



T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FARKLI FENOTİPLERE SAHİP
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİ YÖNÜNDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bahadır ERTÜRK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Recai PABUÇCU

ANKARA 2015

ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki asistanlık eğitimi sürecimde mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, iyi bir kadın doğum uzmanı olmam konusunda üzerimde çok emeği olan tez danışmanı hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Recai Pabuçcu'ya en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Hem öğrencilik hem de asistanlık sürecimde hocam olan Sayın Prof. Dr. Sevim Dinçer Cengiz'e eğitimime, bilimselliğime ve hastalarımın yaklaşım konusunda değerli katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Eğitimim konusunda katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen, kendisinden çok değerli bilgiler öğrendiğim, çok sevdiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gamze Sinem Çağlar'a saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman destek olan Yrd. Doç. Dr. Aslı Yarcı Gürsoy, Yrd. Doç. Dr. Mine Kiseli, Yrd. Doç. Dr. Emre Göksan Pabuçcu'ya katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Sayın Doç. Dr. Nafiye Yılmaz, Sayın Uzman Dr. Hakan Timur, Sayın Uzman Dr. Esra İşçi Bostancı'ya tezime olan katkıları nedeniyle en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Polikistik Over Sendromu	4
2.2. Tanı	5
2.3. Epidemiyoloji	7
2.4. Etiyoloji	7
2.5. Genetik	7
2.6. Patofizyoloji	11
2.7. Semptom ve Bulgular	17
2.8. Ayırıcı Tanı	24
2.9. Uzun Dönem Sağlık Riskleri	27
2.10. Klinik Yönetim	29
3. MATERYAL VE METOD	32
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	66
7. ÖZET	69
8. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

17-OHP	:	17 Hidroksiprogesteron
AE-PCOS	:	Androgen Excess and PCOS Society Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
ACTH	:	Adrenokortikotropik Hormon
AS	:	Androstenedion
ASRM	:	American Society for Reproductive Medicine Amerikan Üreme Sağlığı Derneği
BMI	:	Body Mass Index Vücut Kitle İndeksi
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	:	Diabetes Mellitus
E 1	:	Östron
E 2	:	Östradiol
ESHRE	:	European Society of Human Reproduction and Embryology Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
FGS	:	Ferriman Gallwey Skoru
FSH	:	Follicle Stimulating Hormone Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	:	Growth Hormone Büyüme Hormonu
GnRH	:	Gonadotropin Releasing Hormon Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	:	High Density Lipoprotein Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	:	Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance
HT	:	Hipertansiyon

IGF-1	:	Insulin-Like Growth Factor 1 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
KAH	:	Konjenital Adrenal Hiperplazi
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	:	Low Density Lipoprotein Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	:	Luteinizing Hormone Luteinizan Hormon
MTHFR	:	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NICHD	:	National Institute of Child Health and Human Development Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NIH	:	National Institutes of Health Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
QUICKI	:	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi
P	:	Progesteron
PCR	:	Polimeraze Chain Reaction Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKO	:	Polikistik Over
PKOS	:	Polikistik Over Sendromu
SHBG	:	Sex Hormone-Binding Globulin Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T	:	Testosteron
TG	:	Trigliserid
TSH	:	Thyroid Stimulating Hormone Tiroid Stimulan Hormon
VLDL	:	Very Low Density Lipoprotein Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	:	World Health Organization Dünya Sağlık Örgütü

ŒEKİLLER DİZİNİ

- Œekil 1 : Seks Steroid Biyosentezi
Œekil 2 : PKOS Patofizyoloji Modeli
Œekil 3 : İnsülin Direnci ve PKOS
Œekil 4 : Hiperandrojenizm ve PKOS
Œekil 5 : Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması
Œekil 6 : Polikistik Overlerin Ultrasonografik Görüntüsü
Œekil 7 : Polikistik Over Sendromu Fenotipleri Dağılımı

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1 : PKOS Fenotiplerinin Klinik Özellikleri
- Tablo 2 : PKOS Tanısı İçin Kullanılan Kriterler
- Tablo 3 : PKOS ile İlişkili Olabilecek Genler Tablosu 1 ve 2
- Tablo 4 : Oral Glukoz Tolerans Testi
- Tablo 5 : WHO'nun Obezite Sınıflandırması Tablosu
- Tablo 6 : Rotterdam Kriterleri Tablosu
- Tablo 7 : PKOS Fenotipleri Prevalans Tablosu
- Tablo 8 : Fenotipler Arası Hiperandrojenizmin Klinik Bulguları Prevalansı
- Tablo 9 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri
- Tablo 10 : PKOS Fenotiplerinin ve Kontrol Grubunun BMI Dağılımı
- Tablo 11 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Glukoz Metabolizması Yönünden Değerlendirilmesi
- Tablo 12 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Lipid Profili Yönünden Karşılaştırılması
- Tablo 13 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Gonadotropin ve Androjenler Yönünden Karşılaştırılması
- Tablo 14 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Yönünden Değerlendirilmesi 1 ve 2
- Tablo 15 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubundaki Metabolik Sendrom Prevalansı
- Tablo 16 : Metabolik Sendromu Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi
- Tablo 17 : Farklı Ülkelerdeki PKOS Fenotipleri Prevalansı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligo-ovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenemi bulguları ve çok sayıda küçük ovaryan kistlerle karakterize üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir endokrinopatidir. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10 kadarı bu hastalıktan etkilenir (1) (2) (3). Polikistik over sendromu tüm ırkları ve ulusları eşit oranda etkiliyor gibi görünmektedir.

Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından anovulasyon ile birlikte görülen bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (4). 80 yıldır devam eden araştırmalarla sendromla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen henüz sendromun etiyopatogenezi net ortaya konulamamıştır. Sendromun heterojen bir karakterde olması tanı kriterleri konusunda görüş birliğini zorlaştırmıştır.

Polikistik over sendromu tanısı günümüzde aynı zamanda bir dışlama tanısıdır. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH), Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler gibi diğer etiyolojiler ekarte edilmelidir. Bu nedenle bu gibi hastalıklar PKOS tanısı konulmadan dışlanmış olmalıdır. (1) PKOS aynı zamanda ovaryan hiperandrojenemi olarak da adlandırılır (5).

PKOS tanısı konulmuş kadınlar infertilite, disfonksiyonel kanama, endometrium kanseri, obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı yönünden artmış risk taşırlar (6).

Patofizyolojisi uzun yıllardır tartışılan polikistik overlerin tanımlanması zor bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. En olası açıklama kronik anovulasyonun yeteri kadar uzun süre sebat etmesidir.

Hekimler, PKOS ve anovulasyonun yol açabileceği klinik problemlerin oluşmasını önlemek için bu hastaları tedavi etmek zorunda olduklarını bilmelidir. Bu aynı zamanda modern koruyucu hekimliğin önemli bir görevidir. Hastalığın etkin bir tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle uygun tanının konulması şarttır. PKOS için tanı kriterleri halen tartışılmaya devam etmektedir.

İlk kez 1990 yılında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından düzenlenen konferansta PKOS tanısında;

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Menstruel disfonksiyon
3. Benzer klinik tabloya sahip diğer hastalıkların dışlanması önerildi.

İkinci önemli konsensüs toplantısı Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam'da yapıldı. PKOS tanısı için hastanın üç majör kriterden en az iki tanesine sahip olması gerektiği belirtildi.

1. Oligo/anovulasyon
2. Hiperandrojenizm (Klinik veya biyokimyasal bulgular)
3. Polikistik overler (Ultrasonografi ile belirlenen)
ve diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanmalıdır (7).

Üçüncü toplantı Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği (AE-PCOS) tarafından 2006 yılında yapıldı. PKOS tanısı için;

1. Hiperandrojenizm (Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
ve diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanmalıdır (8).

PKOS'lu hastalar bu tanı kriterlerine göre dört ana fenotipe ayrılırlar;

1. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
2. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
3. Fenotip : Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
4. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi

Tablo 1: PKOS Fenotiplerinin Klinik Özellikleri

PKOS fenotipleri	Anovulasyon	Hiperandrojenemi	Polikistik Overler
Fenotip 1	+	+	+
Fenotip 2	+	+	-
Fenotip 3	-	+	+
Fenotip 4	+	-	+

Bu çalışmada farklı fenotiplere sahip PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesi, benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılarak hastalığın uygun tanı ve tedavisine önemli bir katkı yapılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ektraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması ile yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkabilen, kronik seyirli bir endokrin bozukluktur. (9)

PKOS ilk defa 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tarif edildi (4). Stein ve Leventhal amenore, hirsutizm ve çok sayıda küçük kistler içeren kalın tunikalı overlere sahip 7 hasta bildirdiler. Ovaryan wedge rezeksiyon yapılan 7 hastanın tümünde regüler menstruasyonların yeniden başladığı ve bunların ikisinin gebe kaldığını rapor ettiler. Wedge rezeksiyonun over korteksini incelttiği ve intraovaryan androjenleri azaltarak ovulasyona katkıda bulunduğu düşünüldü. Tarifledikleri bu sendroma da Stein – Leventhal Sendromu adı verildi.

Mc Arthur ve arkadaşları 1958 yılında bilateral polikistik overli kadınların idrarında luteinizan hormon (LH) düzeylerinin yükseldiğini tespit ettiler (10). 1970 ve 1980 yıllarında Yen ve arkadaşlarının çalışmalarında LH ve testosteron düzeylerinin PKOS'lu hastalarda yükseldiği tespit edildi. LH / FSH oranındaki artışın PKOS için tanı kriteri olarak kullanılması önerilmiştir (11) (12).

1981 yılında Sacrberi ve arkadaşları tarafından ilk kez polikistik over görünümü ultrasonografik olarak tanımlanmıştır (13). Daha sonraki yıllarda insülin rezistansı, hiperinsülinemi, metabolik sendrom ve PKOS ilişkisi farklı çalışmalarda ortaya konulmuştur (14) (15).

Günümüzde PKOS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen oligo/anovulasyon, androjen fazlalığı bulguları ve çok sayıda küçük ovaryan kistlerle seyreden, en sık üreme çağındaki kadınlarda görülen, kronik, endokrin bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (16) (17) (18) (19).

2.1.1. PKOS Tanı

Uzmanlar arasında kesin bir görüş birliği bulunmaması nedeniyle PKOS tanısı için kullanılan kriterler halen tartışılmaya devam etmektedir. PKOS'lu hastalar çeşitli sorunlar nedeniyle (infertilite, disfonksiyonel kanama, endometrium kanseri, obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi) risk altında olduklarından PKOS tanısı için nesnel bir tanım önem arz etmektedir.

PKOS tanısı için kullanılan en yaygın kriterler 1990 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health; NIH) tarafından tanımlanan kriterlerdir.

NIH 1990 Kriterleri:

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Kronik anovulasyon
3. Diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi

2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam kentinde Avrupa İnsan Üreme Sağlığı ve Embriyoloji Derneği (European Society of Human Reproduction and Embryology; ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (American Society for Reproductive Medicine; ASRM) tarafından PKOS için Rotterdam kriterleri öne sürüldü.

2003 ASRM/ESHRE Kriterleri:

1. Oligo ve/veya anovulasyon
2. Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte üç kriterden en az iki tanesinin bulunması PKOS tanısını koydurmaktadır.

2006 yılındaki son büyük toplantıda Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (Androgen Excess and PCOS Society; AE-PCOS) PKOS için son kriterleri öne sürdü (20).

2006 AE-PCOS Kriterleri:

1. Hiperandrojenizm (Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm)
2. Over disfonksiyonu (Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
3. Diğer ilişkili hastalıkların ekartasyonu

Tablo 2 : PKOS Tanısı İçin Kullanılan Kriterler

NIH Kriterleri
Aşağıdaki kriterlerin hepsini içerir
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtiler
Kronik anovulasyon
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
2003 ASRM/ESHRE Kriterleri
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması
Oligo ve /veya anovulasyon
Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal belirteçleri
Ultrasonografide polikistik overler
2006 AES Kriterleri
Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir
Hiperandrojenizm (Hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)
Ovaryan disfonksiyon (Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

2.1.2. PKOS Epidemiyoloji

Anovulasyon, amenore, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsutizm gibi birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilen ve toplumda sık görülen bir endokrinopati olan PKOS'un prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık gösterir. Reprodüktif dönemdeki kadınların %6-8 kadarı bu sendromdan etkilenir (2) (16) (17) (19) (21).

PKOS prevalansı obez, insülin rezistansı olan, diabetes mellitus tanılı, prematür adrenarş olanlarda ve PKOS tanısı bulunan kadınların 1.derece akrabalarında artış göstermektedir (22) (23) (24) (25) (26).

2.1.3. PKOS Etiyoloji

Normal ovulatuvar fonksiyon hipotalamik-hipofizer-gonadal aksın tüm düzeylerinin koordinasyonunu gerektirir. Anovulasyon bu aksın herhangi bir düzeyindeki bozulma sonucunda gelişebilmektedir. PKOS en sık anovulasyona neden olan hastalıktır. PKOS'un attı yatan nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak sendromun aile içi artmış prevalansı hem multifaktöriyel hem de poligenik olan genetik bir temel zemininde geliştiği yönünde fikirleri desteklemiştir (27). PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde hastalığın yaygın olarak gözlenmesi sendromun genetik temelleri üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur (26) (28) (29).

PKOS ile ilişkili aday genlerin saptanması hem hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlayacak hem de tanı ve tedavisinin uygun yapılabilmesine imkan verecektir.

2.1.4. Genetik

PKOS etiyojisinde ailesel komponent bulunması nedeni ile PKOS'un genetik analizi yönündeki çalışmalar hız kazanmıştır. Ancak hastalığın genetik ve fenotip olarak heterojen yapıda olması, hastalığın genetik analizini zorlaştırmaktadır.

Hiperandrojenemi, anovulasyon ve polikistik overlerin ailesel olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır. Hastalığın otozomal dominant olarak geçiş gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (28). Bu genlere sahip erkeklerde de prematür saç dökülmesi ortaya çıktığı tespit edilmiştir (30). PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında artmış obezite, insülin direnci ve yüksek trigliserid düzeyleri saptanmıştır (29) (31). PKOS'lu hastaların kız kardeşlerinde %50 oranında testosteron yüksekliği tespit edilmiştir (32). PKOS'lu hastaların ailelerinde yüksek insülin düzeyleri saptanan ve beta hücre disfonksiyonunun genetik geçişli komponenti olduğunu gösteren birçok araştırma mevcuttur (33) (34).

PKOS ile ilgili genetik çalışmalarda;

- a. Steroid hormon sentez ve etkisi ile ilgili genler
- b. Gonadotropin etkisi ve regülasyonu ile ilgili genler
- c. İnsülin sentez ve etkisi ile ilgili genler üzerinde yoğunlaşan çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak PKOS poligenik bir bozukluk gibi görünmekte olup çok sayıda genomik varyantın etkileşimini ve çevresel faktörlerin etkisini içermektedir (35).

Tablo 3 : PKOS ile İlişkili Olabilecek Genler Tablosu – 1

Gen	Kromozom Lokasyonu	Polimorfizm / Alel	İrk/Ülke	Örneklem Büyüklüğü	Bulgular
AGT	1q24.2	M235T / Epsilon 2	İtalyan Caucasian	95 vaka / 64 kontrol	Pozitif
CAPN10	2q37.3	SNP-43 SNP-19 SNP-63 SNP-44	Afrikan Amerikan US Caucasian	57 Afrikan Amerikan PCOS 124 Caucasian PCOS	Pozitif
CAPN10	2q37.3	SNP-43 SNP-19 SNP-63 SNP-44	İspanyol	148 PCOS / 93 Kontrol	SNP 44 için pozitif
CYP1A	15q24.1	T6235C	Hindistan	180 PCO / 72 Kontrol	Pozitif
CYP11A	15q23	D19S519	Yunan	80 PCOS / 90 Kontrol	Pozitif
CYP17	10q24.3	-34 promoter	Yunan	50 PCOS / 50 Kontrol	C/C genotip ile artmış risk
CYP19	15q21	CYP19 rs12907866 rs2414096	İspanyol	186 PCOS / 71 Kontrol	rs2414096 için pozitif
DRD3	3q13.31	MscI Y113H	Amerika İspanyol	180 kadın	İrregüler menstruasyon ile ilişkili
EPHx	1q42.12	H139R Haplotip	Fin	112 PCOS / 115 Kontrol	Sadece haplotip pozitif
FS	5p14	D5S822	Amerika	39 ASP	Pozitif
FSHR	2p21	T307A N680S	Japon	522 Kohort	Pozitif
FSH-β	11p14.1	Exon 3 T/C	Singapur Çin	135 PKOS / 105 Kontrol	PKOS ile ilişkili
H6PD	1p36.2	R453Q	İspanyol	116 PKOS / 76 Kontrol	Pozitif
HSD17B5	10p15.1	G-71A	USA	121 PKOS / 128 Kontrol	Pozitif
IGF2	11p15.5	Apa1 GA 3' UTR	İspanyol	72 PKOS / 42 Kontrol	Pozitif

Tablo 3 : PKOS ile İlişkili Olabilecek Genler Tablosu – 2

Gen	Kromozom Lokasyonu	Polimorfizm / Alel	İrk/Ülke	Örneklem Büyüklüğü	Bulgular
INS	11p15.5	INS VNTR	USA	224 Kohort	Klas 3 alelin paternal geçişi
INSR	19p13.3	H1058H C/T	USA	99 PCOS / 136 Kontrol	Pozitif
Chr19p3.13	19p13.3	D19S884	USA	85 PCOS / 87 Kontrol	Pozitif
IRS1	2q36.3	Gly972Arg	Caucasian Türk Şili	28 PCO / 53 PCOS / 224 Kontrol 60 PCOS / 60 Kontrol 146 PCOS / 97 Kontrol	Yüksek insülin düzeyi ile ilişkili Pozitif Pozitif
LH-β	19q13.33	Trp8ArgIle 15Thr	İngiltere Fin Hollanda Amerika	363 PKOS / 944 Kontrol	İngiltere için pozitif
MMP1	11q22.2	-1607 GG/G	Avusturya	62 vaka / 94 kontrol	Pozitif
PAI1	7q22.1	4G/5G promoter	Yunan	98 vaka PCOS / 64 Kontrol	Pozitif
PC-1	6q23.2	K121Q	Fin	143 PCOS / 115 Kontrol	Pozitif
PON1	7q21.3	L55M N192R	İspanyol	72 PKOS / 42 Kontrol	Sadece C-108T için pozitif
PPARG	3p25.2	Pro12A1aExon 6C→T	İtalyan	100 PCOS / 100 Kontrol	Pozitif
SHBG	17p13.2	Promoter (TAAAA)n	Yunan	185 PCOS / 324 Kontrol	Pozitif

2.1.5. Patofizyoloji

PKOS'un kronik anovulasyon ile ilişkisi en açık ve yaygın durumdur. PKOS'da anovulasyon patogenezinin reproduktif sistemin her düzeyindeki değişik mekanizmalar katkıda bulunur. PKOS patofizyolojisi halen net şekilde ortaya konulamamış olup multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

PKOS'lu kadınlarda günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artmış olup serumda testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17 alfa hidroksiprogesteron (17-OHP) ve östron hormonları da normal kadınlara göre daha yüksek düzeyde ölçülmektedir.

PKOS patofizyolojisinde genetik faktörlere ek olarak;

- a. Gonadotropin salgılanması ve fonksiyonu
- b. İnsülin salgılanması ve fonksiyonu
- c. Ağırlık ve enerji düzenlenmesi
- d. Androjen sentez ve fonksiyonları üzerine odaklanılmıştır.

Bu konular sırasıyla gözden geçirilecektir;

A. Gonadotropin Salgılanması ve Fonksiyonu:

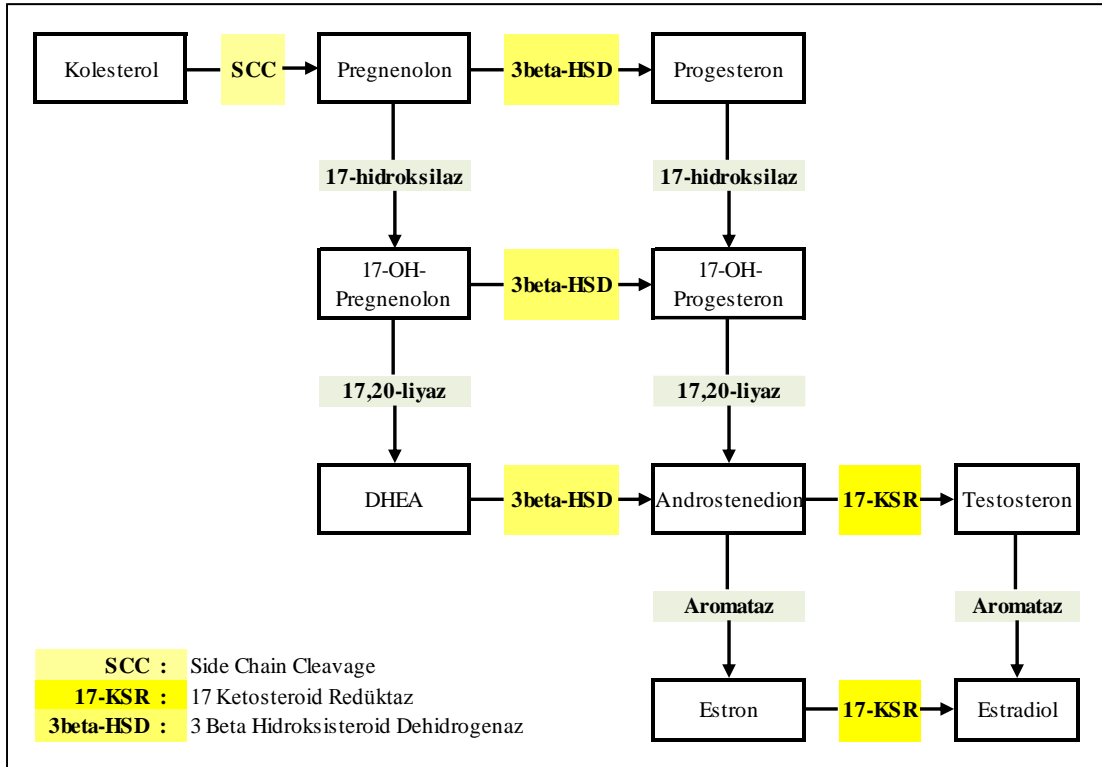
PKOS'lu kadınlarda anovulasyon uygun olmayan gonadotropin salgılanması ile karakterizedir. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatilitesinde değişiklikler, folikül stimulan hormon (FSH) ile karşılaştırıldığında, luteinizan hormonun (LH) baskın üretimine neden olur (36) (37). PKOS'lu kadınlarda artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. LH/FSH oranı LH lehine artmıştır (38) (39) (40).

FSH düzeyinin azalması, GnRH pulsatilitesinde artış ve artmış östrojen konsantrasyonunun kronik negatif feedback etkisi ile inhibin B düzeyindeki sınırlı artıştan kaynaklanmaktadır (41) (42).

PKOS'lu hastalarda santral gonadotropin dinamiğinde sapma mevcuttur. LH'ın hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artış söz konusu olup artmış salınım

frekansı endojen hipotalamik disfonksiyon, çevreden gelen anormal sinyallerin etkisi veya ikisinin toplam sonucu nedeniyle olmaktadır (43).

Gonadotropin releasing hormondaki pulsatil değişiklikler, luteinizan hormonun (LH) biyosentez ve salınımında artışa neden olur. LH ovaryan androjen üretimini uyarır. Göreceli FSH azlığı granüloza hücrelerinde aromataz enziminin uyarılmasına engel olup androjenin etkin östrojen olan östradiole dönüşümü azalır.

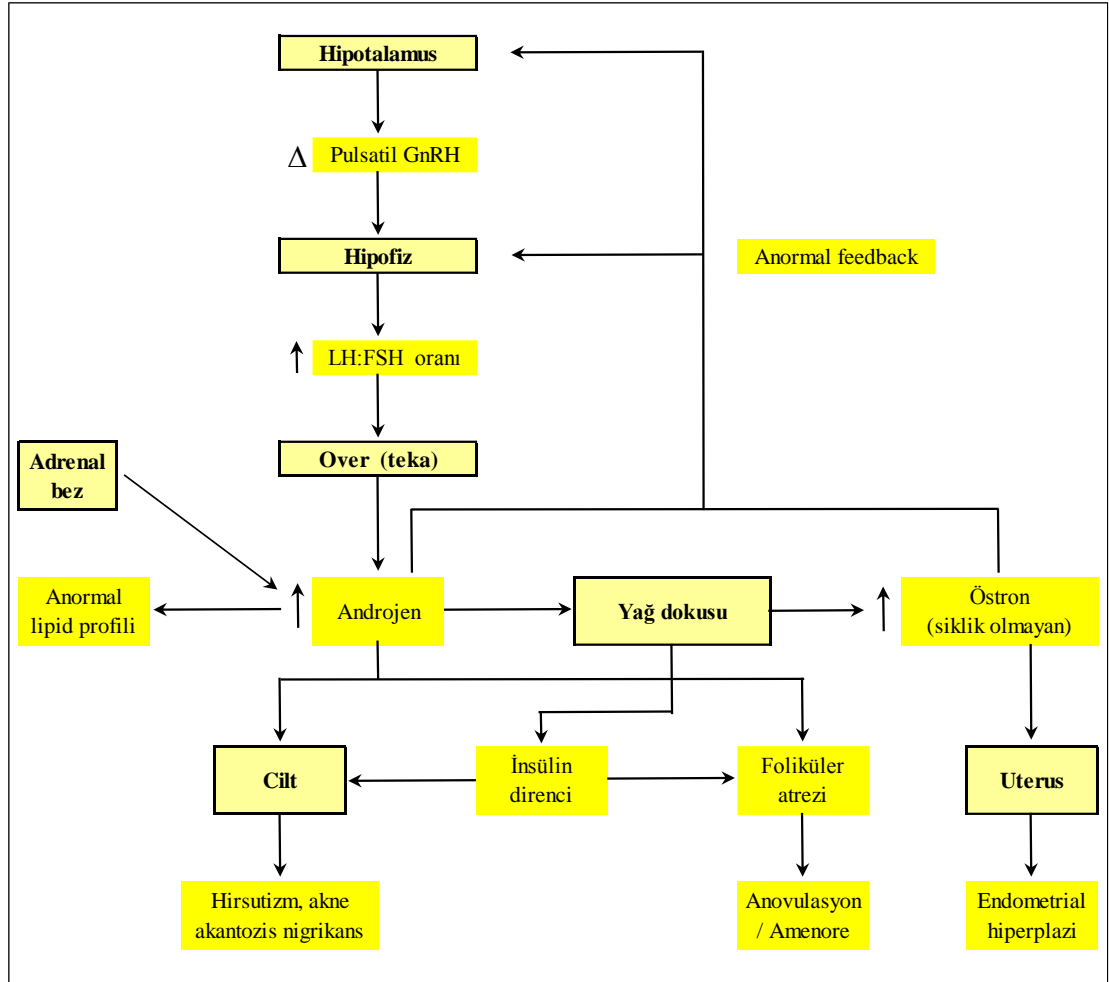


Şekil 1 : Seks Steroid Biyosentezi

Artmış folikül içi androjen düzeyleri, foliküler atrezinin sebebidir. Hiperandrojenemi ve insülin direncinin eşlik ettiği tablo kronik anovulasyon ve oligomenoreye neden olur. Dolaşımdaki artmış androjen düzeyleri de hiperlipidemiye, hirsutizm ve akne gelişimine yol açar. Ayrıca adrenal bezden salgılanan androjenler de tabloya katkıda bulunurlar.

Dolaşımdaki yüksek androjenler periferde östrojene dönüştürülür. Bu dönüşüm özellikle yağ dokusunun stromal hücrelerinde görülür. Yüksek östrojen düzeyleri hipotalamus ve hipofiz bezinin kronik feedbacki ile sonuçlanır. Endometriumun

karşılanmamış östrojen ile uzun süreli uyarılması endometrial hiperplazi oluşumuna neden olur. Birincil kanıtlar LH aşırı stimülasyonunun PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur.



Şekil 2 : PKOS Patofizyoloji Modeli

B. İnsülin Salgılanması ve Fonksiyonu:

PKOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha yüksek derecelerde insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi gösterirler. İnsülin direnci, artmış insülin miktarına karşı azalmış glukoz yanıtı olarak tanımlanır.

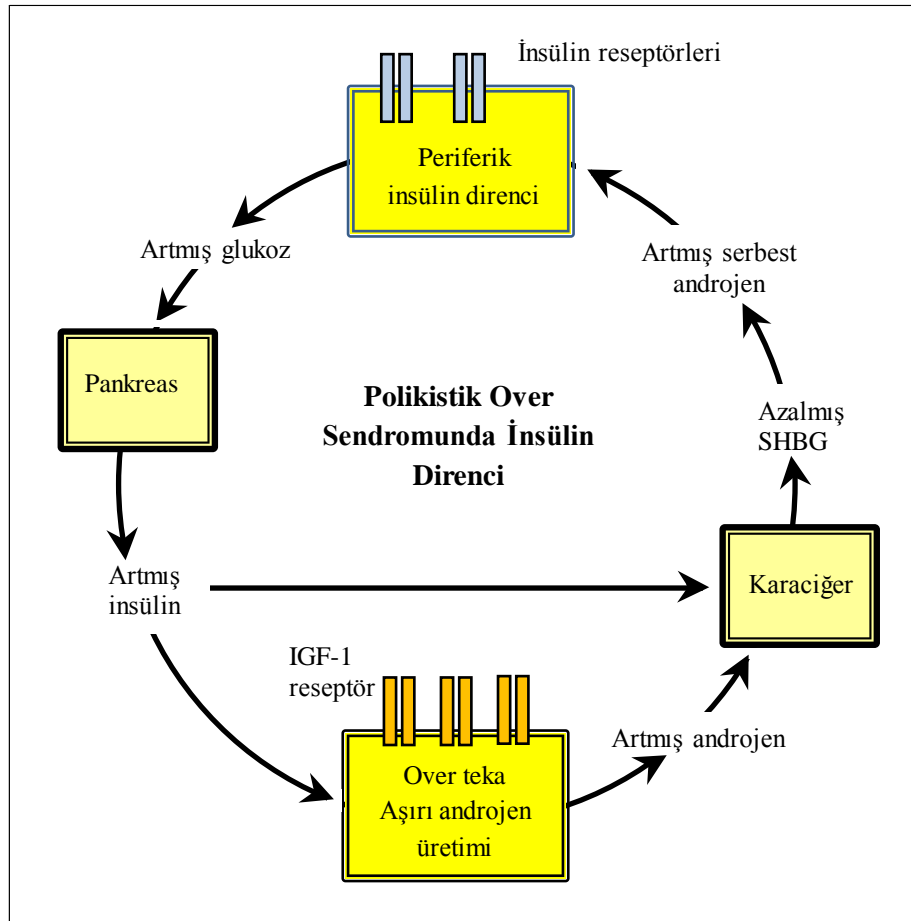
Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk kez 1921'deki bir olgu sunumu ile ortaya koyulmuştur (44). 1980 yılında hiperinsülinemi ve

hiperandrojenemi arasında korelasyon ve PKOS patogenezindeki insülin direncinin rolü ortaya konulmuştur (45). Günümüzde polikistik overler ile insülin direnci arasındaki ilişki artık iyi bilinen bir gerçektir.

PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi, overlerden androjen üretimini stimüle ederek ve hepatik seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) üretimini inhibe ederek hiperandrojenemiye neden olur.

İnsülin overlerin teka hücrelerine etki ederek androjen üretimini ve LH salınımını artırır (46) (47). İnsülin ve LH'nin sinerjik etkisi ovaryan androjen üretimini stimüle eder (48) (49).

Ayrıca hiperinsülinemi hiperandrojenemi gibi SHBG üretimini azaltmaktadır (50) (51). SHBG'nin azalması serbest androjen miktarını artmasına yol açarak insülin direncinin daha da belirginleşmesine neden olur. (52)



Şekil 3: İnsülin Direnci ve PKOS

PKOS'lu hastalarda insülin direncinin nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak insülin direnci; Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi birçok bozuklukta artış ile ilişkilidir. Bu nedenle PKOS'u uzun dönem sağlık sonuçları olan bir hastalık olarak kabul etmek gerekir.

İnsülin direnci mevcut PKOS'lularda klinik bulgular, hedef dokulardaki insülin direncinin pankreas tarafından kompanse edilip edilmediğine göre değişmektedir. Başlangıçta etkin kompensasyon, hiperinsülinemi ile sağlanır. Birçok hastada pankreasın beta hücreleri artık bu tempoya yanıt veremez. İnsülin düzeylerinde azalma önce glukoz toleransında bozulmaya, hiperglisemiye ve ardından diabetes mellitus gelişmesine neden olur. PKOS'lu hastalarda beta hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı gelişmeden de saptanabilir (53).

Periferik hedef dokulardaki insülin direncinin nedenlerini 3 farklı kategoride değerlendirmek mümkündür. İnsülin reseptörlerinin sayısında azalma, insülinin reseptörlerine bağlanmasında azalma ve insülin reseptörüne bağlandıktan sonra oluşan yetersizlikler.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Ancak insülin direncine sahip tüm kadınlar arasında PKOS sıklığı nispeten düşüktür (23). İnsülin direnci saptanmayan PKOS olgularında temel etiyoloji hiperandrojenemidir.

C. Ağırlık ve Enerji Düzenlenmesi:

PKOS gelişme olasılığı obezite varlığında artmaktadır (22) (23) (54). Hiperandrojenizmli, anovulatuvar, obez kadınların vücudunda android tip obezite adı verilen karakteristik bir yağ dağılımı tipi görülmektedir. Bu durum karın duvarlarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ birikiminin bir sonucudur. Yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı, insüline karşı ise duyarsızdır.

Yağ dokusunun gluteal ve femoral bölgelerde birikimi ile de jinekoid tip obezite oluşur. Bu iki tip obezitenin ayırımında bel/kaç çevresi oranı kullanılır. Android obezlerde bu oran $>0,85$ iken, jinekoid obezlerde $<0,75$ 'tir.

Obezitenin vücutta neden olduğu değişimler;

- Periferik aromatzasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünün artması
- Karaciğerde SHBG yapımının azalması, bunun sonucu olarak serum serbest östradiol ve serbest testosteron düzeylerinin yükselmesi
- Ovaryan stromal dokuda androjen yapımını arttıran insülin direnci

Obezite tek başına insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Obezitesi olmayan anovulatuvar PKOS'lu hastaların tümünde insülin direnci bulunmayabilir ancak obez, anovulatuvar PKOS'lu hastaların hemen hepsinde insülin direnci mevcuttur.

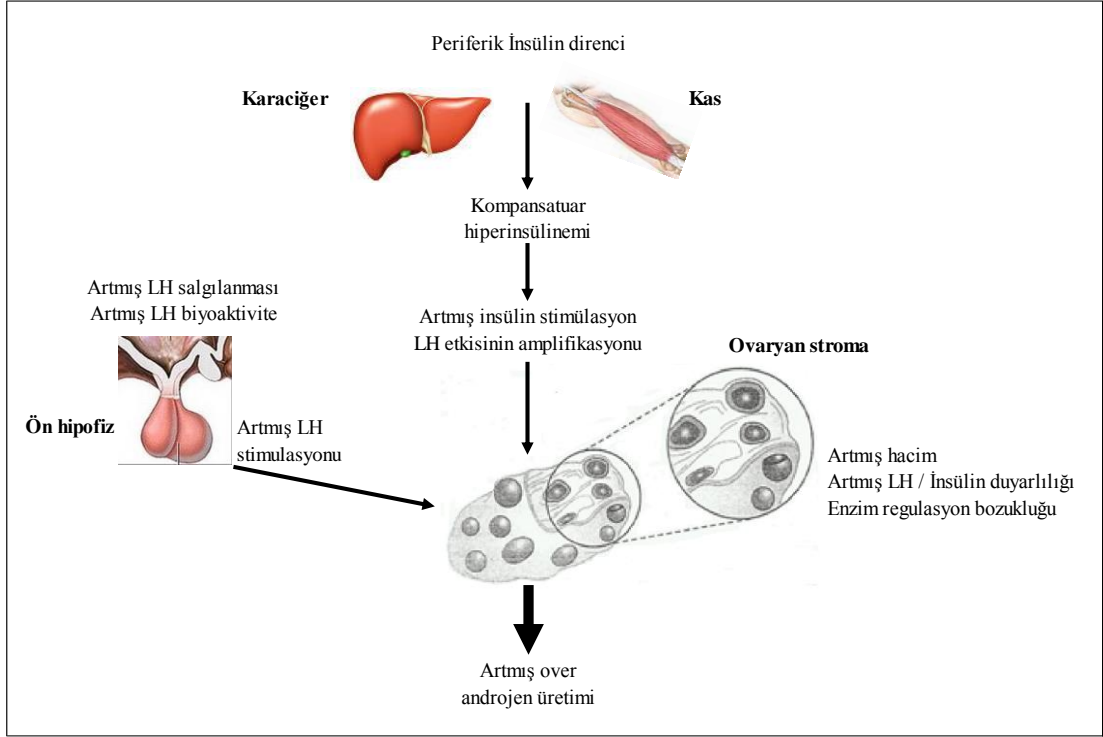
Obezite PKOS gelişiminde orta derecede risk teşkil eder. Obezite PKOS patofizyolojisinde insülin direncini artırarak ve hiperinsülinemiye neden olarak katkıda bulunur (55) (56).

D. Androjen Sentez ve Fonksiyonu:

Hem insülin hem de LH overlerin teka hücrelerinden androjen üretimini uyarırlar (57). Etkilenmiş overler yüksek oranda testosteron ve androstenedion üretir. Artmış androstenedion düzeyleri aromataz enzimi ile androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümü yoluyla östron düzeylerindeki artışa katkıda bulunur.

Adrenal bezden salgılanan androjenlerin (DHEA-S, DHEA, androstenedion) üretimi de PKOS'lu kadınlarda artış göstermektedir (58). Adrenal androjenler periferdeki dokularda testosterona dönüşerek PKOS patofizyolojisinde rol oynar.

Yüksek androjen konsantrasyonları overlerin polikistik morfolojisinde önemli bir etkidir. Çapı 2-10 mm arasında değişen antral folikül gelişimine katkıda bulunup over stromasında genişlemeye ve hacminde artışa neden olur. Bu olayların sonucu androjen üreten hücresel kitlenin artması ve kronik anovulasyona gidişin ilerlemesidir.



Şekil 4: Hiperandrojenizm ve PKOS

2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Semptom ve Bulgular

Hiperandrojenemi

Hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtları dolaşımda artmış düzeyde saptanan androjen konsantrasyonudur. Testosteron overlerden üretilen en önemli androjendir. Serum testosteron ve serbest testosteron artışı biyokimyasal hiperandrojeneminin önemli bir bulgusudur.

Hiperandrojenizm klinikte hirsutizm, akne veya erkek tipi saç dökülmesi (androjenik alopesi) ile kendini gösterir. Bunların aksine artmış kas kütlesi, kliteromegali, seste kalınlaşma gibi virilizasyon işaretleri PKOS'ta tipik değildir. Virilizasyon daha yüksek androjen düzeylerinde görülür. Bu durumda overin veya adrenal bezin androjen üreten tümörlerini araştırmak gerekir.

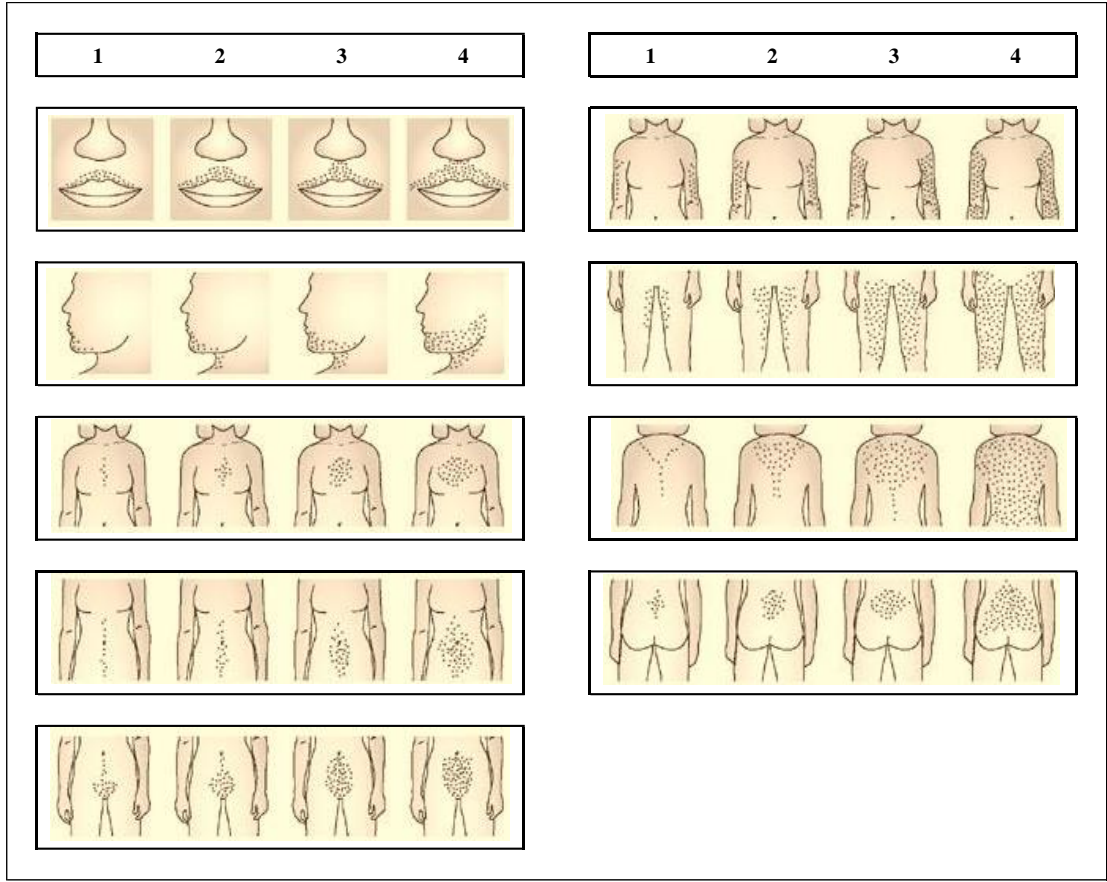
Serum androstenedion konsantrasyonunun yüksekliği hiperandrojeneminin bir kanıtı olmasına rağmen PKOS'lu hastaların sadece %20'den azında bu hormon düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (19). Serum DHEA düzeyinin çok düşük olması, günler arasında ve bireyler arasında oldukça farklılık gösteren değerler ölçülmesi nedeniyle serum DHEA ölçümünün PKOS'ta tanısal değerini bulunmamaktadır (8) (59).

Serum DHEA-S konsantrasyonu yüksekliği adrenal hiperandrojenizmin geleneksel belirtecidir. Neredeyse tamamı adrenal bezden salgılanır (60) (61) (62). PKOS'lu hastaların %50'sinden fazlasında DHEA-S düzeylerinde yükselme saptanır.

Hiperandrojeneminin klinik sonucu androjenlerin pilosebaöz birim üzerine etkisi ile ilgilidir. Kadınlarda hirsutizm erkek tipinde dağılmış, kalın, siyah, terminal kılların varlığı olarak tanımlanır. Hirsutizm androjen fazlalığının en belirgin klinik göstergesidir. PKOS'ta sık görülen önemli bir özelliktir. Polikistik over sendromu hirsutizmin en sık nedenidir. PKOS'lu kadınların %60-80'ninde hirsutizm görülür (8) (63) (64) (65) (66).

Hirsutizmin derecesinin değerlendirilmesinde ilk kez 1961 yılında Ferriman Gallwey skorlama sistemi geliştirilmiş ve 1981 yılında modifiye edilmiştir (67) (68). Günümüzde modifiye Ferriman Gallwey Skorlama sistemi hirsutizmin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Androjene duyarlı dokuz vücut bölgesinin her birine 0 ile 4 arasında bir skor verilerek bu skorlar toplanır. Toplamda çıkan değer kimi yazarlara göre 6, kimi yazarlara göre de 8'in üzerinde ise hirsutizm kabul edilir. Hirsutizmi tanımlayan eşik değer üzerinde tartışmalar devam etmektedir (19) (68) (69).

Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması aynı zamanda klinik uygulamada kolay ve pratik şekilde tedaviye yanıtın da değerlendirilmesine imkan tanır.



Şekil 5 : Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması

Akne hiperandrojenizmin bir başka belirtisidir. 20 yaşın altındaki kadınların %20'si, 20-30 yaş arası kadınların %15'i, 30-40 yaş arası kadınların %10'u akneden şikayetçidir (70) (71).

Akne patogenezinde dört faktör yer alır;

- Hiperkeratozis nedeni ile foliküllerin açılmasının engellenmesi
- Aşırı sebüm üretimi
- Kommensal Propionibacterium Acnes'in çoğalması
- İnflamasyon (72)

Androjen fazlalığı olan kadınlarda pilosebaöz ünitedeki androjen reseptörlerinin aşırı uyarılması, inflamasyona ve komedon oluşumuna yol açan sebümün artmış üretimine neden olur.

PKOS'lu kadınlarda androjenik alopesi nadir bir klinik bulgudur. Saç kaybı yavaş ilerler. Frontal saç çizgisi korunur. Parietal bölgede yaygın incelleme veya bitemporal çekilme ile karakterizedir (73).

PKOS'lu hastalarda görülen bir diğer deri bulgusu da akantozis nigrikandır. Ciltte hiperkeratozis, papillomatozis ve artmış pigmentasyonla karakterizedir. PKOS'lu kadınların ortalama %5'inde görülür. Hiperinsülinemi mevcudiyeti ve şiddeti ile ilişkilidir (63) (65) (66) (74). Bu lezyon genelde vücut katlantı bölgelerinde koyu kadife plaklar şeklindedir. Hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve akantozis nigrikansın birlikte görülmesi HAİR-AN Sendromu olarak isimlendirilir.

Ovulatuvar ve Menstruel Disfonksiyon

Doğal periyodik menstruasyon normal ovulatuvar fonksiyon sonucu oluşur. Normal adet düzeni 24 ile 35 gün arasında değişiklik gösterir. Daha sık ya da daha seyrek meydana gelen menstruasyon ovulatuvar disfonksiyonun bir göstergesidir.

PKOS'lu kadınların %60-85'inde menstruel düzensizlik mevcuttur (2) (8) (75). En sık görülen anormallikler karakteristik olarak oligomenore (yılda sekizden az menstruel periyot) ve amenoredir (ardışık 3 veya daha fazla ayda hiç menstruasyon olmaması).

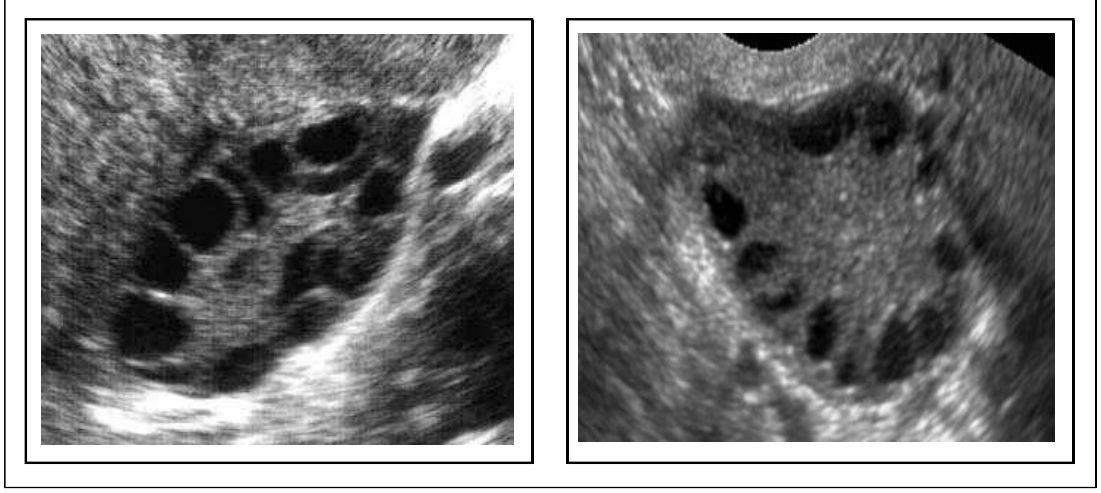
Polikistik Overler

PKOS adını hiperandrojenik kronik anovulasyonlu kadınlarda gözlenen polikistik overlerden alır (4). Polikistik overler artmış over boyutu, artmış stroma hacmi ve çok sayıda küçük folikülleri içerir.

Polikistik overler ultrasonografi (USG) ile tanı alırlar. Polikistik overlerde overin santral kısmında stromal artış vardır, bu da hiperekojen alan olarak görülür. Foliküller over çevresinde dizilmiş olarak görülürler.

ESHRE/ASRM konsensüsüne göre polikistik overler; USG'de her bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya artmış ovaryan volüm (>10 cm³) olarak tanımlanır (7). Ovaryan volüm; 0,5 x Uzunluk x En x Kalınlık formülü ile hesaplanır (7) (76).

Overlerin görüntülenmesinde aksi zorunluluk gerekmedikçe transvajinal USG tercih edilmelidir.



Şekil 6: Polikistik Overlerin Ultrasonografik Görüntüsü

Anormal Gonadotropin Salgılanması

PKOS'lu kadınlarda artmış LH konsantrasyonu, düşük-normal FSH düzeyleri tespit edilir. LH / FSH oranları tipik olarak artmıştır. Geçmişte LH / FSH oranının 2'nin üzerinde olması PKOS'un bir göstergesi olarak kabul ediliyordu. Ancak günümüzde gonadotropin düzeyleri ve oranları güvenilir bir tanı kriteri değildir.

İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitusa yatkınlık oluşturur. Bu nedenle insülin direncinin tespiti büyük önem taşır.

İnsülin duyarlılığını ölçmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi altın standart yöntemdir (77). Ancak klinik pratik uygulamada yeri yoktur. Çünkü zaman alıcı, pahalı, deneyimli personel gerektiren, uygulaması zor bir testtir.

Pratik hayatta kullanılan yöntemler şöyle sıralanabilir;

- Açlık Serum İnsülin Konsantrasyonu

Sonuca ulaşmak kolaydır. Hesaplama gerektirmez. PKOS'lu kadınlarda 20-30 $\mu\text{U/ml}$ 'den büyük değerler insülin direncini gösterir (78).

- Açlık Glukoz / İnsülin oranı

Açlık serum glukozunun (mg/dl), açlık insülin değerine ($\mu\text{U/ml}$) bölünmesi ile bulunur. 4,5'tan daha az oran insülin direnci için önemli bir göstergedir. PKOS'lu kadınlarda yaygın kullanım alanı bulmuştur (79).

- Homeostatik Model Değerlendirme

İnsülin direncinin homeostatik model ile değerlendirilmesi (HOMA-IR) insülin duyarlılığının büyük epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan bir başka ölçüsüdür. HOMA-IR açlık glukoz ve açlık insülin değerlerinin çarpımının bir sabit ile bölünmesi ile hesaplanır (80) (81). $\text{Glukoz (mg/dl)} \times \text{İnsülin } (\mu\text{U/ml}) / 405$ veya $\text{Glukoz (mmol/L)} \times \text{İnsülin } (\mu\text{U/ml}) / 22,5$

HOMA-IR indeksi için insülin duyarlılığını tanımlayan kesin bir sınır değer yoktur. Genellikle 3,2-3,9'un üzerindeki değerler insülin direncini göstermektedir (8) (82) (83).

- Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi (QUICKI)

Klinik araştırmalarda insülin duyarlılığının tespitinde kullanılan diğer bir yöntemdir. $1 / \log \text{ glukoz} + \log \text{ insülin}$ formülü ile hesaplanır. 0,33'ten büyük değerler insülin direncini gösterir (8) (84).

- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT, bozulmuş glukoz toleransı ve DM tanısı için temel dayanak noktasını oluşturur. 75 gram veya 100 gram oral glukoz yükü sonrası kan şekeri takibine dayanır.

Tablo 4 : Oral Glukoz Tolerans Testi

YORUMLAMA	2. SAAT GLUKOZ (mg/dl)
Normal	<140 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı	140-199 mg/dl
Diabetes Mellitus	≥200 mg/dl

Dislipidemi

PKOS’lu kadınlarda dislipidemi sık görülen metabolik bozukluklardandır. Klasik aterojenik lipid profiline sıklıkla rastlanır. Yüksek LDL (Low Density Lipoprotein), trigliserid, total kolesterol ve düşük HDL (High Density Lipoprotein) düzeyi ile karakterizedir (85). Bu değişiklikler PKOS’lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırmırlar.

Obezite

PKOS riski obezite varlığında artmıştır (22) (86). Bu etkisini insülin direnci ve hiperinsülinemi derecesinin arttırarak gösterir (55) (56). Aynı zamanda PKOS’lu kadınlarda artmış vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı ile obeziteye eğilim vardır.

Tablo 5 : WHO'nun Obezite Sınıflandırması Tablosu

Vücut Kitle İndeksi	kg/m²
Normal	18,5-24,9
Fazla Kilolu	25-29,9
Obezite	30-39,9
Morbid Obezite	>40

İnfertilite

Anovulasyonu olup infertilite şikayetiyle başvuran kadınların ortalama %80-90'ında PKOS bulunur (87) (88). PKOS nedeni ile anovulasyonu mevcut kadınların çoğu oligomenore veya amenore gibi menstruel düzensizlikler gösterirler. PKOS'lu kadınlarda artmış LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır (65).

2.1.7. PKOS Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı aynı zamanda bir dışlama tanısı olmalıdır. Androjen fazlalığı ve kronik anovulasyonun diğer nedenleri ekarte edilmelidir.

Tiroid Bozuklukları

Hipertiroidi veya hipotiroidi ovulatuvar disfonksiyona neden olabilirler. Hipo veya hipertiroidi tanısı kandan bakılan Tiroid Stimulan Hormon (TSH), serbest T3 ve serbest T4 testleri sonucuna göre konulabilir. Tiroid disfonksiyonu prevalansı yüksek olduğu için anovulatuvar kadınlarda tiroid bozuklukları ekarte edilmelidir.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi ovulatuvar disfonksiyonun önemli bir nedenidir. Sekonder amenoreye yol açar. Hiperprolaktinemi ayrıca artmış adrenal androjen düzeyine neden olur (89) (90). Kandan bakılan prolaktin hormon düzeyi ile tanı koyulabilir. Tüm anovulatuvar kadınlarda bu tanıyı dışlamak gereklidir.

Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi olarak da bilinen hastalık adrenal steroidogenik enzim eksikliğine bağlı artmış androjen üretimi ile sonuçlanır. En sık nedeni 21-Hidroksilaz enzim eksikliğidir. Diğer enzim defektleri (11- β Hidroksilaz, 3- β Hidroksisteroid dehidrogenaz) daha nadirdir. Patofizyolojisinden azalmış kortizol üretimi sorumludur. Bu durum hipofizden Adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu artışına neden olur. Bu da adrenal hiperplaziye dolayısıyla artmış steroid hormon düzeylerine yol açar. Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, hiperandrojenizmlili kadınlarda dışlanmalıdır (8).

Foliküler fazla serumdan bakılan 17-OHP düzeyinin 200 ng/dl'den az olması ile tanı dışlanır. 800 ng/dl'nin üzerindeki değerler yüksek olasılıklı tanı sağlar (91) (92) (93). 200 ve 800 ng/dl arasındaki konsantrasyonlarda ACTH stimülasyon testi yapılarak sonuca göre tanıya gidilir.

Androjen Salgılayan Over ve Adrenal Bez Tümörleri

Üreme çağında over ve adrenal bezden gelişen androjen salgılayan tümörler nadiren görülür. Over kaynaklı tümörler, adrenal kaynaklı olanlardan daha sıktır. Semptomların ani başlaması tanıda anahtar bulgudur. Serum total testosteron düzeyinin 150 ng/dl'nin üzerinde olması potansiyel bir androjen üreten tümörü tanımlar. Transvajinal USG ve bilgisayarlı tomografi ile batın içerisinde tümörün lokalizasyonu belirlenebilir.

Şiddetli İnsülin Direnci Sendromları

Şiddetli insülin direnci nadir klinik bozuklukların belirli bir özelliğidir. A tipi insülin direnci sendromu insülin reseptör bozukluğundan kaynaklanır. B tipi insülin direnci sendromu insülin reseptörünün etkileyen otoimmün bir hastalıktır. C tipi insülin direnci sendromu HAİR-AN sendromu olarak da bilinir. Akantoz, hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezite ile karakterizedir.

Şiddetli insülin direnci içeren diğer nadir hastalıklar lepreşunizm, Robson-Mendenhall sendromu ve lipodistrofi sendromu çeşitlerini içerir (8). Şiddetli insülin direnci sendromlu hastalarda açlık kan insülin düzeyi 80 µU/ml'nin üzerinde tespit edilir (94).

Cushing Sendromu

Cushing sendromu yüksek düzeylerde endojen veya ekzojen glukokortikoidlere uzun süreli maruziyet nedeni ile oluşur. Günümüzde en sık nedeni ekzojen glukokortikoid kullanımudur. Hastalarda, PKOS'lu kadınlarda yaygın gözlenen menstruel disfonksiyon, hiperandrojenizm ve santral obezite gibi bulgular mevcuttur. Özellikle hiperkortizolizm belirti ve bulgularından şüphelenilen hastalara deksametazon supresyon testi uygulanmalıdır.

İdyopatik Hirsutizm

İdyopatik hirsutizm normal ovulatuvar fonksiyonun bulunması ve hiperandrojeneminin bulunmaması ile karakterizedir. Hirsutizmi bulunan kadınlarda idyopatik hirsutizm prevalansı %5-7 civarındadır (75) (95) (96) (97) (98). Tanıda, hirsutizimli hastalarda serum androjenlerine bakılması gerekir.

2.1.8. PKOS'ta Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'lu hastalar Tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, obezite, metabolik sendrom, uyku apne sendromu, infertilite, jinekolojik maligniteler yönünden uzun dönem sağlık riskleri taşırlar.

Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve pankreas beta hücre disfonksiyonu, bozulmuş glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişimine neden olan başlıca faktörlerdendir (99). PKOS'lu obez kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve DM sıklığı OGTT'ye dayanarak sırasıyla %30 ve %7 oranında saptanmıştır (100). PKOS, DM için bağımsız risk faktörüdür. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda glukoz intoleransı ve DM yönünden taramalar planlanmalıdır.

Dislipidemi

PKOS'lu kadınlarda yükselmiş trigliserid düzeyleri ve artmış LDL/HDL oranı izlenir. PKOS'lu hastalarda %70'e yaklaşan oranlarda dislipidemi görülebilmektedir (101) (102). Dislipidemi PKOS'lu kadınlarda görülen en sık metabolik anormalliklerden birisidir. Hiperlipidemiye neden olan en önemli faktörün hiperinsülinemi olduğu bildirilmektedir (103).

Hipertansiyon

Hipertansiyon fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet, genetik gibi pek çok faktörden etkilenir. Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizm nedeni ile PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Özellikle postmenopozal PKOS'lu kadınlarda diğer kadınlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon tespit edilmiştir (99).

Kardiyovasküler Hastalık

DM, dislipidemi, hipertansiyon, obezite kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir. Tüm bu risk faktörlerine eğilim yaratan PKOS, dolayısıyla kardiyovasküler hastalık için de risk faktörüdür. PKOS'lu kadınlarda daha erken dönemde ateroskleroz geliştiğine dair bulgular mevcuttur. PKOS'lu olguların karotid arter intimal kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz risk faktörleri açısından daha riskli olduğu anlaşılmıştır (104).

Obezite

PKOS riski obeziteden önemli ölçüde etkilenir (22) (86). PKOS'lu hastalarda santral tip obezite daha sık gözlenir. Bu da kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Kilo kaybının androjen düzeylerini düşürdüğü ve bazı olgularda ovulasyonu tekrar başlatabildiği görülmüştür.

Metabolik Sendrom

Bu sendrom insülin direnci, obezite, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Tüm bu faktörler aynı zamanda kardiyovasküler hastalık için de risk faktörleridir.

Metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki 5 kriterden en az 3 tanesi mevcut olmalıdır (105).

1. Bel çevresi >88 cm
2. Artmış trigliserid düzeyi, ≥ 150 mg/dl
3. Azalmış HDL düzeyi, <50 mg/dl
4. Kan basıncı yüksekliği, $\geq 130/85$
5. Artmış açlık kan şekeri düzeyi, ≥ 100 mg/dl

Uyku Apne Sendromu

Uyku apne sendromu PKOS'lu kadınlarda sık görülür. Santral obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (106) (107).

İnfertilite

Kronik anovulasyon, PKOS'ta infertilitenin en sık görülen nedenidir. Oosit kalitesi, endometrium ve implantasyon anomalileri de bu duruma katkı sağlar (108).

Jinekolojik Malignite

Obezite, uzun süre karşılanmamış östrojen, nulliparite ve infertilite endometrium kanser riskini arttıran faktörlerdendir. PKOS'ta özellikle uzun süre karşılanmamış östrojen etkisi endometrial hiperplazi ve neoplazi riskini artıran temel etkidir. Genel olarak endometrium kanser gelişim riski üç kata kadar artmıştır. Uzun süredir anovulasyonda olan hastalar için endometrial hiperplaziyi dışlamak amacı ile endometrial örnekleme yapılmalıdır.

2.1.9. PKOS'ta Klinik Yönetim

Yaşam Tarzı Değişikliği

Beslenme, egzersiz ve PKOS arasındaki ilişki bu hastalıktaki yaşam tarzının önemine dikkat çeker. Obez PKOS'lu hastalarda diyet ve egzersiz tedavide klinik yönetimin önemli bir parçasıdır. Obez PKOS'lu kadınlarda kilo vermek ilk ve en iyi tedavi yöntemidir (109). Kilo vermeye ek olarak düzenli egzersiz insülin direnci bulunan PKOS olgularında hem insülin direncinin gerilemesine neden olur hem de kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Ayrıca kilo vermek androjen düzeylerini düşürdüğü gibi bazı hastalarda spontan ovulasyonun geri dönüşünü sağlayabilir.

Menstruel Düzensizliğin Önlenmesi

Kronik anovulasyonlu kadınların en sık başvuru nedeni oligomenoredir. Kronik anovulasyon, obezite ve insülin direnci uzun dönemde endometrial kanser gelişim riski ile ilişkilidir (110) (111) (112) (113) (114). Uzun süreli kronik anovulasyonu bulunan hastalarda endometrial hiperplazi ve kanser gelişimini dışlamak için endometrial biyopsi yapılmalıdır. PKOS'lu hastalarda menstruel düzensizliklerde ilk basamak ilaç tedavisi düzenli menstruel siklusları sağlayacak olan kombine oral kontraseptif hap kullanımınıdır. Oral kontraseptifler gonadotropin salınımını baskılar. Böylelikle ovaryan androjen üretiminde azalmaya neden olur. Ayrıca endometrium üzerine olan etkileri ile neoplazi gelişim riskini azaltır. Kombine oral kontraseptifleri kullanmak istemeyen veya kontraendikasyonu bulunan PKOS'lu hastalarda tek başına periyodik veya sürekli progestin tedavisi düşünülebilir. Ancak hastalar bu tedavinin akne ve hirsutizmi tedavi etmeyeceği ve kontrasepsiyon sağlamayacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

Hirsutizm Tedavisi

Hirsutizm gelişimi hiperandrojenizmin yanı sıra kıl foliküllerinin androjenlere karşı duyarlılığına bağlıdır. Ciltte pilosebaöz ünitelerde testosteron 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür. Artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi ile androjen fazlalığının cilt bulguları (hirsutizm, akne, alopesi) görülür.

Hirsutizm tedavisinde temel amaç vellus kılların terminal kıllara dönüşümünü durdurmak için androjen düzeylerinin azaltılmasıdır. Hafif fokal hirsutizm kozmetik önlemlerle etkin şekilde tedavi edilebilir. Yaygın hirsutizm tedavisinde antiandrojenler etkin olarak kullanılabilir. Ancak riskli gebelik kategorileri nedeni ile oral kontraseptifler ile kombine kullanılmaları önerilir.

İnfertilite Tedavisi

İnfertilitesi bulunan anovulatuvar PKOS'lu kadınlar ovulasyon indüksiyonu için adaydır. Tedavide tercih edilen ilk ilaç klomifen sitrattır. Tedaviye adetın 3-5.günleri

arası günlük 50 mg tek doz ile başlanır ve aralıksız beş gün süre ile verilir. Dozlar ovulasyon sağlanıncaya kadar daha sonraki sikluslarda 50 mg artışlarla arttırılır.

İnsülin duyarlılığını arttıran bir ilaç olan metforminin PKOS'u olan bazı kadınlarda ovulasyon artırabildiği görülmüştür (115).

Klomifen başarısızlığı olan olgular ekzojen gonadotropin tedavisinden fayda görebilirler. Alternatif tedavi ovaryan drilling operasyonudur. Tüm bu tedavilerin başarısız olduğu olgular invitro fertilizasyona refere edilirler.

Glukoz İntoleransı ve İnsülin Direncinin Tedavisi

PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin rolü ve potansiyel uzun vadeli riskleri nedeni ile insülin direncinin tedavisi gerekir. Bir biguanid olan metformin oral insülin duyarlılaştırıcı ilaçtır. Tip 2 DM tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Metformin hepatik glukoz üretimini ve barsak glukoz emilimini azaltır. Periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırır. Lipolizi inhibe eder. Ayrıca androjen düzeylerini azaltarak ovulasyon oranlarında artışa neden olur (116) (117) (118). Günlük 1500-2000 mg arasındaki dozlar etkin dozdur. Gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkileri düşük dozla başlanıp kademeli olarak dozun arttırılması ile engellenebilir.

3. MATERYAL VE METOD

Hastalar

Bu çalışmaya Ekim 2013 – Mayıs 2015 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi ve Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvurmuş hastalar dahil edildi. Çalışmada toplam 853 hasta bulunmaktadır. 760 sayıda hastaya Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı konuldu. 93 sayıda hasta kontrol grubuna alındı. Çalışma prospektif olarak yürütüldü. Çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı ve ayrıca hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma 1975 Helsinki Bildirgesi'nin gerekliliklerine sahipti.

Çalışmada yer alan tüm hastalar 18-40 yaş aralığında, kronik ve tedavi gerektiren ek bir hastalığı olmayan, antihipertansif, antidiabetik, antihiperlipidemik ve oral kontraseptif kullanımı olmayan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubundaki hastalar düzenli adet gören, hiperandrojenizm bulgusu olmayan ve normal USG görünümlü overlere sahip hastalar arasından seçildi. Hastaların ultrasonografik değerlendirilmesinde General Electric Logiq 7 USG cihazı kullanıldı.

Tablo 6 : Rotterdam Kriterleri Tablosu

2003 ASRM/ESHRE Kriterleri
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması
Oligo ve/veya anovulasyon
Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal belirteçleri
Ultrasonografide polikistik overler

PKOS tanısı için Rotterdam Kriterleri kullanıldı. Rotterdam Kriterleri'ne göre üç kriterden en az ikisini taşıyanlar PKOS olarak kabul edildi. Bu kriterlere göre hastalar 4 farklı fenotipe ayrıldı.

1. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
2. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
3. Fenotip : Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
4. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
5. Grup : Kontrol grubu hastaları dahil edildi

Fenotip 1'deki hastalarda anovulasyon (1 yılda 8'den az menstruel periyot), biyokimyasal hiperandrojenizm (erken foliküler faz testosteron düzeyleri > 0.6 ng/ml) veya klinik hiperandrojenizm (Ferriman Gallwey Skorlaması ≥ 8) ve USG'de polikistik over görüntüsü (çapı 2-9 mm arasında en az bir overde 12 veya daha fazla folikül ve/veya over hacmi >10 cm³) mevcuttu.

Fenotip 2'deki hastalarda anovulasyon ve hiperandrojenizm mevcuttu. USG olarak normal görünümlü overlere sahiptiler.

Fenotip 3'teki hastalarda hiperandrojenizm ve USG'de PKO görünümü mevcuttu. Ovulatuar sıkluslara sahiptiler.

Fenotip 4'teki hastalarda anovulasyon ve USG'de PKO görünümü mevcuttu. Hiperandrojenizm bulunmamaktaydı.

Grup 5'teki hastalarda hiperandrojenizm bulunmamaktaydı. Overleri doğal ultrasonografik görünümdeydi. Ovulatuar sıkluslara sahiptiler.

Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların anamnezleri alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü, boy ve kilo ölçümü, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü hastaların en az on dakika dinlenmeleri sonrası, oturur pozisyonda, sol koldan manuel analog manometre kullanılarak yapıldı. Kilo ölçümünde analog tartı kullanıldı. Ölçümler hasta üzerinde günlük kıyafetler varken yapıldı. Boy ölçümünde stadiometre kullanıldı. Vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek BMI hesaplandı. Bel çevresi ölçümü göğüs kafesi ile crista iliacalear arasındaki en küçük çevre ölçülerek yapıldı. Kalça çevresi ölçümü kalçanın en geniş yerinden ölçülerek yapıldı. Ardından Bel/Kalça oranı hesaplandı.

Hirsutizm skoru modifiye Ferriman Gallwey Skorum sistemi kullanılarak hesaplandı. Bu metot ile toplam dokuz vücut bölgesinin (üst dudak, çene, göğüs bölgesi, karnın üst ve alt bölgeleri, sırtın üst ve alt bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları) her birine kıl dağılımına göre 0-4 puan arası puan verildi. Toplam puanı 8 ve üzerinde olanlar hirsutizm mevcut olarak kabul edildi.

Tüm hastalara jinekolojik ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Değerlendirmede General Electric Logiq 7 USG cihazı kullanıldı. Transvajinal veya transabdominal yöntemle hastalar değerlendirildi. USG'de çapı 2-9 mm arasında en az bir overde 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya over hacminin $>10 \text{ cm}^3$ olması polikistik over olarak tanımlandı. Over hacmi ölçümünde; $0,5 \times \text{Uzunluk} \times \text{En} \times \text{Kalınlık}$ formülü kullanıldı.

Hastalardan kan örnekleri adetın 3. ve 5. günleri arası, 12 saat açlıktan sonra, sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alındı. Spontan adet göremeyen hastaların βhCG testi ile gebelik ekarte edildikten sonra medroksiprogesteron asetat tedavisi sonrası progesteron çekilme kanaması ile adet görmeleri sağlandı.

Tüm hastalardan venöz kanda açlık kan şekeri (mg/dl), insülin açlık ($\mu\text{U/ml}$), total kolesterol (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), trigliserid (mg/dl), FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml), östradiol (mIU/ml), prolaktin (ng/ml), DHEA-S (ng/dl), 17 Hidroksiprogesteron (ng/ml), serbest testosteron (pg/ml), testosteron (ng/ml), TSH ($\mu\text{U/ml}$), serbest T3 (pg/ml), serbest T4 (ng/dl) değerlerine bakıldı.

Alınan kanlarda FSH, LH, östradiol, prolaktin, DHEA-S, testosteron, TSH, serbest T3, serbest T4, açlık insülin ölçümleri kemiluminesan mikropartikül immün assay yöntemi ile (Abbott Architect i2000) yapıldı. 17 Hidroksiprogesteron, serbest testosteron radyo immün assay yöntemi ile çalışıldı. AKŞ, kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ölçümleri spektrofotometrik yöntemle (Abbott Architect C8000) yapıldı.

HOMA-IR indeksi her hasta için şu formül ile hesaplandı.

HOMA-IR: (Açlık Kan Şekeri x İnsülin Açlık) / 405

Hastalarda ovulasyon değerlendirmesi için adet 20-24. günleri arasında kan progesteron düzeylerine bakıldı. < 3 ng/ml çıkan değerler anovuluar olarak yorumlandı.

Her hasta için LH / FSH oranı hesaplandı.

Ayrıca hastalardan aşağıdaki 3 kriter veya daha fazlasını içeren hastalar metabolik sendromlu olarak kabul edildiler.

1. Santral obezite; bel çevresi > 88 cm
2. Artmış kan basıncı; sistolik \geq 130 mmHg, diyastolik \geq 85 mmHg
3. Artmış trigliserid düzeyi; \geq 150 mg/dl
4. Azalmış HDL düzeyi; < 50 mg/dl
5. Artmış açlık kan şekeri düzeyi; \geq 100 mg/dl

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Çalışmaya 853 birey dahil edildi. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için sayıları ve yüzdeleri verildi. Kantitatif (nicel) veriler için ise tanımlayıcı istatistiksel methodlardan ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Verilerin karşılaştırılmasında oranlar için ki kare testi kullanılırken, normal dağılım gösteren parametrelerin üç ve üç üstü gruplar arası karşılaştırmalarında One Way ANOVA kullanıldı ve post hoc olarak Bonferroni, normallik varsayımını sağlamayanlarda Kruskal Wallis testi ve post hoc olarak Conover İnman test kullanıldı. Metabolik sendrom için binominal lojistik regresyon analizi uygulandı. Metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri ile öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli lojistik

regresyon analizinde $p < 0.25$ olan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde modele dahil edildi. Her bir bağımsız değişkenin modelde varlığının anlamlı olup olmadığı Wald istatistiği ile test edildi. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin ne kadarlık kısmını açıkladığı Nagelkerke R^2 değeriyle değerlendirildi. Ayrıca Hosmer ve Lemeshow modele uygunluk testi ile tahminlerin modele uyumu incelendi. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ değerleri kabul edildi.

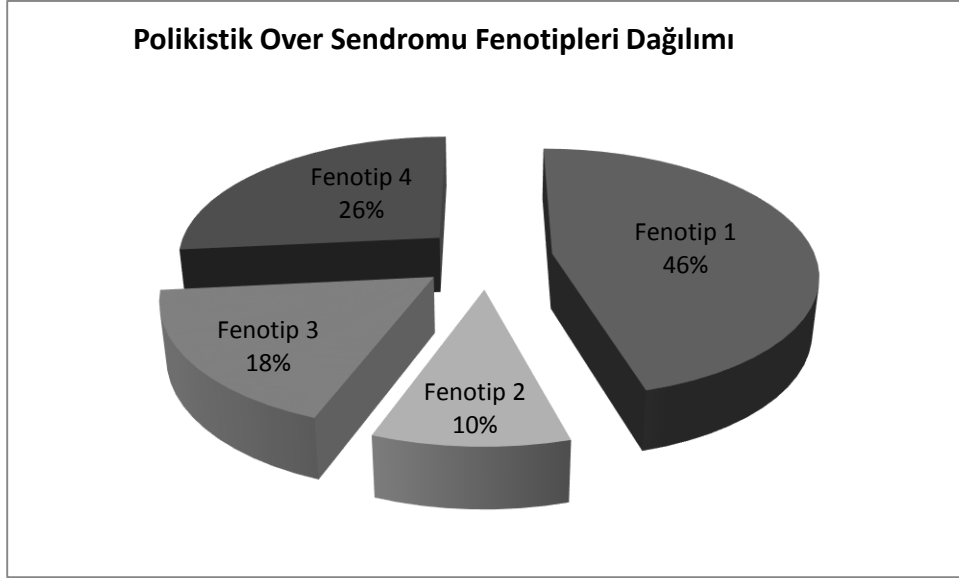
4. BULGULAR

Çalışmaya polikistik over sendromu (PKOS) tanısı konulan 760 (%89.1) hasta ve 93 (%10.1) sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmada farklı fenotiplere sahip PKOS'lu hastalar klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. PKOS tanısı konulan hastaların 347 tanesi fenotip 1, 76 tanesi fenotip 2, 135 tanesi fenotip 3, 202 tanesi fenotip 4 fenotiplerine sahipti.

Tablo 7 : PKOS Fenotipleri Prevalans Tablosu

	Sayı	%
Fenotip 1	347	45.7
Fenotip 2	76	10.0
Fenotip 3	135	17.8
Fenotip 4	202	26.6

Polikistik over sendromu tanısı konulan 760 kişinin 558'inde (%73.4) hiperandrojenizm, 625'inde (%82.2) oligo/anovulasyon ve 684'ünde (%90) overlerde ultrasonografi ile polikistik over görünümü (PKO) mevcuttu.



Şekil 7 : Polikistik Over Sendromu Fenotipleri Dağılımı

Tablo 8 : Fenotipler Arası Hiperandrojenizmin Klinik Bulguları Prevalansı

	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Test İstatistiği	P değeri
	n :347	n: 76	n:135		
	n (%)	n (%)	n (%)	χ^2	
Hirsutizm	317 (91.4)	70 (92.1)	124 (91.9)	0.063	0.969
Akne	35 (10.1)	8 (10.5)	11 (8.1)	0.490	0.783
Alopesi	13 (3.7)	3 (3.9)	5 (3.7)	0.009	0.996

Ki-kare testi p<0.05* p<0.01**

Hirsutizm açısından değerlendirildiğinde fenotip 1’de 317 hasta (%91.4), fenotip 2’de 70 hasta (%92.1) ve fenotip 3’te 124 hasta (%91.9) tespit edildi. İstatistiksel açıdan hiperandrojenik fenotipler arasında fark izlenmedi.

Akne açısından değerlendirildiğinde fenotip 1’de 35 hasta (%10.1), fenotip 2’de 8 hasta (%10.5) ve fenotip 3’te 11 hasta (%8.1) tespit edildi. İstatistiksel açıdan hiperandrojenik fenotipler arasında fark izlenmedi.

Alopesi açısından değerlendirildiğinde fenotip 1’de 13 hasta (%3.7), fenotip 2’de 3 hasta (%3.9) ve fenotip 3’te 5 hasta (%3.7) tespit edildi. İstatistiksel açıdan hiperandrojenik fenotipler arasında yine fark izlenmedi.

Çalışmaya katılan tüm hastalar klinik ve demografik yönden birbirleriyle karşılaştırıldı.

Tablo 9 : Polikistik Over Sendromlu Hastaların ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	PKOS (Toplam Popülasyon=760)				Kontrol (Toplam Popülasyon=93)	p	p (Farklı PKOS fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 2 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 3 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 4 $\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$		1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
Yaş	21.2±3.7	21.5±5.0	22.7±4.4	21.7±4.6	22.9±5.1	<0.001**	NS	0.001	NS	0.022	0.011	NS	0.049	0.020	NS	NS
Kilo	64.5±12.8	62.7±9.9	61.7±11.5	61.1±10.6	57.4±8.5	<0.001**	NS	NS	0.028	<0.001	NS	NS	0.004	NS	NS	NS
Boy	162.8±5.1	163.2±4.4	163.6±5.4	162.6±5.3	161.6±5.5	0.057	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BMI	24.3±4.4	23.5±3.4	23.0±4.1	23.1±4.0	22.0±3.1	<0.001**	NS	0.008	0.020	<0.001	NS	NS	0.049	NS	NS	NS
Bel Çevresi	79.4±11.9	76.4±10.5	75.5±9.9	74.0±11.1	72.9±8.5	<0.001**	NS	0.006	<0.001	<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Kalça Çevresi	99.3±10.1	98.2±10.7	97.8±9.8	96.8±10.7	96.0±6.9	0.004**	NS	NS	0.002	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bel Kalça Oram	0.80±0.07	0.78±0.05	0.77±0.05	0.76±0.05	0.76±0.05	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sistolik Kan Basıncı	114.42±9.93	113.82±8.98	110.78±10.70	111.19±9.80	99.78±8.97	<0.001**	NS	0.003	0.001	<0.001	NS	NS	<0.001	NS	<0.001	<0.001
Diastolik Kan Basıncı	74.73±8.13	74.21±7.92	71.22±7.74	71.73±7.41	60.86±6.37	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	<0.001	NS	<0.001	<0.001
FG Skor kan basıncı	16.0±4.4	12.7±2.9	11.9±3.9	4.6±1.9	2.4±1.7	<0.001**	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	NS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

Yaş ortalaması açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 21.2±3.7, 2.fenotipte 21.5±5.0, 3.fenotipte 22.7±4.4, 4.fenotipte 21.7±4.6, kontrol grubunda 22.9±5.1 tespit edildi. 1.fenotipin yaş ortalaması 3.fenotip ve kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. 2.fenotipin yaş ortalamasının 3.fenotip ve kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. 3.fenotipin yaş ortalamasının diğer fenotiplere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Kontrol grubuyla istatistiksel açıdan fark izlenmedi. 4.fenotipin kontrol grubuyla arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Ortalama vücut ağırlığı açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 64.5±12.8 kg, 2.fenotipte 62.7±9.9 kg, 3.fenotipte 61.7±11.5 kg, 4.fenotipte 61.1±10.6 kg, kontrol grubunda 57.4±8.5 kg tespit edildi. 1.fenotipin ortalama vücut ağırlığı, 4.fenotip ve kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotipin ortalama vücut ağırlığı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. 3.fenotip ve 4.fenotiplerin kontrol grubuyla arasında anlamlı derecede fark izlenmedi.

Ortalama boy dağılımı açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 162.8±5.1 cm, 2.fenotipte 163.2±4.4 cm, 3.fenotipte 163.6±5.4 cm, 4.fenotipte 162.6±5.3 cm, kontrol grubunda 161.6±5.5 cm tespit edildi. Boy dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 10 : PKOS Fenotiplerinin ve Kontrol Grubunun BMI Dağılımı

BMI	Fenotip1 (n:347)	Fenotip 2 (n:76)	Fenotip 3 (n:135)	Fenotip 4 (n:202)	Kontrol Grubu (n:93)	Test İstatistiği p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<25	229 (66.0)	56 (73.7)	103 (76.3)	155 (76.7)	76 (81.7)	17.807 0.023*
25-29.9	82 (23.6)	15 (19.7)	24 (17.8)	33 (16.3)	16 (17.2)	
≥30	36 (10.4)	5 (6.6)	8 (5.9)	14 (6.9)	1 (1.1)	

Ki kare testi p<0.05* p<0.01**

Ortalama BMI açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 24.3 ± 4.4 kg/m², 2.fenotipte 23.5 ± 3.4 kg/m², 3.fenotipte 23.0 ± 4.1 kg/m², 4.fenotipte 23.1 ± 4.0 kg/m², kontrol grubunda 22.0 ± 3.1 kg/m² tespit edildi. 1.fenotipte BMI, 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotipte BMI kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı. 3.fenotip ve 4.fenotiple kontrol grubu arasında anlamlı derecede istatistiksel fark yoktu. BMI değeri 30 kg/m² nin üzerinde obez olarak sınıflandırılan hastalar açısından değerlendirildiğinde en fazla hastanın 36 hasta (%10.4) ile 1.fenotipte olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. 2.fenotipte 5 hasta (%6.6), 3.fenotipte 8 hasta (% 5.9) ve 4.fenotipte 14 hasta (% 6.9) bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 1 hasta (%1.1) mevcuttu.

Ortalama bel çevresi açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 79.4 ± 11.9 cm, 2.fenotipte 76.4 ± 10.5 cm, 3.fenotipte 75.5 ± 9.9 cm, 4.fenotipte 74.0 ± 11.1 cm, kontrol grubunda 72.9 ± 8.5 cm tespit edildi. 1.fenotipte bel çevresi, 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotip, 3.fenotip, 4.fenotiplerin kontrol grubuyla arasında anlamlı derecede fark izlenmedi.

Ortalama kalça çevresi açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 99.3 ± 10.1 cm, 2.fenotipte 98.2 ± 10.7 cm, 3.fenotipte 97.8 ± 9.8 cm, 4.fenotipte 96.8 ± 10.7 cm, kontrol grubunda 96.0 ± 6.9 cm tespit edildi. 1.fenotipte 4.fenotipe göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotip, 3.fenotip, 4.fenotip ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark izlenmedi.

Ortalama bel/kalça oranı açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 0.80 ± 0.07 , 2.fenotipte 0.78 ± 0.05 , 3.fenotipte 0.77 ± 0.05 , 4.fenotipte 0.76 ± 0.05 , kontrol grubunda 0.76 ± 0.05 tespit edildi. 1.fenotipte bel/kalça oranı, 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotip, 3.fenotip, 4.fenotip ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark izlenmedi.

Ortalama sistolik kan basıncı açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 114.42 ± 9.93 mmHg, 2.fenotipte 113.82 ± 8.98 mmHg, 3.fenotipte 110.78 ± 10.70 mmHg, 4.fenotipte 111.19 ± 9.80 mmHg ve kontrol grubunda 99.78 ± 8.97 mmHg

tespit edildi. 1.fenotipte ortalama sistolik kan basıncı 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotip, 3.fenotip ve 4.fenotipte ortalama sistolik kan basıncı yine kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Ortalama diyastolik kan basıncı açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 74.73 ± 8.13 mmHg, 2.fenotipte 74.21 ± 7.92 mmHg, 3.fenotipte 71.22 ± 7.74 mmHg, 4.fenotipte 71.73 ± 7.41 mmHg, kontrol grubunda 60.86 ± 6.37 mmHg tespit edildi. 1.fenotipte ortalama diyastolik kan basıncı 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotip, 3.fenotip ve 4.fenotipte ortalama diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Ortalama modifiye Ferriman Gallwey Skoru açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 16.0 ± 4.4 , 2.fenotipte 12.7 ± 2.9 , 3.fenotipte 11.9 ± 3.9 , 4.fenotipte 4.6 ± 1.9 kontrol grubunda 2.4 ± 1.7 tespit edildi. 1.fenotipte mFG Skoru diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotipte mFG Skoru 4.fenotip ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. 3.fenotipte mFG Skoru 4.fenotip ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. 4.fenotipte yine kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 11 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Glukoz Metabolizması Yönünden Değerlendirilmesi

	PCOS (Toplam Popülasyon=760)					P	p (Farklı PCOS Fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 2 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 3 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 4 $\bar{X}\pm SD$	Kontrol $\bar{X}\pm SD$		1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
AKŞ	88.3±7.1	87.8±7.6	87.3±7.0	87.7±7.5	86.2±7.8	0.172	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
İnsülin Açlık	11.6±5.9	10.6±5.6	8.6±4.1	9.5±5.0	8.2±3.8	<0.001	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	0.005	NS	NS	NS
HOMA İndeksi	2.6±1.4	2.3±1.3	1.9±1.0	2.1±1.2	1.8±0.9	<0.001	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	0.006	NS	NS	NS

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

Ortalama açlık kan şekeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 88.3 ± 7.1 mg/dl, 2.fenotipte 87.8 ± 7.6 mg/dl, 3.fenotipte 87.3 ± 7.0 mg/dl, 4.fenotipte 87.7 ± 7.5 mg/dl, kontrol grubunda 86.2 ± 7.8 mg/dl tespit edildi. Açlık kan şekeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Ortalama insülin açlık değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 11.6 ± 5.9 μ U/ml, 2.fenotipte 10.6 ± 5.6 μ U/ml, 3.fenotipte 8.6 ± 4.1 μ U/ml, 4.fenotipte 9.5 ± 5.0 μ U/ml, kontrol grubunda 8.2 ± 3.8 μ U/ml tespit edildi. 1.fenotipte 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotipte kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

HOMA indeksi değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 2.6 ± 1.4 , 2.fenotipte 2.3 ± 1.3 , 3.fenotipte 1.9 ± 1.0 , 4.fenotipte 2.1 ± 1.2 , kontrol grubunda 1.8 ± 0.9 tespit edildi. 1.fenotipte HOMA indeksi 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotipte kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 12 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Lipid Profili Yönünden Karşılaştırılması

	PCOS (Toplam Popülasyon=760)					p	p (Farklı PCOS fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 2 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 3 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 4 $\bar{X}\pm SD$	Kontrol $\bar{X}\pm SD$		1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
HDL	53.8±10.4	57.3±11.9	53.7±10.4	54.9±11.2	53.1±10.4	0.010*	0.011	NS	NS	NS	0.025	NS	0.024	NS	NS	NS
LDL	103.7±26.3	103.4±21.9	92.9±26.1	93.0±23.4	86.9±20.8	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	0.025	0.015	<0.001	NS	<0.001	NS
TRİGLİ-SERİD	89.6±31.5	98.0±33.4	83.8±33.6	93.0±36.6	76.4±28.9	<0.001**	NS	NS	NS	0.001	0.006	NS	<0.001	NS	NS	<0.001
Total Kolesterol	175.4±30.9	180.4±27.8	163.4±31.6	166.5±27.7	155.3±22.7	<0.001*	NS	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	NS	NS	0.020

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

HDL kolesterol değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 53.8 ± 10.4 mg/dl, 2.fenotipte 57.3 ± 11.9 mg/dl, 3.fenotipte 53.7 ± 10.4 mg/dl, 4.fenotipte 54.9 ± 11.2 mg/dl, kontrol grubunda 53.1 ± 10.4 mg/dl tespit edildi. 2.fenotipte HDL düzeyi 1.fenotip, 3.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 1.fenotip, 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

LDL kolesterol değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 103.7 ± 26.3 mg/dl, 2.fenotipte 103.4 ± 21.9 mg/dl, 3.fenotipte 92.9 ± 26.1 mg/dl, 4.fenotipte 93.0 ± 23.4 mg/dl, kontrol grubunda 86.9 ± 20.8 mg/dl tespit edildi. 1.fenotip ve 2.fenotipte LDL düzeyi diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 3.fenotipte, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. 4.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Trigliserid değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 89.6 ± 31.5 mg/dl, 2.fenotipte 98.0 ± 33.4 mg/dl, 3.fenotipte 83.8 ± 33.6 mg/dl, 4.fenotipte 93.0 ± 36.6 mg/dl, kontrol grubunda 76.4 ± 28.9 mg/dl tespit edildi. 1.fenotipte trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 2.fenotipte, 3.fenotip ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. 3.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. 4.fenotipte kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti.

Total kolesterol değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 175.4 ± 30.9 mg/dl, 2.fenotipte 180.4 ± 27.8 mg/dl, 3.fenotipte 163.4 ± 31.6 mg/dl, 4.fenotipte 166.5 ± 27.7 mg/dl, kontrol grubunda 155.3 ± 22.7 mg/dl tespit edildi. 1.fenotip ve 2.fenotipte total kolesterol düzeyi diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. 3.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. 4.fenotipte kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti.

Tablo 13 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Gonadotropin ve Androjenler Yönünden Karşılaştırılması

	PCOS (Toplam Popülasyon=760)					p	p (Farklı PCOS fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 2 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 3 $\bar{X}\pm SD$	Fenotip 4 $\bar{X}\pm SD$	Kontrol $\bar{X}\pm SD$		1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
FSH	4.8±1.5	5.6±1.8	5.2±1.4	5.4±1.7	5.5±1.3	<0.001**	0.001	NS	0.001	0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LH	7.0±3.5	6.8±4.0	6.0±3.4	7.0±4.4	4.8±2.0	<0.001**	NS	0.010	NS	<0.001	NS	NS	0.012	NS	NS	<0.001
LH/FSH	1.54±0.74	1.26±0.71	1.22±0.73	1.31±0.72	0.88±0.29	<0.001**	NS	NS	NS	<0.001	NS	NS	0.004	NS	0.003	<0.001
DHEA-S	334.4±127.6	324.6±130.8	326.9±122.0	247.7±109.9	250.3±80.1	<0.001**	NS	NS	<0.001	<0.001	NS	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	NS
17 HİDROKSİ- PROGES- TERON	1.0±0.5	1.1±0.6	1.0±0.5	1.1±0.5	0.9±0.4	0.019*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.043
Serbest TESTOSTE- RON	2.7±0.9	2.4±0.9	2.2±0.9	1.9±0.8	1.7±0.5	<0.001**	0.033	<0.001	<0.001	<0.001	NS	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	NS
Total TESTOSTE- RON	0.49±0.18	0.41±0.21	0.47±0.19	0.37±0.14	0.36±0.14	<0.001**	NS	0.001	NS	0.022	0.011	NS	0.049	0.020	NS	NS

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

FSH değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 4.8 ± 1.5 mIU/ml, 2.fenotipte 5.6 ± 1.8 mIU/ml, 3.fenotipte 5.2 ± 1.4 mIU/ml, 4.fenotipte 5.4 ± 1.7 mIU/ml, kontrol grubunda 5.5 ± 1.3 mIU/ml tespit edildi. 1.fenotipte, 2.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşüktü. 2.fenotip, 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

LH değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 7.0 ± 3.5 mIU/ml, 2.fenotipte 6.8 ± 4.0 mIU/ml, 3.fenotipte 6.0 ± 3.4 mIU/ml, 4.fenotipte 7.0 ± 4.4 mIU/ml, kontrol grubunda 4.8 ± 2.0 mIU/ml tespit edildi. 1.fenotipte LH değeri 3.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. 2.fenotipte kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. 3.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. 4.fenotipte kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

LH / FSH değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 1.54 ± 0.74 , 2.fenotipte 1.26 ± 0.71 , 3.fenotipte 1.22 ± 0.73 , 4.fenotipte 1.31 ± 0.72 , kontrol grubunda 0.88 ± 0.29 tespit edildi. Tüm fenotiplerde kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti.

DHEA-S değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 334.4 ± 127.6 ng/dl, 2.fenotipte 324.6 ± 130.8 ng/dl, 3.fenotipte 326.9 ± 122.0 ng/dl, 4.fenotipte 247.7 ± 109.9 ng/dl, kontrol grubunda 250.3 ± 80.1 ng/dl tespit edildi. 1.fenotip, 2.fenotip, 3.fenotipte DHEA-S değeri 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. 4.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

17 Hidroksiprogesteron değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 1.0 ± 0.5 ng/ml, 2.fenotipte 1.1 ± 0.6 ng/ml, 3.fenotipte 1.0 ± 0.5 ng/ml, 4.fenotipte 1.1 ± 0.5 ng/ml, kontrol grubunda 0.9 ± 0.4 ng/ml tespit edildi. Fenotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. 4.fenotipte kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Serbest testosteron açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 2.7 ± 0.9 pg/ml, 2.fenotipte 2.4 ± 0.9 pg/ml, 3.fenotipte 2.2 ± 0.9 pg/ml, 4.fenotipte 1.9 ± 0.8 pg/ml, kontrol grubunda 1.7 ± 0.5 pg/ml tespit edildi. 1.fenotipte serbest testosteron değeri diğer tüm fenotiplere ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı

derecede yüksekti. 2.fenotip ve 3.fenotipte, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. 4.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Total testosteron açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 0.49 ± 0.18 ng/ml, 2.fenotipte 0.41 ± 0.21 ng/ml, 3.fenotipte 0.47 ± 0.19 ng/ml, 4.fenotipte 0.37 ± 0.14 ng/ml, kontrol grubunda 0.36 ± 0.14 ng/ml tespit edildi. 1.fenotipte total testosteron değeri 3.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. 3.fenotipte 4.fenotipe göre anlamlı derecede yüksekti. 4.fenotip ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 14 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Yönünden Değerlendirilmesi - 1

	PCOS (Toplam Popülasyon=760)				Kontrol (Toplam Popülasyon = 93)	p	p (Farklı PCOS fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4	$\bar{X}\pm SD$		1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$												
AKŞ	88.3±7.1	87.8±7.6	87.3±7.0	87.7±7.5	86.2±7.8	0.172	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
İnsülin Açlık	11.6±5.9	10.6±5.6	8.6±4.1	9.5±5.0	8.2±3.8	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	0.005	NS	NS	NS
HOMA İndeksi	2.6±1.4	2.3±1.3	1.9±1.0	2.1±1.2	1.8±0.9	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	0.006	NS	NS	NS
Total Kolesterol	175.4±30.9	180.4±27.8	163.4±31.6	166.5±27.7	155.3±22.7	<0.001*	NS	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	NS	NS	0.020
HDL	53.8±10.4	57.3±11.9	53.7±10.4	54.9±11.2	53.1±10.4	0.010*	0.011	NS	NS	NS	0.025	NS	0.024	NS	NS	NS
LDL	103.7±26.3	103.4±21.9	92.9±26.1	93.0±23.4	86.9±20.8	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	0.025	0.015	<0.001	NS	<0.001	NS
TRİGİLİSERİD	89.6±31.5	98.0±33.4	83.8±33.6	93.0±36.6	76.4±28.9	<0.001**	NS	NS	NS	0.001	0.006	NS	<0.001	NS	NS	<0.001
FSH	4.8±1.5	5.6±1.8	5.2±1.4	5.4±1.7	5.5±1.3	<0.001**	0.001	NS	0.001	0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
LH	7.0±3.5	6.8±4.0	6.0±3.4	7.0±4.4	4.8±2.0	<0.001**	NS	0.010	NS	<0.001	NS	NS	0.012	NS	NS	<0.001
LH/FSH	1.54±0.74	1.26±0.71	1.22±0.73	1.31±0.72	0.88±0.29	<0.001**	NS	NS	NS	<0.001	NS	NS	0.004	NS	0.003	<0.001

Tablo 14 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal ve Hormonal Parametreler Yönünden Değerlendirilmesi - 2

	PCOS (Toplam Popülasyon=760)				Kontrol (Toplam Popülasyon = 93)	p	p (Farklı PCOS fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4			1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$	$\bar{X}\pm SD$											
ESTRADİOL	45.1±30.7	57.3±43.8	50.4±39.0	46.8±33.3	48.9±26.3	0.05*	0.034	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PROLAKTİN	15.2±6.5	14.1±6.9	16.5±7.4	13.6±6.0	13.5±5.7	<0.001**	NS	NS	0.027	NS	NS	NS	NS	0.001	0.010	NS
DHEA-S	334.4±127.6	324.6±130.8	326.9±122.0	247.7±109.9	250.3±80.1	<0.001**	NS	NS	<0.001	<0.001	NS	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	NS
17 HİDROKSİ- PROGESTERON	1.0±0.5	1.1±0.6	1.0±0.5	1.1±0.5	0.9±0.4	0.019*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.043
Serbest TESTOSTERON	2.7±0.9	2.4±0.9	2.2±0.9	1.9±0.8	1.7±0.5	<0.001**	0.033	<0.001	<0.001	<0.001	NS	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	NS
Total TESTOSTERON	0.49±0.18	0.41±0.21	0.47±0.19	0.37±0.14	0.36±0.14	<0.001**	NS	0.001	NS	0.022	0.011	NS	0.049	0.020	NS	NS
TSH	2.0±0.9	2.1±1.1	1.9±0.9	2.1±0.9	1.8±0.8	0.015**	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.022
Serbest T3	2.7±0.7	2.7±0.8	2.9±0.5	2.9±0.5	2.9±0.5	0.005**	NS	NS	0.017	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Serbest T4	1.1±0.2	1.1±0.2	1.1±0.2	1.1±0.2	1.0±0.2	0.234	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

Östradiol değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 45.1 ± 30.7 mIU/ml, 2.fenotipte 57.3 ± 43.8 mIU/ml, 3.fenotipte 50.4 ± 39.0 mIU/ml, 4.fenotipte 46.8 ± 33.3 mIU/ml, kontrol grubunda 48.9 ± 26.3 mIU/ml tespit edildi. 1.fenotipte, 2.fenotipe göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktü. Diğer fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Prolaktin değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 15.2 ± 6.5 ng/ml, 2.fenotipte 14.1 ± 6.9 ng/ml, 3.fenotipte 16.5 ± 7.4 ng/ml, 4.fenotipte 13.6 ± 6.0 ng/ml, kontrol grubunda 13.5 ± 5.7 ng/ml tespit edildi. 1.fenotipte, 4.fenotipe göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. 3.fenotipte, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti.

TSH değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 2.0 ± 0.9 μ U/ml, 2.fenotipte 2.1 ± 1.1 μ U/ml, 3.fenotipte 1.9 ± 0.9 μ U/ml, 4.fenotipte 2.1 ± 0.9 μ U/ml, kontrol grubunda 1.8 ± 0.8 μ U/ml tespit edildi. 4.fenotipte kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti. Diğer fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Serbest T3 değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 2.7 ± 0.7 pg/ml, 2.fenotipte 2.7 ± 0.8 pg/ml, 3.fenotipte 2.9 ± 0.5 pg/ml, 4.fenotipte 2.9 ± 0.5 pg/ml, kontrol grubunda 2.9 ± 0.5 pg/ml tespit edildi. 1.fenotipte T3 değeri 4.fenotipe göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşüktü. Diğer fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Serbest T4 değeri açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte 1.1 ± 0.2 ng/dl, 2.fenotipte 1.1 ± 0.2 ng/dl, 3.fenotipte 1.1 ± 0.2 ng/dl, 4.fenotipte 1.1 ± 0.2 ng/dl, kontrol grubunda 1.0 ± 0.2 ng/dl tespit edildi. Tüm fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 15 : PKOS Fenotipleri ve Kontrol Grubundaki Metabolik Sendrom Prevalansı

	PCOS (Toplam Popülasyon=760)				Kontrol (Toplam Popülasyon=93)	Test İstatistiği	P
	Fenotip 1 n(%)	Fenotip 2 n(%)	Fenotip 3 n(%)	Fenotip 4 n(%)	n(%)		
Bel çevresi >88	65(18.7)	9(11.8)	14(10.4)	24(11.9)	5(5.4)	14.919	0.005**
Trigliserid \geq 150	21(6.1)	6(7.9)	9(6.7)	18(8.9)	4(4.3)	2.791	0.593
HDL<50	100(28.8)	18(23.7)	52(38.5)	64(31.7)	36(38.7)	8.602	0.072
Kan basıncı \geq 130/85	20(5.8)	4(5.3)	4(3.0)	5(2.5)	-	8.843	0.065**
AKŞ \geq 100	28(8.1)	6(7.9)	9(6.7)	15(7.4)	5(5.4)	0.917	0.922
Metabolik Sendrom	31(8.9)	6(7.9)	8(5.9)	9(4.5)	1(%1.1)	9.659	0.047*

Ki-kare Test * p<0.05 ** p<0.01

Metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde en fazla hastanın 31 hasta (%8.9) ile 1.fenotipte olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Onu 2.fenotip 6 hasta (%7.9), 3.fenotip 8 hasta (% 5.9) ve 4.fenotip 9 hasta (% 4.5) ile takip etmekteydi. Kontrol grubunda ise 1 hasta (%1.1) mevcuttu.

Tablo 16 : Metabolik Sendromu Etkileyen Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 CI	P	OR	%95 CI	P
BMI	1.332	1.251-1.417	<0.001	1.284	1.199-1.374	<0.001**
Ferriman Gallwey Skoru	1.053	1.009-1.099	0.018	1.024	0.969-1.081	0.401
HOMA İndeksi	1.772	1.513-2.075	<0.001	5.079	1.788-14.427	0.002**
LDL	1.015	1.004-1.027	0.006	1.007	0.995-1.020	0.253
LH	1.006	0.934-1.082	0.882			
LH/FSH	1.193	0.836-1.701	0.330			
Total Testosteron	4.332	1.110-16.838	0.035	0.714	0.122-4.195	0.710

Nagelkerke $R^2=0.346$ (Hosmer ve Lemeshow modele uygunluk testi $p>0.05$)

Binominal Lojistik Regresyon $p<0.05^*$ $p<0.01^{**}$

Metabolik sendrom için risk faktörü olabilecek değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde etkili olduğu belirlenen BMI, Ferriman Gallwey Skoru, HOMA İndeksi, LDL ve total testosteron çok değişkenli analize dahil edildi ($p<0.25$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise BMI ve HOMA indeksinin risk faktörü olduğu belirlendi. BMI 1 birim arttığında metabolik sendrom riski 1.284 kat (%95 CI 1.199-1.374) artmaktadır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (Wald=51.727; $p<0.001$). HOMA indeksi bir birim arttığında ise metabolik sendrom riski 5.079 kat (%95 CI 1.788-14.427) artmaktadır (Wald=9.311; $p=0.002$).

5. TARTIŞMA

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligo-ovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenemi bulguları ve çok sayıda küçük ovaryan kistlerle karakterize üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir endokrinopatidir.

Hekimler PKOS ve anovulasyonun yol açabileceği klinik problemlerin oluşmasını önlemek için bu hastaları mutlaka tedavi etmek zorunda olduklarını bilmelidir. Bu aynı zamanda modern koruyucu hekimliğin önemli bir görevidir. Hastalığın etkin bir tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle uygun tanının konulması şarttır. PKOS için tanı kriterleri halen tartışılmaya devam etmektedir.

Biz bu çalışmada Rotterdam kriterlerine göre farklı fenotiplere sahip PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesi, benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılması, hastalığın uygun tanı ve tedavisine katkı yapmasını amaçladık.

PKOS tanısında Rotterdam kriterleri dünya genelinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. En fazla sayıda fenotipi içeren Rotterdam kriterlerdir. Çalışma eğer NIH kriterlerine göre dizayn edilseydi fenotip 3 (n=135) ve fenotip 4 (n=202) çalışma dışı bırakılacaktı. Eğer çalışma AE-PCOS kriterlerine göre dizayn edilseydi fenotip 4 (n=202) çalışma dışı bırakılacaktı. Bu nedenle Rotterdam kriterlerini kullanarak hem en kapsayıcı hem de farklılık ve benzerlikleri en iyi şekilde ortaya koymayı amaçladık.

Çalışma bu konuda ülkemizde yapılan en fazla hasta sayısına sahip çalışma oldu ve prospektif olarak yürütüldü.

Tablo 17 : Farklı Ülkelerdeki PKOS Fenotiplerinin Prevalansı

	Hasta sayısı	Ülke	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4
Diamanti-Kandarakis and Panidis (2007)	634	Yunanistan	284 (45.5%)	251 (40.2%)	46 (7.4%)	43 (6.9%)
Pehlivanov and Orbetzova (2007)	70	Bulgaristan	41 (58.6%)	8 (11.4%)	14 (20.0%)	7 (10.0%)
Shroff <i>et al.</i> (2007)	258	USA	150 (58.1%)	37 (14.3%)	34 (13.2%)	37 (14.3%)
Welt <i>et al.</i> (2006)	418	USA, İzlanda	298 (71.3%)	7 (1.7%)	77 (18.4%)	36 (8.6%)
Dewailly <i>et al.</i> (2006)	406	Fransa	246 (60.6%)	27 (6.7%)	67 (16.5%)	66 (16.3%)
Barber <i>et al.</i> (2007)	309	UK	191 (61.8%)	0 (0.0%)	76 (24.6%)	42 (13.6%)
Belosi <i>et al.</i> (2006)	375	İtalya	254 (73.6%)	26 (7.5%)	19 (5.5%)	46 (13.3%)
Hsu <i>et al.</i> (2007)	170	Tayvan	88 (51.8%)	15 (8.8%)	36 (21.2%)	31 (18.2%)
Chae <i>et al.</i> (2008)	166	Kore	87 (52.4%)	23 (13.9%)	4 (2.4%)	52 (31.3%)
Guastella <i>et al.</i> (2010)	382	İtalya	206 (53.9%)	34 (8.9%)	110 (28.8%)	32(8.4%)
Bizim çalışmamız	760	Türkiye	347 (45.7%)	76 (10%)	135 (17.8%)	202 (26.6%)

Çalışmamızda ülkemizde PKOS fenotipleri açısından fenotip 1'in %45 ile en yüksek prevalanslı fenotip olduğu görülmektedir. Fenotip 2, % 10 ile prevalansı en düşük fenotiptir. Fenotip 4'ün %26 prevalansını, fenotip 3'ün %16 prevalansı izler. Birçok farklı ülkede yapılan çalışmalarda fenotiplerin prevalansları farklılık göstermekle birlikte fenotip 1 tüm çalışmalarda en yaygın fenotip olarak izlenmektedir. Fenotip 1 aynı zamanda klasik fenotip olarak da adlandırılmaktadır. Tartışmasız şekilde en yaygın görülen ve PKOS denilince ilk akla gelen fenotiptir. Welt ve arkadaşlarının çalışması ile Dewailly ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde fenotip 2 en düşük prevalansa sahip fenotip olmuştur. PKOS'un multifaktöriyel ve poligenik olan genetik bir temel zemininde geliştiği yönünde fikirler mevcuttur (26). Farklı fenotip prevalansları, değişik coğrafi

konumunda bulunan hastaların genetik ve multifaktöriyel özellikler açısından farklı etkilere maruz kalmasının sonucu olarak yorumlanabilir.

Çalışmamızda hastalar demografik özelliklerine göre de değerlendirildiler. Fenotip 1 ortalama 21,2 yaş ile en genç grubu oluşturmaktaydı. Fenotip 3 ortalama 22,7 ile en yaşlı ortalamaya sahip fenotipti. Kontrol grubunun ortalamasıysa 22,9 saptandı. PKOS'un özellikle reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen bir hastalık olması ve çalışmamızda tedavi altındaki PKOS hastalarının bulunmaması nedeniyle hastaların yaş ortalamalarının düşük olması da beklenen bir bulgudur. Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında fenotipler ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir yaş farkı izlenmedi. En genç fenotip yaş ortalaması 24 ve kontrol grubu yaş ortalaması 25'ti (119). Daan ve arkadaşlarının çalışmasında ise daha yüksek yaş ortalamaları mevcuttu. Hiperandrojenik PKOS fenotipleri ortalama 27 yaşında, normoandrojenik PKOS fenotip ortalaması ise 29'du (120).

PKOS gelişme olasılığı obezite varlığında artmaktadır (22) (23) (54). PKOS'lu hastalarda santral tip obezite daha sık gözlenir. Bu da kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda kilo ortalaması en yüksek olan fenotip, 64,5 kilogram ile 1.fenotipti. Aynı zamanda 1. ve 2. fenotiplerin ağırlıkları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Obezite sınıflandırmasında kullanılan en önemli parametre olan BMI açısından gruplar değerlendirildiğinde en yüksek BMI değerine 24,3 ile 1.fenotip sahipti. 1. ve 2.fenotiplerin BMI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Bu sonuçlar ışığında fenotip 1 ve fenotip 2'nin obeziteye daha meyilli olduğu görülmektedir. Obezite PKOS gelişiminde orta derecede risk teşkil eder. Obezite PKOS patofizyolojisine insülin direncini artırarak ve hiperinsülinemiye neden olarak katkıda bulunur (55) (56). Shroff ve arkadaşlarının çalışmasında BMI değerinin fenotip 1, 2 ve 3'de, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (121). Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 2'de fenotip 3 ve 4'e göre daha yüksek BMI saptandığı belirtildi (119). Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1'de kontrol grubuna göre BMI değeri anlamlı yüksek bulunmuştur (122). Bu çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde fenotip 1 obezite açısından riskli bir konumdadır. Ancak literatürde nadir de olsa fenotipler arasında BMI değerleri arasında fark izlenmeyen çalışmalar mevcuttur.

Örneğin; Dilbaz ve arkadaşlarının çalışmasında fenotipler arasında BMI değerleri açısından istatistiksel fark yoktu (123).

Çalışmamızda yer alan hastaların boy uzunlukları arasında istatistiksel açıdan bir fark izlenmedi. Boy uzaması genetik, metabolik, hormonal, beslenme gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Çalışmamızda fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmemesi PKOS'un boy uzaması üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Weltz ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde istatistiksel fark izlenmedi (124).

PKOS hastalarında android tipte obezite daha sık görülmekte aynı zamanda metabolik sendromun önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir. BMI'nin yanı sıra bel/kalça oranı yüksekliği android tip obezitenin bir göstergesidir. Çalışmamızda hastaların bel çevresi ölçümü açısından değerlendirildiğinde en yüksek ortalamaya fenotip 1'in sahip olduğu izlendi. Fenotip 2 ile arasında istatistiksel fark yoktu. Ancak fenotip 3, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek bel çevresi ölçümü mevcuttu. Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3'ün, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre daha yüksek bel çevresi ölçümü saptandığı belirtildi (119). Wiltgen ve arkadaşlarının fenotip 1, fenotip 3 ve kontrol grubunu içeren çalışmasında en yüksek bel çevresi ölçüleri fenotip 1'de saptandı (125).

Kalça çevresi ölçümleri açısından değerlendirildiğinde fenotip 1 en yüksek değere sahipti ancak kontrol grubuyla arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktaydı. Bel/kalça oranı açısından fenotip 1 en yüksek değere sahipti. Fenotip 3, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı. Bel/kalça oranı önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Bu açıdan fenotip 1'in bizim çalışmamıza göre daha fazla risk taşıdığı tespit edildi. Bel/kalça oranı açısından Chae ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek değere fenotip 2 ulaştı. Fenotip 1 ve fenotip 2'deki bel/kalça oranı fenotip 3 ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı (126). Ayrıca Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında tüm fenotiplerin bel/kalça oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek izlendi. Fenotip 1 ve fenotip 2, fenotip 3 ve fenotip 4'e göre daha yüksek oranlara sahipti (122).

PKOS tanısı konulmuş hastalar hipertansiyon ve koroner arter hastalığı yönünden artmış risk taşırlar (6). Hipertansiyon hem metabolik sendromun önemli

bir komponentidir, hem de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet, genetik gibi pek çok faktörden etkilenir. Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizm nedeni ile PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Özellikle postmenopozal PKOS'lu kadınlarda diğer kadınlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon tespit edilmiştir (99). Çalışmamızda hastalar sistolik ve diyastolik kan basınçları yönünden fenotipler arası ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. En yüksek sistolik kan basıncı ortalamasına 1.fenotip sahipti. Ayrıca tüm fenotipler kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek sistolik kan basıncı değerlerine sahipti. En yüksek diyastolik kan basıncı ortalamasına yine 1.fenotip sahipti. Yine tüm fenotipler kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek diyastolik kan basıncı değerlerine sahipti. Chae ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 2'de sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Ayrıca fenotip 4'de diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (126). Daan ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3'ün sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak fenotip 4 e göre anlamlı ölçüde yüksektiler (120). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında fenotipler arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu (124). Yine Dilbaz ve arkadaşlarının çalışmasında fenotipler arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu (123). Kan basıncı yüksekliği yıllarca belirti vermeden tamamen sessiz ilerleyebilir. Zaman içerisinde özellikle kalp, beyin, böbrek, göz damarları üzerinde önemli hasar oluşturur. Hipertansiyon multifaktöriyel bir hastalıktır ve ortaya çıkması yılları alabilir. Çalışmamızda izlenen kontrol grubuna göre anlamlı yüksek kan basıncı değerleri PKOS'lu hastaların hipertansiyona karşı risk altında olduklarının önemli bir göstergesidir. Özellikle fenotip 1 hastaları daha yüksek bir risk ile karşı karşıyadır. Tüm PKOS hastaları hipertansiyon riski konusunda bilgilendirilmeli ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda teşvik edilmelidir.

Günümüzde modifiye Ferriman Gallwey Skorlama sistemi hirsutizmin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Androjene duyarlı dokuz vücut bölgesinin her birine 0 ile 4 arasında bir skor verilerek bu skorlar toplanır. Toplamda çıkan değer kimi yazarlara göre 6, kimi yazarlara göre de 8'in üzerinde ise hirsutizm kabul edilir. Hirsutizmi tanımlayan eşik değer üzerinde tartışmalar devam etmektedir

(19) (68) (69). Bizim çalışmamızda 8 ve üzerindeki değerler hirsutizm olarak kabul edildi. Fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek modifiye Ferriman Gallwey Skorlarına sahipti. En yüksek skora ise fenotip 1 sahipti. Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 2 en yüksek skorlara sahipti. Fenotip 3'ün ise fenotip 4 ve kontrol grubuna göre daha yüksek skoru mevcuttu (119). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek skora fenotip 2 sahipti. Diğer fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu (124). Guo ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek skora fenotip 3 sahipti (127). Wiltgen ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 3 ün skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ancak hiperandrojenik bu fenotipler arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (125). Çalışmamızda hiperandrojenik PKOS fenotipleri arasında en yüksek modifiye Ferriman Gallwey skoruna fenotip 1 sahipti. Hirsutizm hiperandrojenizm için yeterli kanıt oluşturur. Bu da fenotip 1'in klinik olarak daha hiperandrojen bir fenotip olduğunun göstergesidir.

PKOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha yüksek derecelerde insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi gösterirler. İnsülin direnci artmış insülin miktarına karşı azalmış glukoz yanıtı olarak tanımlanır. Çalışmamızda hastalar açlık kan şekeri açısından değerlendirildiğinde fenotipler ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark izlenmedi. Ancak açlık insülin değerleri açısından incelendiğinde fenotip 1 en yüksek değere sahipti. Ayrıca fenotip 2'nin açlık insülin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. İnsülin direncinin önemli bir göstergesi olan HOMA-IR açısından karşılaştırıldığında fenotip 1 en yüksek değere sahipti. Aynı zamanda 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Fenotip 2'de HOMA-IR indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Wiltgen ve arkadaşlarının çalışmasında da fenotipler arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. HOMA-IR indeksi açısından değerlendirildiğinde ise fenotip 1 en yüksek değere sahipti (125). Panidis ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek HOMA-IR indeksi değerine fenotip 1 sahipti. Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak fenotipler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (128). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 4 arasında benzer insülin dirençleri saptandı (129). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Çalışmamızda en

hiperandrojenik fenotip olarak saptanan fenotip 1'in aynı zamanda insülin direnci açısından da en yüksek grup olarak saptanması, hiperinsülineminin hiperandrojenik etkisi ile açıklanabilir gibi görünmektedir.

PKOS'lu kadınlarda dislipidemi sık görülen metabolik bozukluklardandır. Klasik aterojenik lipid profiline sıklıkla rastlanır. Yüksek LDL (Low Density Lipoprotein), trigliserid, total kolesterol ve düşük HDL (High Density Lipoprotein) düzeyi ile karakterizedir (85). Bu değişiklikler PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırmalar. Çalışmamızda hiperlipidemi açısından değerlendirildiğinde en yüksek total kolesterol değerine fenotip 2 sahipti. Onu fenotip 1 takip etmekteydi. 1. ve 2. fenotipler diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek total kolesterol değerlerine sahipti. Trigliserid düzeyi açısından fenotip 2 ve fenotip 4 yüksek değerlere sahipti ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. En yüksek LDL değerine ise fenotip 1 ve fenotip 2 sahipti. Diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Ayrıca fenotip 3 yine kontrol grubuna göre anlamlı yüksek LDL değerine sahipti. HDL açısından 1. ve 3. fenotipler en düşük değerlere sahip fenotiplerdi. Ancak kontrol grubuyla aralarında anlamlı farklılık yoktu. Bizim çalışmamızda PKOS fenotiplerinin koroner arter hastalığı açısından kontrol grubuna göre daha fazla riske maruz kaldığı anlaşılmaktadır. Gluszak ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1'de total kolesterol ve LDL düzeyi diğer fenotiplere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (130). Sharoff ve arkadaşlarının çalışmasında fenotipler arasında kolesterol ve LDL değerleri arasında fark izlenmedi. Ancak trigliserid düzeyi fenotip 1'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksektir. HDL düzeyi ise fenotip 1 ve fenotip 3'te kontrol grubuna göre anlamlı düşük izlenmiştir (121). Chae ve arkadaşlarının çalışmasında total kolesterol ve HDL değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Fenotip 2 en yüksek trigliserid değerlerine sahipti (126).

Çalışmamızda en yüksek FSH değerine fenotip 2 sahipti. Ancak kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık izlenmedi. En yüksek LH değerlerine fenotip 1 ve fenotip 4 sahipti. Her iki fenotipin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. LH/FSH oranı açısından değerlendirildiğinde fenotip 1 en yüksek değere sahipti ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Ayrıca diğer fenotiplerde bu oran kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Fenotipler arasında ise anlamlı farklılık izlenmedi.

Geçmişte LH / FSH oranının tanı kriteri olması dahi önerilmişti (11) (12). Yapılan birçok çalışmada bu oranda artış izlenmiştir (38) (39) (40). Ancak güvenilir bir kriter olmaması nedeniyle sonradan kullanımdan vazgeçilmiştir. Chae ve arkadaşlarının çalışmasında LH/FSH oranı tüm fenotiplerde artmış izlendi. Ancak fenotipler arasında istatistiksel açıdan fark izlenmedi (126). Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 4’de artmış LH düzeyi izlenmedi. Fenotip 1’de LH /FSH oranı en yüksekti. Fenotip 2 ve fenotip 4’de bu oran fenotip 3 ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı (119). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında FSH değerleri arasında fenotipler arasında farklılık saptanmadı. LH ve LH /FSH oranı fenotip 2 ve fenotip 4’te yüksek saptandı (124).

Çalışmamızda DHEA-S değeri en yüksek fenotip 1.fenotipti. Fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3, fenotip 4 ile kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek değerlere sahiptiler. Bu durum bize hiperandrojenizme adrenal bezin katkısını göstermesi açısından önem taşır. Daan ve arkadaşlarının çalışmasında hiperandrojenik PKOS fenotiplerinin fenotip 4’e göre anlamlı oranda yüksek DHEA-S değerlerine sahip olduğu anlaşıldı (120). Panidis ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3’ün fenotip 4’e göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek DHEA-S değerlerine sahip olduğu anlaşıldı (128). Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında da şekilde fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3’ün fenotip 4 ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek DHEA-S değerlerine sahip olduğu görüldü (119).

Çalışmamızda 17-OHP değerleri açısından fenotipler arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Fenotip 4’te kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Wiltgen ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 3 de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek 17-OHP değerleri tespit edildi (125). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 2 ve fenotip 3’te, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek 17-OHP değerleri saptandı (124). Gluszek ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3’te, fenotip 4’e göre anlamlı yüksek 17-OHP değerleri izlendi (130).

Çalışmamızda en yüksek serbest ve total testosteron düzeyleri fenotip 1’de saptandı. Fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3’te serbest testosteron düzeyleri fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Total testosteron

açısından fenotip 1 ve fenotip 2’de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler mevcuttu. Fenotip 3’te ise fenotip 4’e göre anlamlı yüksekti. Gluszak ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek testosteron düzeyi fenotip 1’de saptandı. Fenotip 1 ve fenotip 3’te, fenotip 4’e göre anlamlı yüksek total testosteron düzeyleri izlendi (130). Panidis ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek total testosteron düzeyi yine fenotip 1’de saptandı. Fenotip 1 ayrıca diğer fenotiplere göre de anlamlı yüksek total testosteron düzeylerine sahipti (128). Guo ve arkadaşlarının çalışmasında ise fenotipler arasında total testosteron düzeyleri için anlamlı farklılık izlenmedi (127). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 2 en yüksek serbest testosteron düzeylerine sahipti. Fenotip 2 ve fenotip 3, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerlere sahipti (124).

Çalışmamızda östradiol düzeyi açısından en yüksek değere fenotip 2 sahipti. Ancak kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmadı. Guo ve arkadaşlarının çalışmasında da fenotipler arasında östradiol düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi (127). Daan ve arkadaşlarının çalışmasında hiperandrojen fenotipler ile Fenotip 4 arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (120). Gluszak ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek östradiol düzeyine fenotip 2 sahipti. Ancak diğer fenotiplerle arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (130). Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında tüm fenotipler arasında östradiol düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu (119).

Çalışmamızda prolaktin düzeyi en yüksek değerine fenotip 3 sahipti. Kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Guo ve arkadaşlarının çalışmasında fenotipler arasında prolaktin düzeyi açısından anlamlı fark izlenmedi (127).

Çalışmamızda TSH değeri en yüksek saptanan fenotipler, fenotip 2 ve fenotip 4’tü. Fenotip 4 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Serbest T3 düzeyleri açısından en yüksek saptanan fenotipler, fenotip 3 ve fenotip 4’tü. Bu fenotiplerin kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık yoktu. Serbest T4 düzeyleri açısından fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu.

Metabolik sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelendiği hastalık grubudur. Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi komponentleri bulunur. Günümüzde prevalansının artmasında sedanter yaşam tarzı ve beslenme

alışkanlıklarının değişmesinin önemli etkisi bulunur. Çalışmamızda en yüksek prevalansa (%8,9) fenotip 1 sahipti ve kontrol grubuna göre (%1.1) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Prevalans 2., 3. ve 4.fenotiplerde giderek azalmaktaydı. Metabolik sendrom için risk faktörü olabilecek BMI, Ferriman Gallwey skoru, HOMA indeksi, LDL, LH, LH / FSH, testosteron gibi değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde etkili olduğu belirlenen BMI, Ferriman Gallwey Skoru, HOMA İndeksi, LDL ve total testosteron çok değişkenli analize dahil edildi ($p<0.25$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise BMI ve özellikle HOMA indeksinin risk faktörü olduğu belirlendi. Çalışmamızda fenotip 1 aynı zamanda HOMA indeksi ve BMI açısından en riskli grubu oluşturmaktaydı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bu parametrelerin riski artırdığı ve fenotip 1'in en yüksek metabolik sendrom prevalansına sahip olması bu analizi doğrular niteliktedir. Barber ve arkadaşlarının çalışmasında metabolik sendrom açısından en riskli grubun %29 ile fenotip 1 olduğu tespit edildi (131). Guo ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3. fenotipte prevalans %12 olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çok değişkenli analizde metabolik sendromun BMI, bel/kalça oranı, insülin direnci ve açlık kan şekeri ile ilişkili olduğu saptandı (127). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında fenotip 2 %22 ile en yüksek prevalansa sahipti (124). Wiltgen ve arkadaşlarının çalışmasında ise fenotip 1'de %31 oranında metabolik sendrom tespit edildi (125).

6. SONUÇLAR

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ektraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması ile yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkabilen, kronik seyirli bir endokrin bozukluktur. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10 kadarı bu hastalıktan etkilenir (1) (2) (3).

Hekimler PKOS ve anovulasyonun yol açabileceği klinik problemlerin oluşmasını önlemek için bu hastaları mutlaka tedavi etmek zorunda olduklarını bilmelidir. Bu aynı zamanda modern koruyucu hekimliğin önemli bir görevidir. Hastalığın etkin bir tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle uygun tanının konulması şarttır. PKOS için tanı kriterleri halen tartışılmaya devam etmektedir. Sendromun heterojen bir karakterde olması tanı kriterleri konusunda görüş birliğini zorlaştırmıştır.

Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı için hastanın üç majör kriterden en az iki tanesine sahip olması gerektiği belirtilmiştir.

1. Oligo/anovulasyon
2. Hiperandrojenizm (Klinik veya biyokimyasal bulgular)
3. Polikistik overler (Ultrasonografi ile belirlenen) ve diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanmalıdır (7).

PKOS'lu hastalar bu tanı kriterlerine göre dört ana fenotipe ayrılırlar;

1. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
2. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
3. Fenotip : Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
4. Fenotip : Oligo/anovulasyon + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi

Bu çalışmada farklı fenotiplere sahip PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesi, benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılması, hastalığın uygun tanı ve tedavisine katkı yapması amaçlandı.

Fenotip 1

Çalışmamızda ülkemizde fenotipin 1 in %45 ile prevalansı en yüksek fenotip olduğu görülmektedir. Hastalar obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom yönünden risk altındadırlar. Ayrıca anovulatuvar olmaları nedeniyle anovulasyonun klinik sonuçlarından korunmalıdırlar. Çalışmamız sonucunda fenotip 1 en hiperandrojen fenotip olarak ortaya konulmuştur. Hiperandrojenizm ile kardiyovasküler risk doğru orantılı olarak artıyor gibi görünmektedir.

Fenotip 2

Çalışmamızda ülkemizde fenotip 2 nin % 10 prevalansı en az görülen fenotip olduğu anlaşılmaktadır. Bu fenotipteki hastalarda tıpkı fenotip 1'deki hastalar gibi anovulatuardır. Kronik anovulasyonun klinik sonuçları için risk altındadırlar. Hastalar obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörleri yönünden fenotip 1'e benzer sonuçlarla risk altındadırlar. Çalışmamız sonucunda fenotip 1'den sonra en hiperandrojen fenotip olarak ortaya konulmuştur.

Fenotip 3

Çalışmamızda ülkemizde fenotip 3'ün %16 ile prevalansı en yüksek 3.fenotip olduğu görülmektedir. Bu fenotipin diğer 2 hiperandrojen fenotipten farkı ovulatuvar olmalarıdır. Obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci yönünden 1. ve 2. fenotipe göre daha az risk taşırlar. Bu hastalar hiperandrojenik PKOS'un hafif formu gibi görünmektedir.

Fenotip 4

Çalışmamızda ülkemizde fenotip 4 ün %26 ile prevalansı en yüksek 2.fenotip olduğu görülmektedir. Bu fenotipte diğer 3 fenotipte izlenen hiperandrojenizm görülmemektedir. Ancak anovulasyonun risklerine maruz kalırlar. Hiperlipidemi ve

hipertansiyon açısından risk altındadırlar. PKOS oluşum mekanizması diğer fenotiplerden farklı bir mekanizma ile ortaya çıkıyor gibi görünmektedir.

PKOS'lu kadınların anlaşılması ve yönetimi için yeni bir dönemdeyiz. Fenotipler konusunda yapılacak yeni çalışmalar PKOS'un hem etiyopatogenezini daha iyi anlaşılmasını sağlayacak hem de hastalığın daha uygun takip ve tedavisine imkan tanıyacaktır.

7. ÖZET

Farklı fenotiplere sahip polikistik over sendromlu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesi.

Amaç: Polikistik over sendromu oligo/anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi, polikistik overlerle karakterize heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız farklı fenotiplere sahip polikistik over sendromlu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesini sağlayarak benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılması, böylelikle hastalığın uygun tanı ve tedavisine katkı yapmaktır.

Materyal ve Metot: Çalışma Ekim 2013–Mayıs 2015 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi ve Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniklerinde ortak olarak yürütülmüştür. Çalışmaya polikistik over sendromu (PCOS) tanısı konulan 760 (%89.1) hasta ve 93 (%10.1) sağlıklı birey dahil edilmiştir. PKOS tanısı Rotterdam kriterlerine göre değerlendirildi ve üç kriterden en az ikisini içerenler PKOS olarak kabul edildi: 1) Oligo/anovulasyon (O); 2) Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm(HA); 3) Ultrasonografide polikistik overler(PKO). Bu kriterlere göre PKOS’lu hastalar dört ana fenotipe ayrıldılar;

1. Fenotip: Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
 2. Fenotip: Oligo/anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
 3. Fenotip: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
 4. Fenotip: Oligo/anovulasyon + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi
- Bu fenotipler hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldılar.

Bulgular: PKOS fenotiplerin ülkemizdeki prevalansı 1.fenotip % 45.7, 2.fenotip % 10, 3.fenotip % 17.8 ve 4.fenotip için % 26.6 olarak saptandı. Fenotip 1 klinik ve biyokimyasal olarak en hiperandrojen fenotip olarak tespit edildi. 1. ve 2. fenotiplerde BMI değerleri daha yüksekti dolayısıyla obeziteye diğer fenotiplerden daha yatkındılar. Android tipte obezitenin önemli bir göstergesi olan bel/kalça oranı en yüksek fenotipse fenotip 1 saptandı. Her 4 fenotipin ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Fenotip 2 en yüksek total kolesterol düzeyine sahipti. İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA indeksi fenotip 1’de en yüksek düzeydi. Metabolik sendrom açısından da fenotip 1 en riskli grubu oluşturmaktaydı ($p<0.05$).

Sonuç: Farklı PKOS fenotipleri arasında klinik, metabolik ve hormonal parametreler yönünden birçok farklılık mevcuttur. Her fenotip için farklı riskler söz konusu olduğundan PKOS tanısı konulurken hastaların hangi fenotipe dahil olduğu uygun şekilde sınıflandırılmalıdır. Bu sayede hastaların karşılaşılabilecekleri kısa ve uzun dönemli sağlık riskleri daha iyi hesaplanabilir. Böylelikle takip ve tedavileri uygun şekilde yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, tanı kriterleri, fenotipler, hiperandrojenizm, insülin direnci, metabolik sendrom

ABSTRACT

Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Turkish population: a prospective study

Aim: Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous disorder characterized by oligo or anovulation, biochemical or clinical manifestations of hyperandrogenemia and polycystic ovaries. The aim of this study was to compare clinical, hormonal, and metabolic variables among polycystic ovary syndrome phenotypes according to Rotterdam Criteria.

Material and Method: This prospective cohort study was conducted in Ufuk University School of Medicine and Zekai Tahir Burak Women Health, Education and Research Hospital between October 2013 and May 2015. During this period, a total of 760 subjects were diagnosed as PCOS and were defined as eligible for the prospective follow-up. Subjects should meet at least two of the following three criteria to get diagnosed according to revised Rotterdam criteria:

- 1) Oligo/anovulation
- 2) Clinical or biochemical hyperandrogenism
- 3) Polycystic ovaries on ultrasound

Patients with PCOS were further divided into four main phenotypes based on diagnostic features of PCOS:

1. Phenotype: oligo / anovulation + clinical and / or biochemical signs of hyperandrogenism + polycystic ovarian morphology on ultrasound
2. Phenotype: oligo / anovulation + clinical and / or biochemical signs of hyperandrogenism
3. Phenotype: clinical and / or biochemical evidence of hyperandrogenism + polycystic ovarian morphology on ultrasound
4. Phenotype: oligo / anovulation + polycystic ovarian morphology on ultrasound

Additionally, total of 93 subjects were included in the prospective follow-up as for the control group. Clinical and biochemical variables were compared between PCOS phenotypes and the control group.

Results: The overall prevalence of phenotypes 1, 2, 3 and 4 in our population were found as % 45.7, % 10, % 17.8 and % 26.6, respectively. Phenotype I was the most hyperandrogenic group in terms of clinical and biochemical features and associated with higher waist-to-hip ratio when compared with other phenotypes. Body mass index (BMI) values were significantly higher in Phenotype 1 and 2 than other phenotypes and controls. Mean systolic and diastolic blood pressure of each phenotype were significantly higher than the control group ($p < 0.05$). Significantly higher serum cholesterol levels were detected in Phenotype 2. Homeostatic Model Assessment Insuline Resistance (HOMA-IR) levels were significantly higher in phenotype 1 than other groups ($p < 0.05$). Metabolic Syndrome prevalence was significantly higher in phenotype 1 when compared with other phenotypes ($p < 0.05$).

Conclusion: There are significant differences in terms of clinical, hormonal, metabolic features between different PCOS phenotypes that evaluated according to diagnostic criterias. Since each phenotype reveals different metabolic and cardiovascular risks, subjects that diagnosed with PCOS should be carefully evaluated and classified according to individual phenotype. Following appropriate phenotypical classification of patients that diagnosed with PCOS, short and long term health risks would be better clarified and more individualized treatment facilities would be further justified.

Keywords : Polycystic ovary syndrome, diagnostic criteria, phenotypes, hyperandrogenism, insulin resistance, metabolic syndrome

8. KAYNAKLAR

1. Franks, S. (1995). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(13), 853-861.
2. Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745-2749.
3. Ehrmann, D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223-1236.
4. Stein, I. F., & Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 29(2), 181-91.
5. Carmina, E., & Lobo, R. A. (1999). Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(6), 1897-1899.
6. Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., & Song, P. (2005). Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4650-4658.
7. ESHRE, T. R., & Group, A. S. P. C. W. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19-25.
8. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W. & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility*.
9. Pabuçcu R. Polikistik Over Sendromu. Ankara: 2001.
10. McArthur, J. W., Worcester, J., & Inghrsoll, F. M. (1958). The Urinary Excretion Of Interstitialcell And Follicle-Stimulating Hormone Activity During The Normal Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18(11), 1186-1201.
11. Yen, S. S. C., Vela, P., & Rankin, J. (1970). Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(4), 435-442.
12. Yen, S. S. C. (1980). Review article: The polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 12(2), 177-208.

13. Swanson, M., Sauerbrei, E. E., & Cooperberg, P. L. (1981). Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of Clinical Ultrasound*, 9(5), 219-222.
14. Rajkhowa, M., Glass, M. R., Rutherford, A. J., Michelmore, K., & Balen, A. H. (2000). Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 107(1), 11-18.
15. Hopkinson, Z. E., Sattar, N., Fleming, R., & Greer, I. A. (1998). Fortnightly review: polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7154), 329.
16. Asunción, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2434-2438.
17. Diamanti-Kandarakis, E., Kouli, C. R., Bergiele, A. T., Filandra, F. A., Tsianateli, T. C., Spina, G. G. & Bartzis, M. I. (1999). A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(11), 4006-4011.
18. Farah, L., Lazenby, A. J., Boots, L. R., & Azziz, R. (1999). Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *The Journal of reproductive medicine*, 44(10), 870-874.
19. Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R., & Azziz, R. (1998). Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(9), 3078-3082.
20. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W. & Witchel, S. F. (2006). Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society. guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4237-4245.
21. Michelmore, K. F., Balen, A. H., Dunger, D. B., & Vessey, M. P. (1999). Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology*, 51(6), 779-786.
22. Alvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J. I., San Millán, J. L., & Escobar-Morreale, H. F. (2006). Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of internal medicine*, 166(19), 2081-2086.
23. Korhonen, S., Hippeläinen, M., Niskanen, L., Vanhala, M., & Saarikoski, S. (2001). Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary

syndrome: a controlled, population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 184(3).

24. Conn, J. J., Jacobs, H. S., & Conway, G. S. (2000). The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*, 52(1), 81-86.

25. Ibáñez, L., DiMartino-Nardi, J., Potau, N., & Saenger, P. (2000). Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease? 1. *Endocrine reviews*, 21(6), 671-696.

26. Kahsar-Miller, M. D., Nixon, C., Boots, L. R., Go, R. C., & Azziz, R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and sterility*, 75(1), 53-58.

27. Franks, S., Gharani, N., Waterworth, D., Batty, S., White, D., Williamson, R., & McCarthy, M. (1997). The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 12(12), 2641-2648.

28. Govind, A., Obhrai, M. S., & Clayton, R. N. (1999). Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(1), 38-43.

29. Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H., & Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2031.

30. Carey, A. H., Chan, K. L., Short, F., White, D., Williamson, R., & Franks, S. (1993). Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clinical endocrinology*, 38(6), 653-658.

31. Sam, S., Legro, R. S., Bentley-Lewis, R., & Dunaif, A. (2005). Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(8), 4797-4802.

32. Legro, R. S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., & Dunaif, A. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), 14956-14960.

33. Norman, R. J., Masters, S., & Hague, W. (1996). Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 66(6), 942-947.

34. Colilla, S., Cox, N. J., & Ehrmann, D. A. (2001). Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 2027-2031.

35. Diamanti-Kandarakis, E., & Piperi, C. (2005). Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Human Reproduction Update*, 11(6), 631-643.
36. Hayes, F. J., Taylor, A. E., Martin, K. A., & Hall, J. E. (1998). Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist as a Physiologic Probe in Polycystic Ovary Syndrome: Assessment of Neuroendocrine and Androgen Dynamics 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2343-2349.
37. Waldstreicher, J., Santoro, N. F., Hall, J. E., Filicori, M., & Crowley JR, W. F. (1988). Hyperfunction of the Hypothalamic-Pituitary Axis in Women with Polycystic Ovarian Disease: Indirect Evidence for Partial Gonadotroph Desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 66(1), 165-172.
38. Taylor, A. E., McCourt, B., Martin, K. A., Anderson, E. J., Adams, J. M., Schoenfeld, D., & Hall, J. E. (1997). Determinants of Abnormal Gonadotropin Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(7), 2248-2256.
39. Rebar, R., Judd, H. L., Yen, S. S., Rakoff, J., Vandenberg, G., & Naftolin, F. (1976). Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 57(5), 1320.
40. Balen, A. H. (1993). Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 8(suppl 2), 123-128.
41. Lockwood, G. M., Muttukrishna, S., Groome, N. P., Matthews, D. R., & Ledger, W. L. (1998). Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(5), 1730-1735.
42. Laven, J. S., Imani, B., Eijkemans, M. J., de Jong, F. H., & Fauser, B. C. (2001). Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 16(7), 1359-1364.
43. Blank, S. K., McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2006). The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 12(4), 351-361.
44. Achard, C., & Thiers, J. (1921). Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med*, 86(29), 51-66.
45. Burghen, G. A., Givens, J. R., & Kitabchi, A. E. (1980). Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 50(1), 113-116.

46. Baillargeon, J. P. (2007). Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro. In *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts On Pathogenesis And Clinical Care* (pp. 43-68). Springer US.
47. Franks, S., Gilling-Smith, C., Watson, H., & Willis, D. (1999). Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 28(2), 361-378.
48. Nelson-Degrave, V. L., Wickenheisser, J. K., Hendricks, K. L., Asano, T., Fujishiro, M., Legro, R. S. & McAllister, J. M. (2005). Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*, 19(2), 379-390.
49. Willis, D. E. B. B. I. E., Mason, H. E. L. E. N., Gilling-Smith, C. A. R. O. L. E., & Franks, S. T. E. P. H. E. N. (1996). Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), 302-309.
50. Plymate, S. R., Matej, L. A., Jones, R. E., & Friedl, K. E. (1988). Inhibition of Sex Hormone-Binding Globulin Production in the Human Hepatoma (Hep G2) Cell Line by Insulin and Prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(3), 460-46.
51. Nestler, J. E., Powers, L. P., Matt, D. W., Steingold, K. A., Plymate, S. R., Rittmaster, R. S. & Blackard, W. G. (1991). A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 72(1), 83-89.
52. Cohen, J. C., & Hickman, R. (1987). Insulin Resistance and Diminished Glucose Tolerance in Powerlifters Ingesting Anabolic Steroids. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(5), 960-963.
53. Dunaif, A. N. D. R. E. A., & Finegood, D. T. (1996). Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(3), 942-947.
54. Yildiz, B. O., Knochelhauer, E. S., & Azziz, R. (2008). Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(1), 162-168.
55. Baillargeon, J. P., & Nestler, J. E. (2006). Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(1).
56. Gambineri, A., Pelusi, C., Vicennati, V., Pagotto, U., & Pasquali, R. (2002). Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International journal of obesity and*

related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.

57. Dunaif, A., Segal, K. R., Shelley, D. R., Green, G., Dobrjansky, A., & Licholai, T. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41(10), 1257-1266.
58. Azziz, R., Black, V., Hines, G. A., Fox, L. M., & Boots, L. R. (1998). Adrenal Androgen Excess in the Polycystic Ovary Syndrome: Sensitivity and Responsivity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(7), 2317-2323.
59. Azziz, R., Fox, L. M., Zacur, H. A., Parker Jr, C. R., & Boots, L. R. (2001). Adrenocortical Secretion of Dehydroepiandrosterone in Healthy Women: Highly Variable Response to Adrenocorticotropin 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
60. Abraham, G. E., & Chakmakjian, Z. H. (1973). Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(4), 581-587.
61. Abraham, G. E. (1974). Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 39(2), 340-346.
62. Nieschlag, E., Loriaux, D. L., Ruder, H. J., Zucker, I. R., Kirschner, M. A., & Lipsett, M. B. (1973). The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. *Journal of endocrinology*, 57(1), 123-134.
63. Franks, S. (1989). Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical endocrinology*, 31(1), 87-120.
64. Şahin, Y., Ayata, D., & Keleştimur, F. (1997). Lack of relationship between 17-hydroxyprogesterone response to buserelin testing and hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 136(4), 410-415.
65. Balen, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatrasak, K., Manning, P. J., West, C., & Jacobs, H. S. (1995). Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction*, 10(8), 2107-2111.
66. Conway, G. S., Honour, J. W., & Jacobs, H. S. (1989). Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clinical endocrinology*, 30(4), 459-470.
67. Ferriman, D., & Gallwey, J. D. (1961). Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 1440-1447.
68. Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: implications, etiology, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(7), 815-830.

69. DeUgarte, C. M., Woods, K. S., Bartolucci, A. A., & Azziz, R. (2006). Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91.
70. Rea, J. N., Newhouse, M. L., & Halil, T. (1976). Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *British journal of preventive & social medicine*, 30(2), 107-114.
71. Galobardes, B., Davey Smith, G., Jeffreys, M., & McCarron, P. (2005). Has acne increased? Prevalence of acne history among university students between 1948 and 1968. The Glasgow Alumni Cohort Study. *British Journal of Dermatology*, 152(4), 824-825.
72. Purdy, S. (2006). Berker D de. Acne. *BMJ*, 333(7575), 949-953.
73. Cela, E., Robertson, C., Rush, K., Kousta, E., White, D. M., Wilson, H. & Franks, S. (2003). Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European journal of endocrinology*, 149(5), 439-442.
74. Dunaif, A., Hoffman, A. R., Scully, R. E., Flier, J. S., Longcope, C., Levy, L. J., & Crowley Jr, W. F. (1985). Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstetrics & Gynecology*, 66(4).
75. Carmina, E., Rosato, F., Janni, A., Rizzo, M., & Longo, R. A. (2006). Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(1), 2-6.
76. Fox, R., Corrigan, E., Thomas, P. A. & Hull, M. G. (1991). The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clinical endocrinology*, 34(2), 127-131.
77. McAuley, K. A., Williams, S. M., Mann, J. I., Walker, R. J., Lewis-Barned, N. J., Temple, L. A., & Duncan, A. W. (2001). Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes care*, 24(3), 460-464.
78. Laakso, M. (1993). How good a marker is insulin level for insulin resistance?. *American Journal of Epidemiology*, 137(9), 959-965.
79. Legro, R. S., Finegood, D., & Dunaif, A. (1998). A Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2694-2698.
80. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.

81. Wallace, T. M., & Matthews, D. R. (2002). The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Medicine*, 19(7), 527-534.
82. DeUgarte, C. M., Bartolucci, A. A., & Azziz, R. (2005). Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility*, 83(5), 1454-1460.
83. Škrha, J., Haas, T., Šindelka, G., Prázný, M., Widimský, J., Cibula, D., & Svačina, S. (2004). Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICK. indexes in subjects with different endocrine disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(1), 135-141.
84. Carmina, E., & Lobo, R. A. (2004). Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 82(3), 661-665.
85. Banaszewska, B., Duleba, A. J., Spaczynski, R. Z., & Pawelczyk, L. (2006). Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(5), 1266-1272.
86. Laitinen, J., Taponen, S., Martikainen, H., Pouta, A., Millwood, I., Hartikainen, A. L. & Järvelin, M. R. (2003). Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *International journal of obesity*, 27(6), 710-715.
87. Adams, J., Polson, D. W., & Franks, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Bmj*, 293(6543), 355-359.
88. Hull, M. G. R. (1987). Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological Endocrinology*, 1(3), 235-245.
89. Schiebinger, R. J., Chrousos, G. P., Culter Jr, G. B., & Loriaux, D. L. (1986). The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62(1), 202-209.
90. Higuchi, K., Nawata, H., Maki, T., Higashizima, M., Kato, K. I., & Ibayashi, H. (1984). Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 59(4), 714-718.
91. Azziz, R., & Zacur, H. A. (1989). 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 69(3), 577-584.
92. Azziz, R., Hincapie, L. A., Knochenhauer, E. S., Dewailly, D., Fox, L., & Boots, L. R. (1999). Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia

among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility and sterility*, 72(5), 915-925.

93. Moran, C., Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Fruzzetti, F., Ibañez, L. & Witchel, S. F. (2000). 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: A multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 183(6), 1468-1474.

94. Barbieri, R. L., & Ryan, K. J. (1983). Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol*, 147(1), 90-101.

95. Azziz, R., Sanchez, L. A., Knochenhauer, E. S., Moran, C., Lazenby, J., Stephens, K. C. & Boots, L. R. (2004). Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 453-46.

96. Carmina, E. (1998). Prevalence of idiopathic hirsutism. *European journal of endocrinology*, 139(4), 421-423.

97. Azziz, R., Waggoner, W. T., Ochoa, T., Knochenhauer, E. S., & Boots, L. R. (1998). Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and sterility*, 70(2), 274-278.

98. Unluhizarci, K., Gokce, C., Atmaca, H., Bayram, F., & Kelestimur, F. (2004). A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 112(9), 504-509.

99. Tsilchorozidou, T., Overton, C., & Conway, G. S. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 60(1), 1-17.

100. Legro, R. S., Kusanman, A. R., Dodson, W. C., & Dunaif, A. (1999). Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women 1. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 84(1), 165-169.

101. Legro, R. S., Kusanman, A. R., & Dunaif, A. (2001). Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*, 111(8), 607-613.

102. Talbott, E., Clerici, A., Berga, S. L., Kuller, L., Guzick, D., Detre, K. & Engberg, R. A. (1998). Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *Journal of clinical epidemiology*, 51(5), 415-422.

103. Robinson, S., Henderson, A. D., Gelding, S. V., Kiddy, D., Niththyananthan, R., Bush, A. & Franks, S. (1996). Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clinical endocrinology*, 44(3), 277-284.
104. Talbott, E. O., Guzick, D. S., Sutton-Tyrrell, K., McHugh-Pemu, K. P., Zborowski, J. V., Remsberg, K. E., & Kuller, L. H. (2000). Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(11), 2414-2421.
105. Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A. & Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology. National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
106. Fogel, R. B., Malhotra, A., Pillar, G., Pittman, S. D., Dunaif, A., & White, D. P. (2001). Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1175-1180.
107. Vgontzas, A. N., Legro, R. S., Bixler, E. O., Grayev, A., Kales, A., & Chrousos, G. P. (2001). Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(2), 517-520.
108. Legro, R. S. (2007). Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*, 50(1), 295-304.
109. Diabetes Prevention Program Research Group. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*, 346(6), 393.
110. Coulam, C. B., Annegers, J. F., & Kranz, J. S. (1983). Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*, 61(4), 403-407.
111. Ron, E., Lunenfeld, B., Menczer, J., Blumstein, T., Katz, L., Oelsner, G., & Serr, D. (1987). Cancer incidence in a cohort of infertile women. *American journal of epidemiology*, 125(5), 780-790.
112. Escobedo, L. G., Lee, N. C., Peterson, H. B., & Wingo, P. A. (1991). Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstetrics & Gynecology*, 77(1), 124-128.
113. Wild, S., Pierpoint, T., Jacobs, H., & McKeigue, P. (2000). Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Human Fertility*, 3(2), 101-105.
114. Hardiman, P., Pillay, O. S., & Atiomo, W. (2003). Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The lancet*, 361(9371), 1810-1812.

115. Creanga, A. A., Bradley, H. M., McCormick, C., & Witkop, C. T. (2008). Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 111(4), 959-968.
116. Essah, P. A., Apridonidze, T., Iuorno, M. J., & Nestler, J. E. (2006). Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 86(1), 230-232.
117. Haas, D. A., Carr, B. R., & Attia, G. R. (2003). Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 79(3), 469-481.
118. Lord, J. M., Flight, I. H., & Norman, R. J. (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 327(7421), 951.
119. Guastella, E., Longo, R. A., & Carmina, E. (2010). Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility*, 94(6), 2197-2201.
120. Daan, N. M., Louwers, Y. V., Koster, M. P., Eijkemans, M. J., de Rijke, Y. B., Lentjes, E. W. & Laven, J. S. (2014). Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertility and sterility*, 102(5), 1444-1451.
121. Shroff, R., Syrop, C. H., Davis, W., Van Voorhis, B. J., & Dokras, A. (2007). Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertility and sterility*, 88(5), 1389-1395.
122. Hsu, M. I., Liou, T. H., Chou, S. Y., Chang, C. Y., & Hsu, C. S. (2007). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertility and sterility*, 88(3), 727-729.
123. Dilbaz, B., Özkaya, E., Cinar, M., Cakir, E., & Dilbaz, S. (2011). Cardiovascular disease risk characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Endocrine*, 39(3), 272-277.
124. Welt, C. K., Gudmundsson, J. A., Arason, G., Adams, J., Palsdottir, H., Gudlaugsdottir, G. & Crowley, W. F. (2006). Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype.
125. Wiltgen, D., & Spritzer, P. M. (2010). Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and sterility*, 94(6), 2493-2496.
126. Chae, S. J., Kim, J. J., Choi, Y. M., Hwang, K. R., Jee, B. C., Ku, S. Y. & Moon, S. Y. (2008). Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Human reproduction*, 23(8), 1924-1931.

127. Guo, M., Chen, Z. J., Macklon, N. S., Shi, Y. H., Westerveld, H. E., Eijkemans, M. J. & Goverde, A. J. (2010). Cardiovascular and metabolic characteristics of infertile Chinese women with PCOS diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Reproductive biomedicine online*, 21(4), 572-580.
128. Panidis, D., Tziomalos, K., Misichronis, G., Papadakis, E., Betsas, G., Katsikis, I., & Macut, D. (2012). Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Human reproduction*, 27(2), 541-549.
129. Wang, Y., Qu, J., Wu, X., Hou, L., Erkkola, R., & Wang, Y. (2010). Different phenotypes of polycystic ovary syndrome by Rotterdam criteria are differently steroidogenic but similarly insulin resistant. *Fertility and sterility*, 93(4), 1362-1365.
130. Głuszak, O., Stopińska-Głuszak, U., Glinicki, P., Kapuścińska, R., Snochowska, H., Zgliczyński, W., & Dębski, R. (2012). Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN endocrinology*, 2012.
131. Barber, T. M., Wass, J. A., McCarthy, M. I., & Franks, S. (2007). Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 66(4), 513-517.