

DERLEME

**Hayriye Ak Yıldırım,
Ramazan Memişoğulları**

Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyokimya Anabilim
Dalı, Düzce

*Yazışma adresi:
Ramazan Memişoğulları
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD, 81620-Düzce
Tel:0380 5421386
Faks: 0380 5421387
Email:memisogullari@hotmail.com*

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar

ÖZET

Polikistik Over Sendromu reproduktif dönemdeki kadınların %5-10'unda görülmektedir. Çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen hala patofizyolojisi hakkında tereddütler vardır. Polikistik Over Sendromu, hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, steroidogenez bozukluğu, intraovarian faktörler, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, obezite, genetik faktörler, anormal granuloza hücreleri, enzimatik defektler gibi birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu derlemede bu konuların araştırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, insülin rezistansı.

Biochemical Disturbances Seen in Polycystic Over Syndrome

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome is seen 5-10% of women in reproductive period. Although many clinical, laboratory and experimental data are present, there are still doubts about the pathophysiology. Polycystic Ovary Syndrome can be considered as a multifactorial disease that is occurred with the synergistic effect of several systems as a result of the malfunction such as hypothalamic-pituitary dysfunction, disorder of steroidogenesis, intraovarian factors, insulin resistance, hyperinsulinemia, obesity, genetic factors, abnormal granulosa cells, enzymatic defects. In this review, we aimed to investigate these issues.

Key Words: Polycystic over Syndrome, insülin resistance

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstra glanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi ciddi sağlık sorunları ile de ilişkilendirilen karmaşık bir hastalıktır (1,2). PKOS'un ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal adlı bilim adamları tarafından tanımlandığı kabul edilir. Bu iki bilim adamı yayınladıkları makalede; aşırı tüylenme, adet görememe, gebe kalamama, aşırı kilo alma ve diğer bazı belirtilerden oluşan bir sendrom olarak sunmuşlar ve yumurtalıklarda çok sayıda kistik oluşumdan bahsetmişlerdir (3). PKOS'un reproduktif dönemdeki kadınların %5-10 unda izlendiği düşünülmektedir (4).

PKOS'da Biyokimyasal Bozukluklar

Çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS aşağıda belirtilen birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülebilir.

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2- Steroidogenez bozukluğu
- 3- İntraovarian faktörler
- 4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 5- Obezite
- 6- Genetik faktörler
- 7- Anormal granüloza hücreleri
- 8- Enzimatik defektler

1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon: PKOS'un patogeneğinde hastalığın folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) arasındaki düzensiz regülasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overdeki teka hücrelerini stimüle ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini stimüle ederek androstenedionun estrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur ve LH, FSH'ye göre daha yüksek miktarlarda salgılanmakta böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferik dokularda testosterona dönüşmektedir (5).

2- Steroidogenez bozukluğu: Diğer bir hipotez ise fonksiyonel over hiperandrojenizmine bağlı intra overyan androjen fazlalığıdır. Primer fonksiyonel over hiperandrojenizminin ise steroidogenez disregülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bayanlarda androjenler eşit miktarlarda hem adrenal bez hem de overlerden salınmaktadır. PKOS'lu bayanlarda ise androjenlerin ana kaynağı özellikle androstenedion salgılayan overlerdir. Dolaşımdaki androstenedion ise periferik dokularda, örneğin adipoz doku ve ciltte testosterona dönüşmektedir. Artmış androjen düzeyi ise karaciğerde üretilen, testosteronu bağlayan protein olan seks-hormonu-bağlayıcı globulini (SHBG) azaltmakta, böylece biyolojik olarak aktif olan serbest testosteron düzeyi artmaktadır (5).

3- İntraovarian faktörler: Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüşür. Yüksek androjenik seviyede ise aromataz yerine 5-alfa-redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E₂ ve androstenedion'un periferik dönüşümünden oluşan östron'un (E₁) negatif feedback etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lularda FSH'nin tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır, fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovarian stromal dokuyu artırır. Stromal dokuda artış, LH uyarımı ile androstenedion ve Testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesinde artma normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür folikül atrezi indüklenir (6,7).

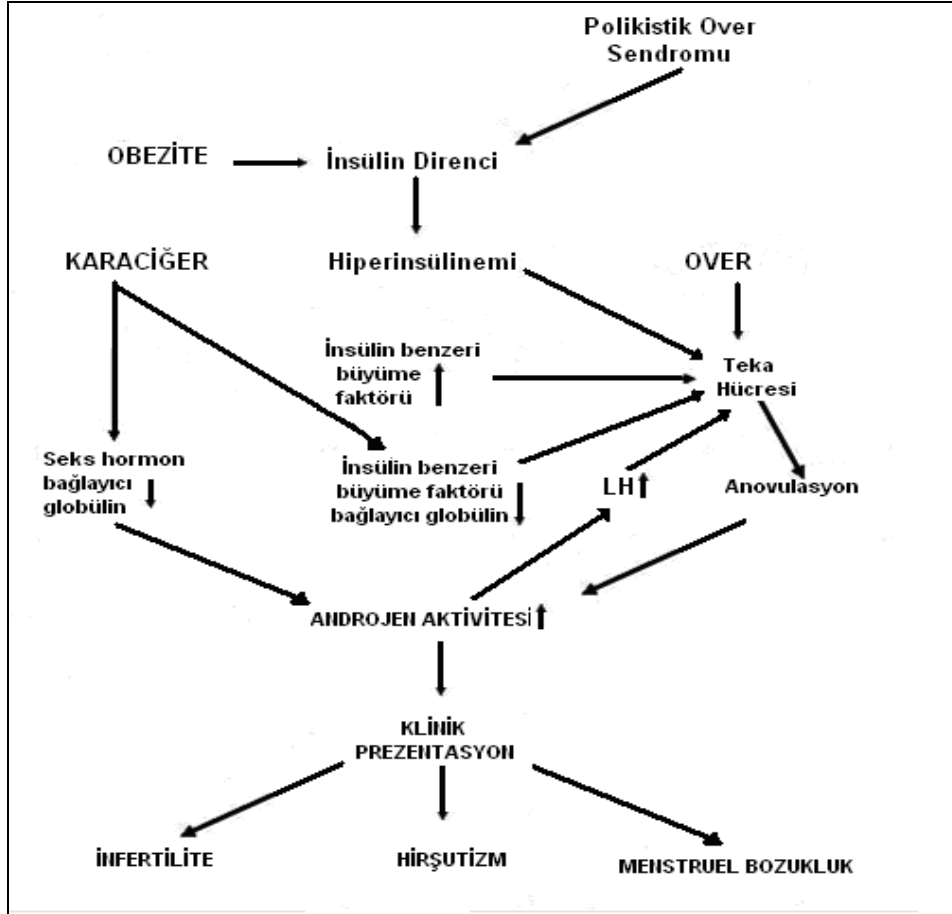
4- İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi: Non-obez PKOS' lu kadınların % 30'u, obez PKOS'u kadınların ise % 75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (8). İnsülin rezistansı: HOMA-IR = Açlık glukoz (mmol/l) x açlık insülin / 22,5 olarak tanımlanmaktadır. HOMA-IR > 2,5 insülin rezistansının arttığını gösterir. İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (9).

PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu hastalarda beta hücre defekti de görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (7).

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri bulunmaktadır (10). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenez, aromataz aktivitesi ve ovarian gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını artırarak, LH'nin bağlanma kapasitesini artırır, insülinle düzenlenen İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) IGF-1'i bağlayarak

etkisini azaltır. Fakat yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa enzim aktivitesi artarak, ovarian androjen salınımı artar (6,8).

İnsülin karaciğerden Seks Hormon Bağlayan Globulin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (6).



Şekil 1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

5- Obezite: PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Ancak obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı bulunur. PKOS'da karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi şeklinde meydana gelen android tipte obezite olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini

azaltarak serbest testosteron ve E₂ düzeylerinde artışa neden olmaktadır (6,7,11).

Zayıf PKOS'lularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunur ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (11).

6- Genetik faktörler: PKOS'un ailevi kümelenmesi, hastalığın moleküler genetik temelini araştırılmasına neden olmuştur (12). Birçok yayın PKOS'un ailesel bir hastalık olduğunu

ve hastalığın değişik yollarla kalıtıldığını göstermiştir (13). Fakat hastalığın genetik temeli hala tartışma konusudur. Hastalığın kalıtım şeklinin saptanamamasının ise kliniğinin heterojen olmasına bağlanmaktadır. İnsülinin sekresyon ve faaliyetini etkileyen genler, üreme ile ilgili genler, obezite ve enerji regülasyonundan sorumlu genler, steroid metabolizmasından sorumlu genler gibi birçok aday gen veya genler PKOS'un etiolojisinde çalışılmıştır (12).

7- Anormal Granüloza hücreleri: Bir çalışmada, PKOS olgularının folikülleri yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (14).

8- Enzimatik Defektler: İnsan ovarian 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 (15).

PKOS TANISI VE BİYOKİMYASAL BELİRTEÇ OLABİLECEK PARAMETRELER

Ultrasonografide (USG) polikistik over görünümünün olması tanı koymak için yeterli değildir. Normal kadınların da % 8-25'inde polikistik over (PKO) görüntüsüne rastlanabilmektedir (16,17). Bu yüzden tanısız olarak PKO görüntüsünün kullanılmasından şiddetle kaçınılması önerilmiştir (6).

Genellikle çalışmalar, PKOS ile beraber görülen endokrinolojik bozukluklar 1990 NIH Konferansı, PKOS'u açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovülasyon olarak tanımlamıştır, yani diğer tanılar ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncesine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (18,19)

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

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

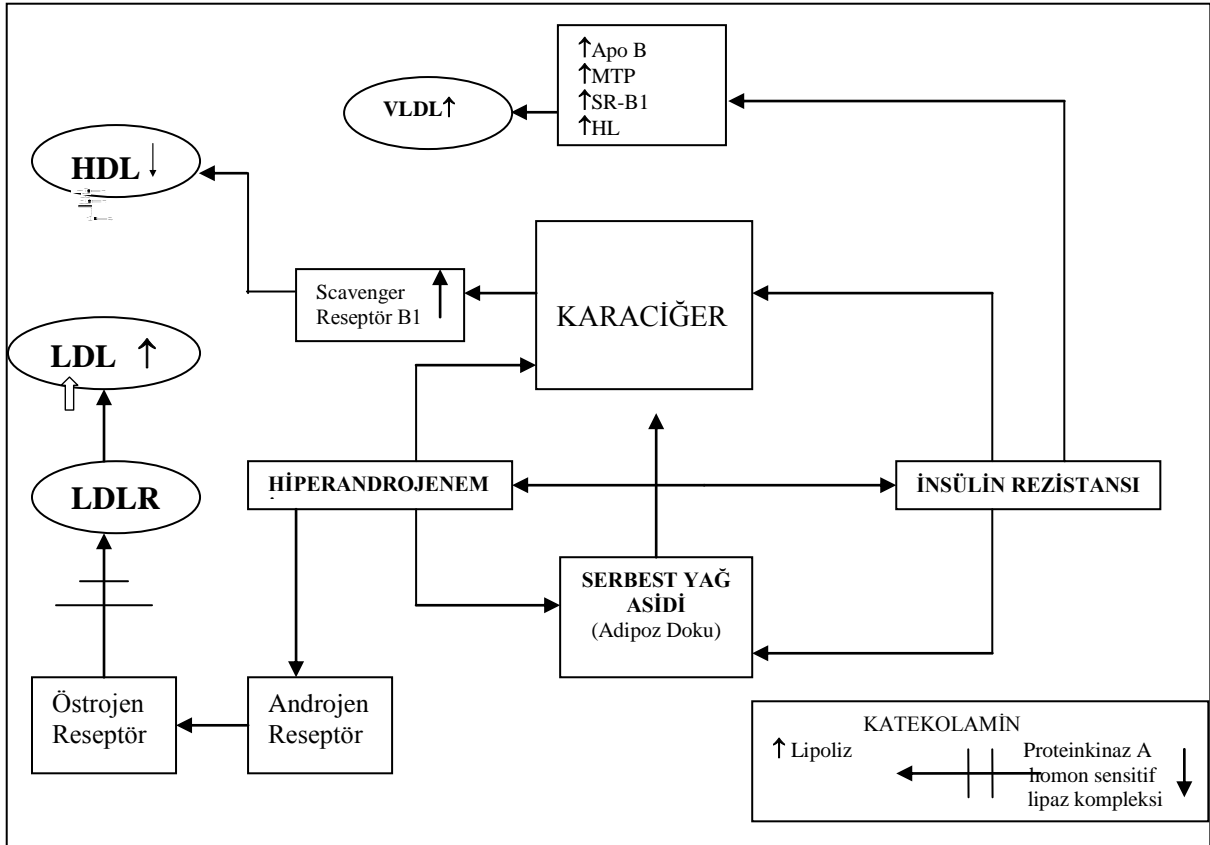
* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

PKO; Adams ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi USG ile stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümünü ifade etmektedir (20).

PKOS' un tanısını koymak için **USG'** de polikistik over görünümünün yanında bazı klinik (Oligomenore/amenore, obezite, hiperandrojenizm, akne, hirsutizm, alopesi) ve biyokimyasal parametrelerin de [**T.Testosteron >3 ng/mL (%50-150 artış), Serbest testosteron indeksi >7, LH/FSH oranı >2**] bulunması gerekmektedir (20, 21). Çünkü USG' de polikistik over görünümü androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan tip konjenital adrenal hiperplazi, Cushing's sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşmaktadır.

Açlık kan şekeri değerleri PKOS için iyi bir tarama testi olmadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (22). Açlık glikoz düzeyleri yerine **2 saatlik OGTT** hem açlık glikoz düzeyini hem bozulmuş gukoz toleransı ve diabet tanılarını sağladığı için tercih edilmesini öneren yayınlar mevcuttur (23). Aynı şekilde American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) PKOS hastalarının oral glikoz testi ile taranmasını önermektedir. OGTT hem diabet hem bozulmuş glikoz toleransı tanısı konulmasına imkânı sağlar ve beta hücre fonksiyonunda zaman içinde olabilecek değişikliklerden etkilenmediğinden PKOS için daha iyi bir tanı testi olarak görülmektedir. Amerikan Diabet Birliği (1997) 75 gr OGTT 2 saat değeri 140-200 mg/dl ise bozulmuş glikoz toleransı tanısı konulmasını önermektedir.

PKOS'lu hastaların yaklaşık %70 'inde **anormal serum lipit profiline** rastlanmaktadır (24). Yüksek **Trigliserit** ve **LDL kolesterol**, düşük **HDL kolesterol** düzeyleri ile diyabet hastalarının lipit profiline benzediği tespit edilmiştir. **Hiperinsülinemi** ve **hiperandrojenemi** adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini artırır ve dolaşıma serbest yağ asidi salgılatır. Karaciğerde artan serbest yağ asitleri VLDL sekresyonunu sitümüle eder ve bu da hipertrigliseridemiye neden olur (24).



Şekil 2: İnsülin rezistansı Apo B ve VLDL'nin karaciğerde sentezini artırır ve hipertrigliseridemiye yol açar (24).

Conway ve arkadaşları en karakteristik lipid değişiminin **HDL₂'deki düşüklük** olarak rapor etmişlerdir (25). Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu söylenmektedir (26). PKOS'lu kadınlarda hepatic lipaz aktivitesinin artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar da daha aterojenik özelliktedir. Bu da bize HDL'de azalma ve LDL'de artmayı açıklamaktadır (27). Ayrıca **serbest yağ asitlerindeki artış, oksidatif stres artışı, okside LDL kolesterol artışı, HDL kolesterolde düşme** ve **proinflamatuvar adipokinlerde artışa** yol açarak (TNF, leptin gibi) endotel fonksiyonunu bozabilir. Ayrıca hiperinsülinemi direkt olarak veya IGF-1 aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofi ve hiperplazisini uyarır ve ateroskleroza yol açar.

Ayrıca PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda aterosklerotik olayların artmasına **anormal koagülasyonun** da katkıda bulunabileceği bulunmuştur. Yıldız ve arkadaşları tarafından diyabeti olmayan PKOS hastaları yaş ve BMI bakımından eşit olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında **global fibrinolitik aktivitenin düştüğü** gözlemlenmiştir (28). **Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI)** plazmin oluşumunu ve fibrinolizi inhibe eden, trombotik

bozukluklarda etkisi son yıllarda keşfedilmiş bir risk faktörüdür. PKOS'lu kadınlarda ayrıca fibrinolizin güçlü bir inhibitörü olan **plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)** konsantrasyonu da artmıştır. Bu da tromboz eğilimini artırır (29,26,30) ve miyokard infarktüsü (MI) gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktördür (31,32). Oral ve arkadaşları tarafından PKOS hastalarında yapılan bir çalışmada plazma **TAFI, PAI-1, D-dimer, AT III ve trombomodulin** seviyeleri yaş ve BMI bakımından eşit olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuş (33). Fakat Erdoğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PKOS hastalarının plazma TAFI seviyeleri sağlıklı kontrollerinkine benzer bulunmuştur (34).

PKOS; çok değişkenli yapılan çalışmalarda diyabet, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (24).

CRP; miyokard infarksiyonu, inme, ani kardiyak ölüm ve periferik vasküler hastalıkları içeren miyokardiyal olayların hızı ile bağlantılı bir inflamasyon belirteçidir. Aktive makrofajların ürettiği CRP'nin sadece ateroskleroz sürecinde bir inflamatuvar belirteç mi veya vasküler hastalıkların gelişiminde aktif rol alan bir belirteç mi olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır (24).

Boulman ve arkadaşları tarafından 116 PKOS hastasında yapılan çalışmada CRP seviyesinin yükseldiği doğrulanmıştır (35).

Bazı çalışmalar plazma *homosistein* düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve hafif artmış homosistein düzeylerine yol açan genetik nedenlerin, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir (36). Loverro ve arkadaşlarının çalışmasında PKOS'lu genç kadınlarda normal sınırlarda olmakla birlikte artmış homosistein düzeyleri tespit edilmiştir (37).

Asimetrik dimetilarginin (ADMA); vasküler tonusu düzenleyerek vasküler homeostazın sürdürülmesini sağlayan, trombosit agregasyonunda, lökosit-endotel etkileşimi ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunda hız kısıtlayıcı olarak rol alan, trombositlerin adezyon yeteneğini ve trombus oluşumunu azaltarak koroner arter spazmını önleyen, lipid peroksidasyonu sırasında zincir parçalayıcı bir antioksidan şeklinde etki göstererek antiaterojenik etkide bulunabilen nitrik oksit (NO) biyosentezinin majör inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda plazma ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Heutling ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu hastalarda ADMA seviyesi önemli derecede yüksek

bulunmuş ve ADMA seviyesinin insülin rezistansının derecesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (38).

Melatonin; epifiz bezinde triptofandan sentezlenir ve plazmada proteinlere bağlanarak karaciğerde metabolize olduktan sonra idrarla başlıca metaboliti olan 6- Hidroksimelatonin-sülfat olarak atılır (39). Melatonin'in sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde, uyku, duyu durum, üreme ve belki de tümör büyümesi ve yaşlanmada biyolojik role sahip olduğunu belirten yayınlar vardır (40). Fakat melatoninin üreme fonksiyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Cavallo ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada yüksek nokturnal melatonin seviyesinin GnRH, over fonksiyonları ve pubertal gelişim üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bulunmuştur (41). Luboshitzky ve arkadaşlarının PKOS'lu kadınlarda yaptığı çalışmada 6-Hidroksimelatonin-sülfat seviyeleri kontrol gurubuna göre yüksek bulunmuştur (42).

PKOS; obezite, tip2 diyabet, hipertansiyon, endometrium karsinomu (karşılanmamış östrojene bağlı), koroner arter hastalığı, endotel fonksiyon bozukluğu ve bunlara bağlı komplikasyonların görülebildiği bir sendromdur. Bu nedenle hastaların geniş çapta incelenip tedavi süreçlerinin belirlenmesi hayat standartlarının iyileştirilmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Hart R. Polycystic ovarian syndrome-prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19(6): 529-535
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4237-4245
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29: 181-191
4. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(4): 389-397
5. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Chapter 12 Anovulation and the Polycystic Ovary. 465-491
6. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res.* 2007; 68(5): 209-217.
7. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27(4): 877-902
8. Acien P, Ouereda F, Matallin P et al. Insulin, androgens, and obesity in women with andwithout polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril.* 1999; 72(1): 32-40
9. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med.* 1989; 110(5): 386-399
10. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1991; 55(6):1057-61.
11. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Surv.* 1999; 54(6): 403-413
12. Diamanti-Kandarakan E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update.* 2005; 11(6): 631-643.
13. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001; 75(1): 53-58
14. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinol.* 1984; 2: 244-246

15. 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(4): 1158-65
16. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet.* 1988; 16;1(8590): 870-872.
17. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Hubtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78(2): 137-41.
18. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 168-174
19. 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
20. Adams J, Polson D, Frank S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 9;293(6543): 355-359.
21. Nobels F, Dewailley D. Puberty and polycystic ovary syndrome: the insulin/Insulin-like growth factor hypothesis. *Fertil Steril.* 1992; 58(4): 655-66.
22. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening Women With Polycystic Ovary Syndrome for Metabolic Syndrome *Obstet Gynecol.* 2005; 106(1): 131-137
23. Yıldız BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8(6): 649-656
24. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women. *Obstet Gynecol.* 2009; 2(4): 232-239.
25. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 37: 119-125
26. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996; 44(3): 277-284
27. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54(4): 447-453.
28. Yıldız BO, Haznedaroğlu IC, Kirazlı S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3871-3875
29. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1995; 44(5): 611-616
30. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 623-629
31. Meade TW, Mellows S, Brozovic M et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 1986; 2(8506): 533-537.
32. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 332(10): 635-641
33. Oral B, Mermi B, Dilek M, Alanoğlu G, Sütçü R. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1997; 46: 454-457
34. Erdoğan M, Karadeniz M, Alper GE et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116(3): 143-147
35. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5): 2160-2165
36. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Brattstrom L Ueland PM. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med.* 1999; 246(5): 425-454
37. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 53(3):157-62.
38. Heutling D, Schulz H, Nickel I et al. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(1): 82-90.
39. Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2003; 56: 103-112
40. Brzezinski A. Melatonin in humans. *New Engl J Med.* 1997; 336: 186-195.
41. Cavallo A. Melatonin and human puberty. *Current perspectives.* *J Pineal Res.* 1993; 15: 115-121.
42. Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Herer P, Nane R. Urinary 6- sulfatoxymelatonin excretion in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: the effect of ethinyl estradiol - cyproterone acetate treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2003; 17: 441-447