
95. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128-2133,2002.
96. Çeğil Y. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hormon Düzeyleri İle İnsülin Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Edirne, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, 2009: 8
97. Wild R.A., Painter P.C., Coulson P.B., et al: Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:946-951.
98. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome . *semin Report Endocrinol* 14:445-49,1996.
99. Guzick D.S., Talbott E.O., Sutton-Tyrrell K., et al: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1224-1229.discussion 1229-1232
100. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension.* 2007; 49: 1442–1447.
101. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2.
102. Culiner A., Shippel S.: Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynecol Br Com* 1949; 56:439-445.
103. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, Yen SS, Ingersoll FM, Kliman B. Familial hyperandrogenism: Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 117:976-982,1973.
104. Pehlivanoglu V. Polikistik Over Sendromlu Hastaların Reprodüktif Çağdaki Anne Ve Kız Kardeşlerinde Endokrin Ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü, 2009: 12-29.
105. Chetkowski R.J., Judd H.L., Jagger P.I., et al: Autonomous cortisol secretion by a lipoid cell tumor of the ovary. *JAMA* 1985; 254:2628-2631.
106. Gonzales F, Hatala DA, Speroff L. Basal and dynamic responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and 55 low dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Am J Obstet Gynec* 1991; 165: 535-541.

107. Waldstreicher J, Santoro NF, Hail JE, Filicori M. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with PCOS; indirect evidence of partial gonadotropin desensitization. *J Clin Endoc Metab* 1988; 66: 165-169.
108. Speroff L, Glass R, Kase N. Anovulasyon ve PCOS. in: Erk A (ed.). *Klinik Jinekoloji Endokrinoloji ve İnfertilite*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1996; 457-482.
109. Azziz R., Hincapie L.A., Conway-Myers B.A., et al: Screening for 21-hydroxylase (21-OH) deficient non-classic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic (HA) women: a prospective study. Paper presented at the 80th Annual Endocrine Society Meeting, New Orleans 1998.24-27.June
110. Corenblum B., Taylor P.J.: The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38:549-552.
111. Arroyo A., Laughlin G.A., Morales A.J., et al: Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3728-3733.
112. Taylor A.E., McCourt B., Martin K.A., et al: Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2248-2256.
113. Farquhar C, Johnson N Understanding polycystic ovary syndrome www.bpac.org.nz keyword:pcos.
114. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413.
115. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K, (editörler). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008:1577-1588
116. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:1995-8.
117. Urbanek M., Legro R.S., Driscoll D.A., et al: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:8573-8578.
118. Shobokshi A. Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy. *J. Soc. Gynecol. Investig.*2003;10:99-104
119. Coulam CB, Annegers JF,Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61:403-407,1983.
120. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 489- 503
121. Storch J CB. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 73-95.
122. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S126-31.

123. Smith AJ, Sanders MA, Juhlmann BE, Hertzel AV, Bernlohr DA. Mapping of the hormone-sensitive lipase binding site on the adipocyte fatty acidbinding protein (afabp). Identification of the charge quartet on the afabp/ap2 helix-turn-helix domain. *J Biol Chem* 2008; 283: 33536-43
124. Simon I, Escote X, Vilarrasa N, Gomez J, Fernandez-Real JM, Megia A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1124-8.
125. Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE, Noy N. Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of ppargamma by fabp4. *Biochemistry* 2007; 46: 6744-52.
126. Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. *J Mol Biol* 2007; 372: 1246-60.
127. Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, Bernlohr DA. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase: Regulation by fatty acids and phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 32424-32.
128. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 1972; 177: 56-8.
129. Corsico B, Franchini GR, Hsu KT, Storch J. Fatty acid transfer from intestinal fatty acid binding protein to membranes: Electrostatic and hydrophobic interactions. *J Lipid Res* 2005; 46: 1765-72.
130. Owada Y. Fatty acid binding protein: Localization and functional significance in the brain. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 213-20.
131. Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: Evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-37.
132. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: In vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 378-84
133. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2009; 35: 251-60.
134. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, ap2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of ap2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and ikappab kinase activities. *J Biol Chem* 2005; 280: 12888-95.
135. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in ap2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996; 274: 1377-9.
136. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism* 2007; 56: 1735- 41.
137. Hertzel AV, Smith LA, Berg AH, Cline GW, Shulman GI, Scherer PE, Bernlohr DA. Lipid metabolism and adipokine levels in fatty acid-binding protein null and transgenic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E814-23.

138. Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 119: 367-7.
139. Boiteux G, Lascombe I, Roche E, Plissonnier ML, Clairotte A, Bittard H, Fauconnet S. A-fabp, a candidate progression marker of human transitional cell carcinoma of the bladder, is differentially regulated by ppar in urothelial cancer cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 1820-8.
140. Shen WJ, Sridhar K, Bernlohr DA, Kraemer FB. Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5528-32.
141. Michalik L, Wahli W. Ppars mediate lipid signaling in inflammation and cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 134059.
142. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International union of pharmacology. Lxi. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 726-41.
143. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acidbinding protein ap2. *Nature* 2007; 447: 959-65.
144. Sulsky R, Magnin DR, Huang Y, Simpkins L, Taunk P, Patel M, et al. Potent and selective biphenyl azole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (afabp). *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 3511-5.
145. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, Hotamisligil GS. A genetic variant at the fatty acid-binding protein ap2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6970-5.
146. Roden M. Blocking fatty acids mystery tour: A therapy for metabolic syndrome *Cell Metab* 2007; 6: 89-91.
147. Pamuk BÖ. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri Ve Karotis İntima Media Kalınlığı. Uzmanlık Tezi. Ankara. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,2006:12-15
148. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001 December 1;111(8):607- 13.
149. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000 January;73(1):150-6.
150. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996 September 18;276(11):875-81.
151. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beucler I. et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 April;54(4):455-62.

152. Xue H, Zhao H, Liu X, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms rs2197076 and rs2241883 of FABP1 gene with polycystic ovary syndrome. *J Assist reprod Genet* 2016 Jan;33(1):75-83
153. Dihazi H, Kozoiolk Mj et al. FABP1 and FABP3 Have High Predictive Values for Renal Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2016;42(3):202-13
154. Mikus M, Drobin K, Gry M et al. Elevated levels of circulating CDH5 and FABP1' in association with human drug-induced liver injury. *Liver int* 2016 May 25.
155. Schroeder f, Martin GG et al. Fatty Acid Binding Protein-1 (FABP1) and the Human FABP1 T94A Variant: Roles in the Endocannabinoid System and Dyslipidemias. *Lipids* 2016 Jun;51(6):655-76.
156. Hamza M, İbrahim M et al. Heart-type fatty acid-binding protein as a diagnostic biochemical marker for early detection of myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2016;71(5):537-541.
157. Sun DL, Cen YY et al. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016 Sep 29;6:34371.
158. Pyeti AK et al. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein: A Better Cardiac Biomarker than CK-MB and Myoglobin in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Clin Diagn Res* 2015 Oct;9(10):BC08-11.
159. Salim SY, Young PY et al. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *J Surg Res* 2016 Jul 16. pii: S0022-4804(16)30241-4.
160. Wood SM, Gill AJ et al. Fatty acid-binding protein 1 is preferentially lost in microsatellite instable colorectal carcinomas and is immune modulated via the interferon γ pathway. *Mod Pathol* 2016 Sep 30.
161. Cho SJ, Ferrell LD, Expression of liver fatty acid binding protein in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2016 Apr;50:135-9.
162. Peng XE, Wu YL et al. Association of a Human FABP1 Gene Promoter Region Polymorphism with Altered Serum Triglyceride Levels. *Plos One* 2015 Oct 6;10(10):e0139417.
163. Parmaksız G, Noyan A et al. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. *Pediatr Nephrol* 2016 Jan;31(1):97-103.
164. Fu WJ, Wang DJ et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein change in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin Prac.* 2015 Sep;109(3):e36-8.
165. Chang HS, Park JS et al. Association analysis of FABP1 gene polymorphisms with aspirin-exacerbated respiratory disease in asthma. *Exp Lung Res.* 2014 Dec;40(10):485-94.

