



**T.C.**

**UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN ADOLESAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTALARDA METFORMİN TEDAVİSİNİN HİPERANDROJENİZM VE  
MENSTRUEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. M.Banu Yılmaz**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Recai PABUÇCU**

**Ankara-2014**

## ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve birlikte çalışmaktan şeref duyduğum tez danışmanım ve Anabilimdalı Başkanımız Sayın Hocam Prof. Dr. Recai Pabuçcu'ya tezime olan katkılarından ve hayatta her konuda esirgemediği sonsuz emek ve desteğinden dolayı içten teşekkürlerimi sunarım.

Yol gösterici kişiliğiyle kıymetli bilgi ve deneyimlerini bizlerle her daim paylaşmaktan çekinmeyen, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sevim Dinçer Cengiz'e mesleki ve manevi katkılarından dolayı teşekkür çok ederim.

Asistanlık süresince bilgi ve deneyimlerinin yanısıra kişiliği ve duruşunu kendime örnek aldığım, hayatımda iz bırakan Sayın Doç.Dr.Gamze Sinem Çağlar'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uyum ve zevk içinde çalıştığım asistan arkadaşlarım Sayın Dr.Bahadır Ertürk ve Sayın Dr. Arzu Bostancı Durmuş'a ve birlikte çalıştığımız sürede mesleki ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan Sayın Yrd.Doç.Dr. Aslı Yarcı Gürsoy, Yrd.Doç.Dr.Mine Kiseli ve Op.Dr.Emre Göksan Pabuçcu'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Ve hayatta her zaman madden yanımda olamasalar da manevi olarak beni hiç yalnız bırakmayan aileme teşekkür ve sevgilerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	
İçindekiler.....	
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	
Tablolar ve Şekiller Dizini.....	
1. GİRİŞ.....	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	
2.1.2.PKOS Tanı.....	
2.1.3.PKOS Epidemiyoloji.....	
2.1.4.PKOS Patofizyolojisi.....	
2.1.4.1.Primer Nöroendokrin Defekt. ....	
2.1.4.2.Ovaryan Androjen Sentez Defekti.....	
2.1.4.3.Genetik Faktörler.....	
2.1.4.4.İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi.....	
2.1.4.5.Egzajere adrenarş.....	
2.1.5. PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi.....	

2.1.5.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik bulguları.....	
2.1.5.2. Klinik hiperandrojenizm.....	
2.1.5.3. Biyokimyasal hiperandrojenizm.....	
2.1.5.4. Menstrüel düzensizlik.....	
2.1.5.5.İnsülin rezistansı.....	
2.1.6. PKOS'ta uzun dönem sağlık riskleri .....	
2.1.7. Adolesanda PKOS.....	
3. MATERYAL-METOD.....	
3.1.Hasta Seçimi.....	
3.2. Çalışma protokolü.....	
3.3. İstatistiksel analiz.....	
3.4.Laboratuvar Testleri.....	
4. BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA .....	
6.ÖZET.....	
7.KAYNAKLAR.....	

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

17OH P: 17 Hidroksi Progesteron

AKŞ: Açlık Kan şekeri

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AS: Androstenodion

BMI : Body Mass İndex - Vücut kütle indeksi

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sulfat

E2 : Östradiol

E1: Östron

FAİ: Free androgen indeks (Serbest androjen indeksi)

FG : Ferriman Gallwey skoru

FSH: Follikül Stimulan Hormon

GH: Büyüme Hormonu

GnRH : Gonadotropin releasing hormon

GDF-9: Growth Diferansiyasyon Faktör-9

HDL :High Density Lipoprotein - Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR : Homeostasis model assesment

IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

LDL : Low Density Lipoprotein - Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

MTHFR: Metilen Tetrahidrafolat Redüktaz

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PKO: Polikistik Over

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

T: Testosteron

TG : Trigliserid

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VLDL : Very Low Density Lipoprotein - Çok düşük dansiteli lipoprotein

NIH: U.S. National Institutes of Health

NICHD: National Institute of Child Health and Human Disease

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil-1:** PKOS'da insülin rezistansı(Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır).

**Şekil-2:** İnsülin direnci ve Hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

**Şekil-3:** PKOS gelişiminde egzajere adrenarj. (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility –Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır)

**Şekil-4:** PKOS'de hormonal kısır döngü (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır).

**Şekil-5:** Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo-1** PKOS tanı kriterleri

**Tablo-2:**Gruplar arası demografik özelliklerin ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

**Tablo-3:**Gruplar arası hormonal parametrelerin karşılaştırılması

**Tablo-4:**Gruplar arası lipid parametrelerinin karşılaştırılması

**Tablo-5:**Gruplar arasında açlık kan şekeri ve açlık insülin değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-6:**Metformin tedavisinin insülin direnci, menstrüel fonksiyon, ovulasyon ve hirsutizm üzerine etkisinin karşılaştırılması



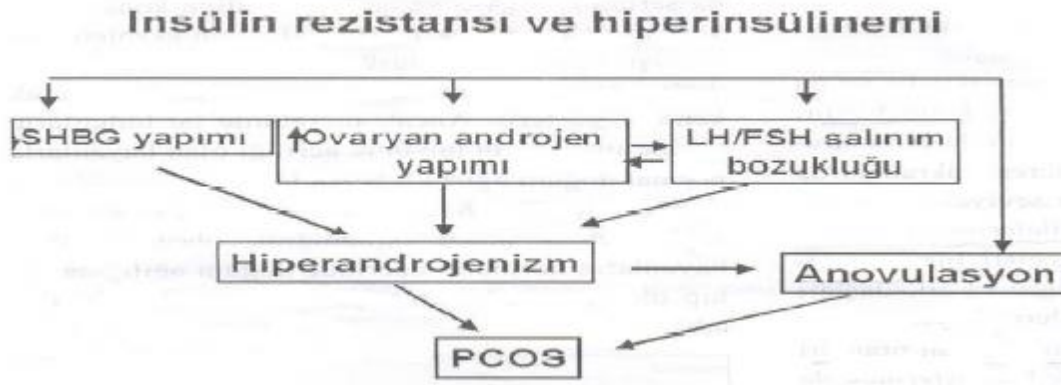
## 1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu ilk defa 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm ve büyümüş overleri olan yedi hastanın tarif edildiği «Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries» başlıklı makalele ile tanımlanmıştır(1).

Günümüze kadar polikistik over sendromuyla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş ise de sendromun etyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılmış değildir. Semptomların geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır. Tanı kriterleri hususunda görüş birliğinin olmaması tedavide ve yönetimde de çok çeşitli yaklaşımların doğmasına neden olmuştur.

Polikistik over sendromu patogenezinde anahtar rolü, insülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemi ve overlerde luteinizan hormona (LH) bağımlı androjen yapımı artışı rol oynamaktadır(**Şekil-1**). Hiperinsülinizmin hem ovaryan hem de periferik androjen sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir(2).

PKOS, reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur(% 6-7)(3). PKOS; anovulasyona sekonder menstrüel düzensizlikler, akne ve hirsutizm gibi birçok klinik hiperandrojenizm bulgusu olan bir antitedir. Günümüzde, PKOS'ta hiperinsülineminin, hiperandrojenizm, kardiyovasküler hastalıklar ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi riskine olan katkısı üzerinde durulmakta ve bu konuda çeşitli çalışmalar yürütülmektedir (4).



**Şekil-1:** PKOS’da insülin rezistansı(Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition’den alınmıştır).

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması ile yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkabilen, kronik seyirli bir endokrin bozukluktur(5).

PKOS ilk olarak tanımlandığı yıllarda literatürde sadece bir erişkin hastalığı olarak geçse de; günümüzde artık hastalığın *peri-menarş başlangıçlı* olduğu bilinmektedir(6).

İlk defa 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlandığında araştırmacılar hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu yapmak suretiyle tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görererek hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdir(7).Diğer bir grup araştırmacı ise 1958’de benzer hasta grubunda ilk biyokimyasal bozukluk olarak idrar LH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuşlardır(8).

Sonraki yıllarda, yüksek serum LH ve T seviyeleri tanıda kullanılmaya başlamış, periferik aromatzasyon sonucunda, E1 / E2 oranının arttığı tespit edilmiş, Yen 1980’de, PKO görünümu olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş, serum LH ve FSH oranının arttığı bildirerek PKOS’nun tanısında kullanılmasını önermiştir(9). Daha sonraki yıllarda ise PKOS’nun metabolik bir sendrom olduğu kabul edilerek tanı kriterlerine insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ilave edilmiştir(10,11,12).

### **2.1.2.PKOS Tanı**

PKOS için literatürde en sık kullanılan tanı kriterleri 1990 yılında National Institutes of Health konferansında ortaya çıkan tanı kriterleridir. 2003 yılında ise European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sponsorluğunda Rotterdam’da gerçekleştirilen bir uzman toplantısında yeni tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir(**Tablo 1**).

**Tablo:1** PKOS tanı kriterleri

<b>NIH kriterleri (13)</b>
Aşağıdaki kriterlerin hepsini içerir
<input type="checkbox"/> Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
<input type="checkbox"/> Kronik anovulasyon
<input type="checkbox"/> Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
<b>2003 ASRM/ESHRE kriterleri (14)</b>
Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki
3 kriterden en az 2'sinin olması
<input type="checkbox"/> Oligo-veya anovulasyon
<input type="checkbox"/> Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
<input type="checkbox"/> Ultrasonda polikistik overler
<b>2006 AES kriterleri (15)</b>
Aşağıdaki kriterlerin hepsini içerir
<input type="checkbox"/> Hiperandrojenizm (Hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)
<input type="checkbox"/> Ovaryan disfonksiyon (Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
<input type="checkbox"/> Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edilmiştir. İnsülin rezistansı ve yüksek serum LH seviyeleri bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtilmiştir(14).

2003 Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru bir şekilde yapılmasının gerektiği düşünülmüş ve 2006 yılında 'Androgen Excess Society' (AES) kriterleri yayımlanmıştır(**Tablo 1**).

Bu çalışmanın sonucunda, PKOS'un primer olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmış, 1990 yılında oluşturulan NIH fenotiplerine 'hafif PKOS' adı verilen bir fenotip(ovulatuvar disfonksiyon olmadan PKO'ler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiştir(16).

2006 yılında Androgen Excess Society, androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiğini vurgulamıştır.

Bunun yanında hiperandrojenizm olmadan PKO ile ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınların metabolik açıdan morbidite riski olup olmadığı da açık değildir. Çünkü PKO görünümü PKOS'lu hastalarda insülin rezistansını belirlememektedir(16).

### **2.1.3.PKOS Epidemiyoloji**

PKOS prevalansı çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmemesine göre değişebilir. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda PKOS prevalansı % 6-8 arasındadır(17).

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı ‘ her overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla folikül bulunması ya da over hacminin  $\geq 10$ ml olması’ şeklinde yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi tariflere tanımda yer verilmemistir. Değişikliklerin tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir. Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı %17-23 olarak bildirilmiştir. USG' de PKO görünümü, androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'tir(18). Düzenli adet gören kadınların ise % 25'inde ultrasonografik incelemelerinde PKO saptanabilmektedir.

#### **2.1.4.PKOS Patofizyolojisi**

PKOS'un patofizyolojisi halen yeterince aydınlatılmış değildir. PKOS, bir kaç sistemin bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülebilir. Sendromun önceleri primer bir ovaryan bozukluk olduğu kabul edilerek hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda pek çok mekanizma ve teori öne sürülmüştür.

#### **Patogenezdaki teoriler şöyle sıralanabilir ;**

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

#### ***2.1.4.1.Primer nöroendokrin defekt***

LH teka hücrelerinden androjen sentezini, FSH ise granülosa hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler. PKOS olgularında %75 oranında yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleri görülmektedir. PKOS' lulara estradiol ve progesteronun negatif feedback etkisine sekonder olarak GnRH pulse jeneratörünün sensitivitesinin azalması GnRH salınım frekansını artırır. Artmış GnRH pulse frekansı selektif olarak LH salınımını artırır ve artmış LH seviyesi tekal androjen sentezini uyarır.Bu androjenler granüloza hücrelerinde düşük siklik salınım sonucu folliküler gelişimi aksattığı için, aromatazasyon bozulur(19).

#### ***2.1.4.2.Ovaryan androjen sentez defekti***

PKOS' lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonu yükselmekte, ancak esas androjen sekresyon artışı overlerden olmaktadır. Çalışmalarda p450c17 ve 3β HSD enzim aktivitelerinin sırayla %500 ile %1000' den daha fazla arttığı, ancak 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (17 β HSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir(20).

PKOS'lu kadınlarda teka hücrelerinde 17 alfa hidroksilaz ile 17-20 liyaz aktiviteleri artmış olup, GnRH agonisti testine 17 OHP abartılı cevap alınmıştır(21). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artış sebebi, sitokrom P450c-17 alfa hidroksilaz'ın anormal regülasyonuna bağlanmıştır. PKOS' lu kadınlarda teka hücrelerinin bazal durumda da LH ile uyarıldığında da androstenedion üretiminin arttığı gösterilmiştir(22).

### **2.1.4.3. Adrenal androjen artışı**

5 alfa redüktaz aktivitesi artması, kortizol inaktivasyonunun artması veya bozulmuş 11\_ hidroksidehidrogenaz aktivitesi nedeniyle kortizol rejenerasyonunun bozulması sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompenzatuvar olarak ACTH sekresyonunu artırır(23).

### **2.1.4.4. Genetik faktör**

PKOS'un genetik araştırmalarında yapılan çalışmalarda steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri PKOS 'la iliskisinin varlığı yönünden incelenmiştir(24). PKOS için diğer aday genler leptin, resitin ve TNF-alfa 'dır. Ancak bunlarla da net bir iliski ortaya konmamıştır. Bir çalışmada normal kadınların kız kardeşlerinin %22'sinde PKOS , %24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur. PKOS'lu kadınların analizinde ise kız kardeşlerin %66'sında, annelerin %52'sinde sendrom belirlenmiştir(25). Sonuç olarak yapılan diğer benzer çalışmalar da değerlendirildiğinde hiperandrojeneminin ve PKOS'un genetik ve/veya ailevi temelli olabileceğini düşünülmektedir.

### **2.1.4.4. İnsülin direnci ve Hiperinsülinizm**

İnsülin direnci, dolasımda yeterli konsantrasyonda insulin bulunmasına ragmen yeterli biyolojik cevabın olusmamasıdır(26). İlk olarak 1921'de Achard ve Thiers hiperandrojenemi ve insülin metabolizması arasındaki patofizyolojik iliskiye tanımlamışlardır(27). Daha sonra 1976'da Kahn ve arkadaşlarının şiddetli insülin direnci olan hastalarda virilizasyon olduğunu belirlemesi hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına yol açmıştır(28).



İnsülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1980'de Burghen ve arkadaşları, obez PKOS'lularda dolasındaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır(29).

Arastirmacılar PKOS'lu hastalarda insülin direncinin mekanizması üzerine odaklanmıştır. Bu alandaki araştırmaları anlamak için normal insülin sinyalinin nasıl olduğunu anlamak gerekir. İnsülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonunu aktive eder, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive olur. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine tasınır(30).

PKOS'da insülin direncinin moleküler mekanizması yeterince açık olmamakla birlikte, insülin reseptörlerinin alfa ve beta subünitinde insülinin bağımsız serin fosforilasyonunun fazla olması bazı PKOS'lularda rapor edilmiştir ve insülin direncinde yeni bir mekanizma olarak öne sürülmüştür. İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salgılanan özellikle kas, karaciğer, yağ doku gibi organlarda glukoz alımını uyaran, yağ dokuda lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. Hiperinsülinemi, farklı mekanizmalarla hiperandrojenizme neden olmaktadır;

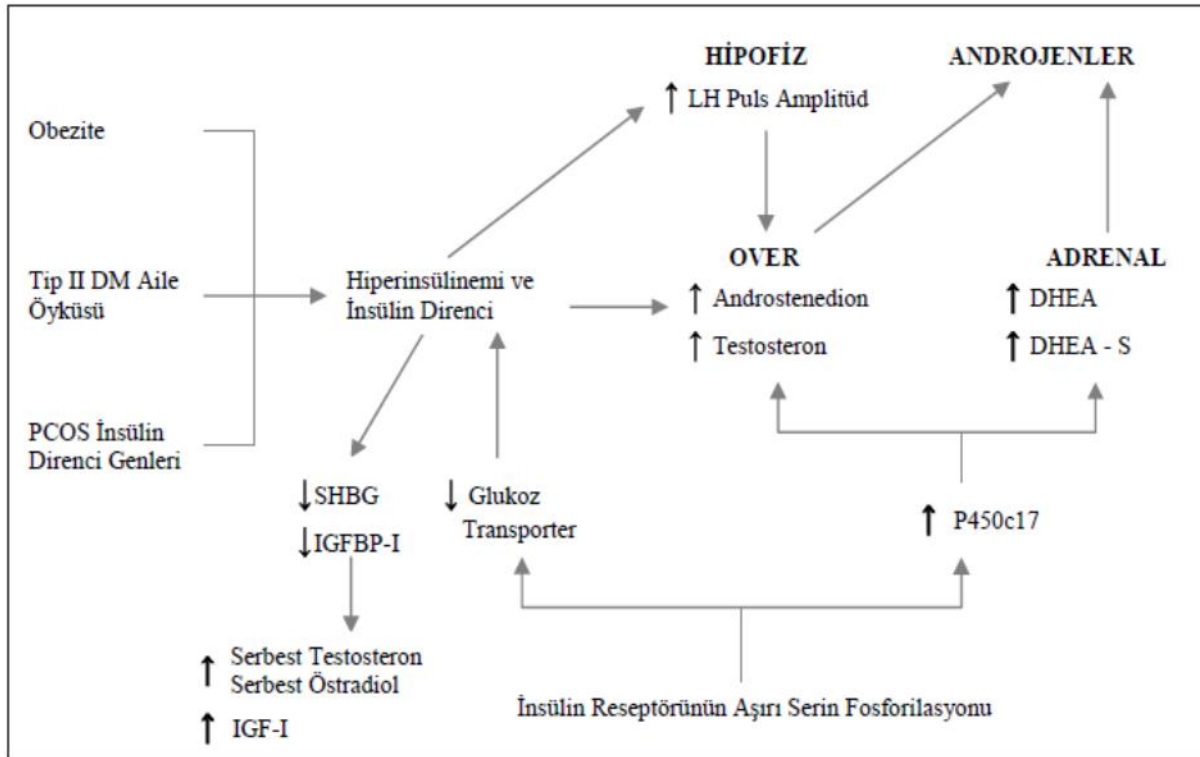
1)İnsülinin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovarian androjen üretimini uyarır(31).

2) İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak etkileyebilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle [artmış LH] olabilir(32).

3) Diğer bir mekanizma insülinin SHBG'nin hepatik üretimini azaltmasıdır(33).

p450c17 [17 alfa hidroksilaz+ 17,20 liyaz] 'ın liyaz kısmının PKOS'lu hastalarda aktivitesinin artmış olduğu düşünülmektedir(33). Bu enzim serin fosforilasyonu ile sitümüle olur. Bu durum degisken serin fosforilasyonunun seks steroidi yapan organlar kadar insüline duyarlı dokularda da olusabildigini, bunun da insülin üretimine neden oldugu düşünölmektedir(Şekil 2).

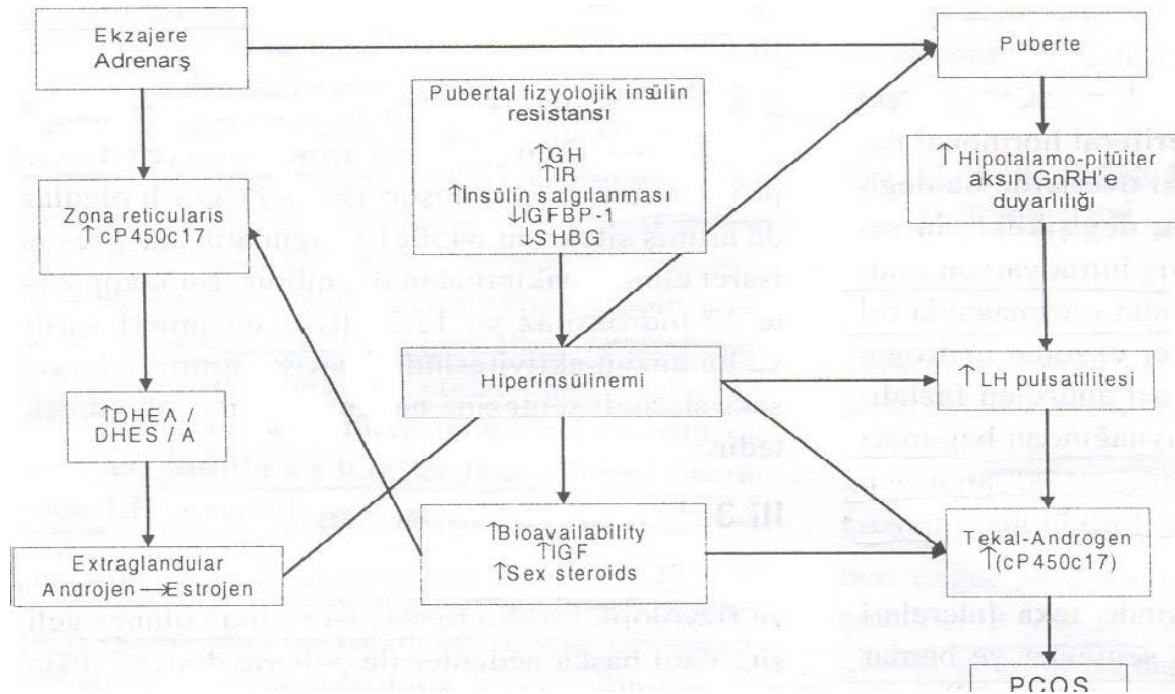
Bu hastalardaki artmış plazma insülin düzeylerinin bazı dokularda nasıl etki gösterdiğini açıklamak zordur. Bir açıklama da, fazla insülin seviyesinin IGF-1 gibi başka reseptörler üzerinden etki etmesidir. Çünkü insülin etkisindeki defektin aynı bireyde, bütün hücre tiplerinde değil, yalnız bazı hücre tiplerinde görüldüğü bilinmektedir(34). İnsülin farklı organ sistemlerinde farklı ikincil ileticiler kullanabilir.



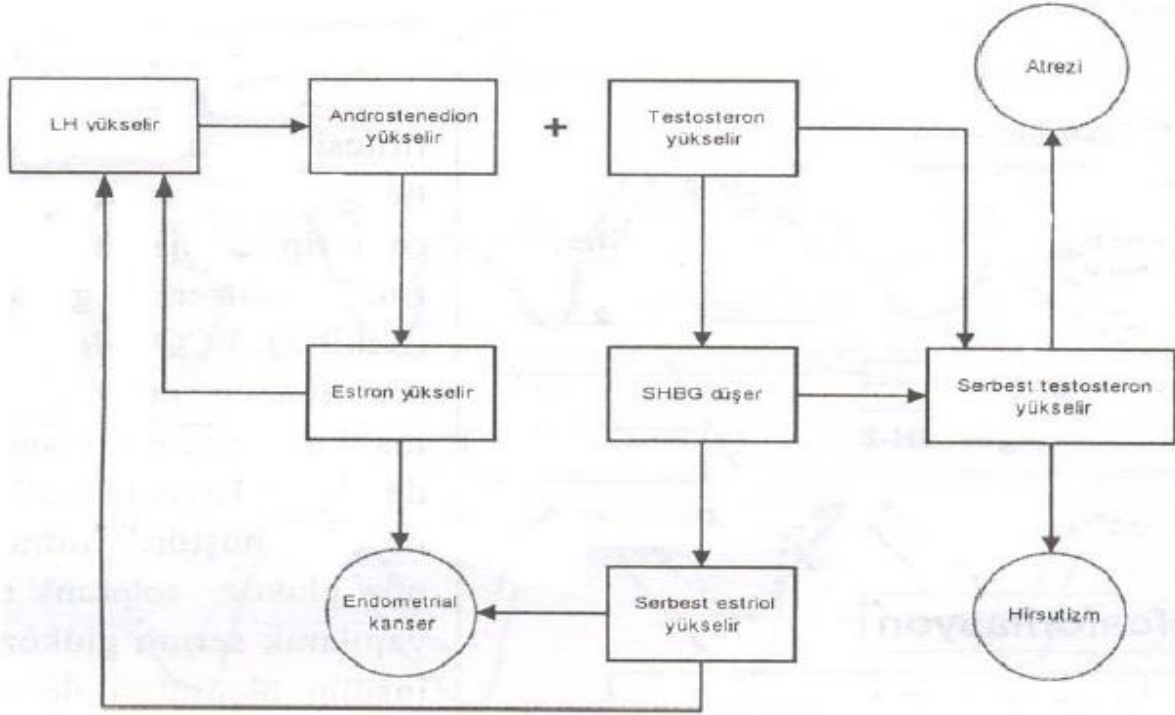
Şekil-2: İnsülin direnci ve Hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

### 2.1.4.5.Egzajere Adrenarş

Pubertede fizyolojik olarak insülin rezistansı (IR) gelişir; IGF-1 ve İnsülin-like growth faktör bağlayıcı protein -1 (IGFBP-1) sekresyonlarında düşüş meydana gelir. Artmış adrenal androjenler periferde ekstrasgladüler olarak östrojene dönüşür, bu artış pubertede hipofizin endojen GnRH sensitivitesini artırır. Bu da LH'a bağımlı androjen yapımını artırır. Sonuçta egzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansı PKOS gelişiminde rol oynamaktadır.



**Sekil-3:** PKOS gelişiminde egzajere adrenarş. (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility –Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition'dan alınmıştır.



**Şekil-4:** PKOS’de hormonal kısır döngü (Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia Speroff L.,Fritz MA. Seventh Edition’den alınmıştır).

### 2.1.5.PKOS’un klinik değerlendirilmesi

PKOS’lu kadınlarda, peripubertal başlayan menstrüel düzensizlik sıklıkla görülen bulgulardan biridir. Klinikte oligomenore, amenore şeklinde görülebilir. Oligomenore ve amenore görülme oranı % 80 civarındadır(35).

Kadınların % 30'unda ciddi disfonksiyonel uterus kanaması meydana gelir. % 20 kadında ise düzenli adet görebilmektedir(36). PKOS'da hirsutizm % 70 oranında görülür. Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin androjen duyarlılığında artma mevcuttur. Obez kadınlarda bu bulgular daha siktir. PKOS'lu kadınların % 30' unda kistik akne, % 10' unda alopesi görülmektedir(37,38,39).

PKOS'lu olguların % 40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. İnfertilite probleminin ana nedeni kronik anovulasyondur. Bu olgularda görülen spontan abortus oranındaki artışın nedeninin ise, hem oosit kalitesi ve embriyo kalitesindeki sorunlar hem de endometriyal faktörlerin rol aldığı ileri sürülmektedir(40).

PKOS' da % 10 oranında galaktore görülür. Hiperprolaktinemi ile beraber seyreden glukoz intoleransı ile hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk kez 1921'de Archard'ın sakallı, diabetik bir kadın bildirişi ile gösterilmiştir. PKOS ile insülin rezistansı arasındaki ilişki ortaya konmuş olup, insülin rezistansı daha çok obez PKOS' lularda tespit edilmektedir. Bu kadınlarda, 40'lı yaşlarında % 20-40 oranında tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir(41,42).

#### **2.1.5.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik bulguları**

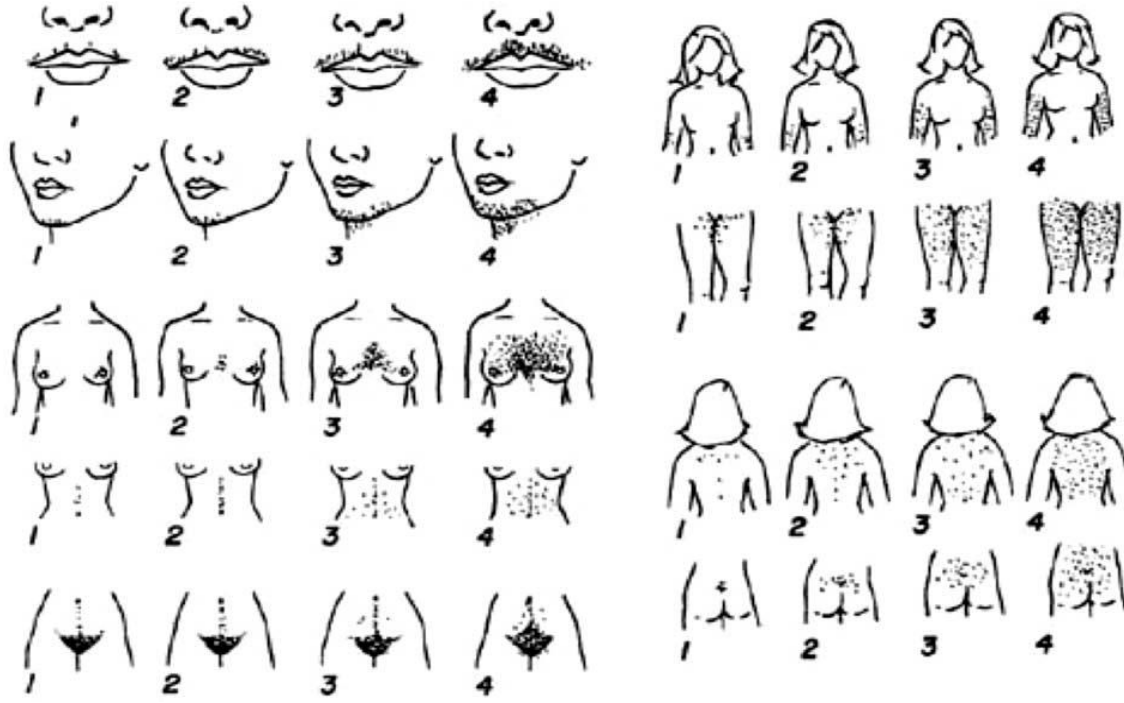
Overlerde periferik yerleşimli immatür foliküllerin inci kolyesi benzeri dizilimleri, PKO görünümünü oluşturmaktadır. Bu foliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve ekojen görünümündedir. Bu bahsedilen ultrasonografik görünüm, temelinde PKO tanısı için objektif tanı kriterleri olmuştur. Bu kriterler her bir overde periferik yerleşimli 2 ile 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış over volüm (>10 ml.) olarak tanımlanmıştır(14).

Rotterdam PKOS çalışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım önerileri; ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonun seçilmesi, düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda siklusun 3.-5. günlerinde, oligo- ameneroik kadınlarda rastgele veya progestinle uyarılmış çekilme kanamasının 3.-5. gününde ultrasonun yapılması, over volümünün (0.5 x uzunluk x genişlik x kalınlık) formülüyle hesaplanması, folikül sayısının overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm'den küçük folikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölçümün ortalamasının 10 mm'den küçük olmasıdır(43,44).

### 2.1.5.2. Klinik hiperandrojenizm

Hirsutizm, klinisyenlerce çoğu zaman standart skorlama sistemi kullanmadan, subjektif olarak değerlendirilmektedir(45). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin daha objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamak için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemine göre, vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir. Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yaılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmakta ve çoğu yazara göre, normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir(46). (Şekil-5)

Hirsutizimli kadınlarda T, daha potent bir androjen olan DHT dönüştüren 5 $\alpha$ -redüktaz enzim aktivitesinde artış saptanmıştır. İnsülin ve İGF-1 bu enzimin aktivitesini arttırmaktadır(35). Hiperandrojenizimli kadınlarda akne yüzde, boyunda, göğüs ve sırtta olabilir. Yapılan çalışmaların sonucunda, akneli olgularda androjen fazlalığı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir(14).



Şekil-5: Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi

### 2.1.5.3. Biyokimyasal hiperandrojenizm

Her PKOS'lu kadında biyokimyasal hiperandrojenizm gösterilememektedir. Serum serbest T ve serbest T indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır. PKOS'lu olgularda bazen izole serum total T veya DHEA-SO<sub>4</sub> seviyelerinde yükseklik saptanabilmektedir. Ancak bu ölçümler daha çok fonksiyonel bir tümörün varlığını araştırmak için kullanılır. PKOS'lu kadınlarda hirsutizm yıllar içerisinde oluşurken, fonksiyonel bir tümör varlığında, birkaç ay içinde hızlı bir şekilde oluşmaktadır(47).

#### 2.1.5.4. Menstrüel düzensizlik

PKOS'lu olguların reproduktif yaşamda en sık semptomları adet düzensizliğidir. Oligo-amenoreik periodlar veya düzensiz uterin kanamalar olabilir. Normal ovulatuar kadınlarda endometrium östrojenle proliferer olup, progesteron ile sekresyona girer. Progesteron düzeyleri azalınca geri çekilme kanaması (menstruasyon) meydana gelir. Amenoreik bir olgu progesteron çekilmesi ile kanıyorsa pratik tanı anovulasyondur(48,49).

#### 2.1.5.5.İnsülin rezistansı

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insulinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumu olup iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca 3 dokuda oluşur. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir(30). Ancak zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir. Sık damara girmeyi gerektirmeyen daha kullanışlı testler ise şu şekilde sıralanabilir:

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



**Oral glukoz tolerans testi:**12 saatlik açlık sonrası 0. dakikadaki kan örnekleri alındıktan sonra 5 dakika içinde 300 ml suda eritilmiş 75 gr glukoz hastaya içirilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmakla birlikte; NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Toplama Grubu)'nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90., 120. dk) kan örneğide alınabilir.

**Açlık insülin:**Açlık insülini 24  $\mu$ U'nin üzerinde olanlar, insüline dirençli kabul edilir(50).

**Açlık glukoz / Açlık insülin oranı: FGIR** (Açlık Glukoz /İnsülin Oranı) = Açlık serum glukoz konsantrasyonu (mg /dL) / Açlık serum insülin konsantrasyonu ( $\mu$ U/mL) formülü ile hesaplanır. Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer. Adolesanlar için bu indeks AG (mg/dl) / AI ( $\mu$ U/mL) < 7 olarak belirtilmiştir(51).

**HOMA indeksi** = (açlık insülin X açlık glukoz) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise İD de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG/Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. HOMA'nın diabetik olan ve olmayan kişilerde insülin direncini dolaylı olarak yansıtan yararlı bir indeks olduğu ve logaritmik dönüşüme uğratıldığında daha doğru sonuçlar verdiği belirlenmiştir(52).

HOMA indeksi için insülin rezistansını tanımlayan kesin bir cut off değer yoktur, literatürde farklı cut off değerler bildirilmiş, çoğu çalışmada 2.1'in üzerindeki değerler cut off olarak alınmıştır(53).

**QUICKI** =  $1 / [\log(\text{açlık serum insülini}(\mu\text{U/mL}) + \log(\text{açlık serum glukozu (mg/dL)})$   
 QUICKI indeksi hepatik insülin sensitivitesini yansıtan hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Bu indeksin değeri insülin direnci ile ters orantılı olup insülin rezistansı arttıkça indeks değeri azalır. Obez çocuk ve adolesanlarda yapılan bir çalışmada insülin rezistansı olanlarda ortalama değer 0.313 olarak bulunmuşken, insülin rezistansı olmayanlarda ortalama değer 0.339 olarak bulunmuştur(54).

### **2.1.6. PKOS'ta uzun dönem sağlık riskleri**

PKOS'lu hastalar, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve endometrial karsinom için uzun dönem sağlık riskleri taşır. PKOS'lu kadınlarda akantozis nigrikans da normal popülasyona göre daha sık görülür.

#### **2.1.6.1. Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet**

PKOS'lu kadınlarda tip 2 diyabet riski artmıştır. Yaş, BMI, bel çevresi ve bel/kalça oranında artış ve birinci derecede akrabalarda diyabet öyküsü bu riskin artmasında rol oynamaktadır. PKOS'lu kadınlarda glukoz toleransında bozulma ve tip 2 diyabet prevalansı, çeşitli çalışmalarda % 35-40 arasında bulunmuştur. Bu nedenlerle PKOS'lu kadınlarda diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS kadınların tüm birinci dereceden yakınlarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir(55.56).

### **2.1.6.2.KVH**

PKOS'lu kadınlar, artmış insülin rezistansı, glukoz intoleransı, tip 2 diabet, obezite ve hiperandrojenizm nedeniyle KVH için yüksek risk altındadır. PKOS'da tromboz eğiliminin artmış olabileceği de ileri sürülmüştür(57,58).

### **2.1.6.3.Kanser**

PKOS'lu kadınlarda uzun süreli karşılanmamış östrojen etkisi, endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıran ana nedendir. Östrojen miktarındaki artıştan kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsulinemi sorumludur. Ancak PKOS kadınlarında, sağlıklı kadınlara göre endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir(59).

PKOS'un artmış östrojene bağlı olarak meme kanseri insidansını arttırabileceği ve kronik anovulasyona bağlı olarak da over kanseri insidansını azaltabileceği iddia edilmiştir. Ancak uzun dönem retrospektif çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır(60).

### **2.1.7. Adolesanda PKOS**

Adolesan dönem; ergenlik belirtileri ile başlayıp, büyümenin durmasına kadar devam eden çocuklukla erişkinlik arasındaki geçiş dönemi olup 12-18 yaşlarını içermektedir. Sekonder seks karakterlerinin oluşması ile ortaya çıkan ve kızlarda menarş ile sonlanan puberte dönemi; adolesan dönemin içinde başlar ve biter.

Polikistik over sendromu, erişkin dönemde olduğu gibi adolesan dönemde de sık görülen, genetik ve ailesel temelleri olan ve muhtemelen pubertedeki değişikliklerle klinik tablonun tetiklendiği heterojen bir sendromdur. Adolesanda PKOS tanımı 1976'da Huffman tarafından yapılmıştır(61). Polikistik over sendromu, pubertenin erken dönemlerinden adolesan çağa ve erişkin döneme uzanabilir bir klinik tablo içinde seyir gösterebilir(62). PKOS'un belirti ve bulguları menarştan sonraki 2 yıl gibi erken bir zamanda başlayabilir. Adolesanlardaki klinik ve metabolik özellikler erişkinlerdeki ile benzerdir. PKOS'lu bir genç kıızı, normal adolesandan ayırt etmek zor olabilir(63).

### **2.1.7.1. Adolesan PCOS'ta İnsidans ve Etyoloji**

Adolesan PKOS tanısında kesin bir görüş birliği olmadığından kabul edilen tanı kriterlerine bağlı olarak insidans % 8-26 arasında değişmektedir, prevalansı ise % 8 civarındadır(64).

Polikistik over sendromunda kabul gören görüş; genetik olarak predispoze bir adolesanda, tetikleyici bir olayın sendromun kliniğinin ortaya çıkmasına neden olduğudur. Bu tetikleyici olay; pubertede görülen artmış insülin seviyesi ve IGF-I aktivitesi olabilir(65). Bazı spesifik genlerin PKOS'a yatkınlık ile ilişkili olduğuna dair veriler olsa da PKOS'un kalıtım ile güçlü bir ilişkisini gösteren net kanıtlar mevcut değildir. En çok araştırılan genler arasında; v-LH geni varyasyonu, insülin reseptörü tirozin kinaz alanı (INSR) geninde C/T tek nükleotid polimorfizmi, INS VNTR ve CYP 11 alfa genler, Calpain 10, IRS-I, IRS-2 ve SHBG genleri sayılabilir(66,67,68,69).

### 2.1.7.2. Adolesan PCOS'ta risk faktörleri

PKOS'ta aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür(70). PKOS'lu kadınların 1. derece akrabalarında hiperandrojenizm daha yaygın olarak görülmektedir. PKOS'lu kadınların % 46 'nın kız çocuklarında beraberinde adet düzensizliği olan ya da olmayan hiperandrojenemi mevcuttur.

Pubik kıllanmanın 8 yaşından önce başlaması olarak adlandırılan prematür pubarş, PKOS'un öncü tablosu olabilir. Çoğu hastada neden; erken hiperandrojenizm veya prematür adrenarştır. Prematür pubarş ayrıca adolesan dönemde hiperinsülinizm ve dislipidemi için de bir risk faktörü olup puberte prekokslu kızlarda bulunan hafif hiperinsülinemi, pubertenin erken dönemleri sonrası belirgin olarak artar(71,72).

### 2.1.7.3. Adolesan PKOS'da Patogenez

Adolesan PKOS ve pubertedeki benzer olaylar ;

- Hiperpulsatil gonadotropin salınımı
- Hiperaktif over ve adrenal androjen üretimi
- İnsülin rezistansı veya hiperinsülinemi ve IGFBP-1 ve SHBG düzeylerinde düşmedir.

Normal puberte ile PKOS arasında ki bu benzerlik nedeniyle bazı araştırmacılar adolesanda PKOS'u "abartılı puberte " olarak da tanımlamaktadırlar(73). Adolesan PKOS patofizyolojisinde çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Bu teoriler hem normal puberte hem de PKOS'da gözlendiği için pubertenin PKOS'nu tetiklediği düşünülmektedir(74).

#### **2.1.7.4. Hiperpulsatil gonadotropin salınımı ve androjen artışı teorisi**

PKOS'lu olgularda androjen artışından sorumlu kaynak % 80 oranla overlerdir. Bu hipotezde LH salınım artışı / düşük FSH nedeniyle over hormon üretim disregülasyonu söz konusudur.

#### **2.1.7.5. Hiperinsülinemi / İnsülin rezistansı teorisi:**

Adolesan PKOS patogenezinde rol oynayan etmenler

- GnRH pulse jeneratörün kalıtsal anomalisi
- GnRH sekresyonunda nöroendokrin kontrolsüzlük
- Gonadotropin salınım bozukluğu (LH artışı)
- Hiperinsülinizm
- Serbest IGF-1 üretiminde artış, IGFBP1 ve SHBG düzeylerinde düşme
- P 450c-17  $\alpha$  aktivite artışı
- Prematür pubarş
- Paternal kaynaklı metabolik sendrom varlığı (Tip 2 diabet, obezite, dislipidemi, kardiovasküler hastalıkları)

- Genetik etkenler ( VNTR klas III alleli, IRS-1 geni R972 varyantı, CYP 21, HSD3B2, ADRB3, GRL)
- Adipoz dokudan salınan sitokinler
- Gestasyonel faktörler (Düşük doğum ağırlığı)

### 2.1.7.7. Adolesan PCOS'ta Klinik

#### Başlangıç:

Normal pubertenin gelişimsel olayları arasında boy uzamasının hızlanması, meme tomurcuklanması ve büyümesi, pubik kıllanmanın ortaya çıkması ve menstrüel kanama yer alır. Bu süreç aşamalı olarak meydana gelir ve tamamlanmadan önce yıllar geçebilir. Çocuklukta hipotalamik GnRH aktivitesi santral mekanizmalarla baskılanmıştır. Pubertenin başlangıcında gonadotropin sekresyonu minimaldir ve uyku esnasında nadiren LH pulsları olabilir. Puberte başlangıcı ile başlangıçta FSH artar, bunu midpubertal gelişimde LH artışı izler.

Özellikle ovaryan steroid üretiminin ortaya çıkışı GnRH pulse jeneratörünün ve hipofizer gonadotropin sekresyonunun aktivasyonunu sağlayarak ovaryan büyüme ve folikül maturasyonunu uyarır, menarş ve sonrasında menstrüel kanama ile sonuçlanır. Ancak menarştan düzenli ovuluar sıkluslara normal geçiş belirgin bir boşluk süresi ile kendini gösterir, bu süre zarfında folikül büyümesinin siklik stimülasyonu ovulasyon gerçekleştirmeye yetecek düzeyde değildir. Bu süre içinde menstrüel kanama paterni anovulasyona bağlı olarak düzensizdir, önceden başlangıcı tahmin edilemez ve 1 ile 3 yıl arasında sürebilir(75).

### Düzensiz Menstrüel Kanama:

Normal puberteye eşlik edebilen menstrüel düzensizliğin süresi değişken olduğundan, PKOS tanısını genç kızlarda tek başına menstrüel öyküye dayandırmak tavsiye edilmemektedir. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın maturasyonu sürecinde düzensiz kanamalar görülebilir. Kronik anovulasyon esnasında östrojen sekresyonunda bir persistans mevcuttur ve progesteron üretimi yokluğunda aşırı endometrial proliferasyona neden olabilir. Buna karşın kronik östrojen sekresyonu dolaşımında geçici artan ve azalan seviyeler ile karakterizedir. Serum östradiolünde bir azalma meydana geldiğinde endometrial destek bozulmakta ve çekilme kanaması meydana gelmektedir.

Adolesan dönemde PKOS başlangıcı, menarştan sonra 2 yıldan fazla devam eden düzensiz menstrüel sikluslar şeklinde olabilir. Adolesan polikistik over sendromlu hastalar ayrıca primer amenore ile de başvurabilirler. Menarş sonrası ilk birkaç yıl anovulasyon ve menstrüel siklus düzensizliklerinin sık olması nedeniyle erken adolesan dönemde PKOS tanısı koymak zor olabilir. Fizyolojik anovulasyon ile polikistik over sendromuna bağlı anovulasyon ayırdedilmelidir(76,77).

### Hırşutizm:

PKOS'lu kadınlardaki karakteristik klinik özelliklerden biri de aşırı kıllanmadır. Genellikle artmış yüz kılları puberte esnasında veya hemen sonrasında fark edilir ve büyüme hızı ciddi kıllanmaya oranla aşamalı olarak gerçekleşir, bu durum da androjen üretimi için neoplastik bir kaynağı düşündürmektedir. Yüzün yan taraflarındaki aşırı kıllanma çene ve boyun bölgesine doğru ilerleyebilir. Bu erken dağılıma üst dudak kıllanması da eşlik edebilir ve normal adrenarştaki kıllanmadan ayırmak güç olabilir.



Ekstremitelerde, karın yan taraflarında ve sırtta aşırı kıllanma PKOS'taki anormal derecede artmış androjen üretimine eşlik ediyor olabilir. Ancak bu bölgeler seksüel kıllanmanın spesifik bölgeleri olarak sayılmamaktadır. Dolaşımdaki yüksek androjen seviyelerine uzamış maruziyet temporal kıl dökülmesi, beden doğasında değişme ve kliteromegali gibi hafif virilizan belirtilere neden olabilir, ancak kliteromegali genellikle PKOS'ta görülmez.

#### Akne:

Dermatoloji kliniğine başvuran akneli her 3 kızdan biri PKOS tanısı almaktadır Özellikle artmış serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) olmak üzere hiperandrojenemi, yaşları 12-18 olan akneli, ancak hirsutismusu olmayan adolesan kızların % 88'de tespit edilmiştir(78,79).

Akne lezyonlarının oluşumunda başlatıcı faktör aşırı sebum üretimidir. Normal kızlarda puberte başlangıcında sebace glandların artan adrenal androjen üretimine sekonder olarak boyut ve aktivasyonlarını artırmasıyla sıklıkla akne görülür. Puberte ilerledikçe dolaşımdaki androjen seviyeleri ovaryen steroidogenez aktive oldukça yükselir. Androjenler sadece sebum üretimini artırmaz, aynı zamanda komedon gelişimi için gerekli olan anormal foliküler epitelyal hücre desquamasyonuna da neden olurlar.

#### Obezite:

Erişkin PKOS'lu kadınlardaki karakteristik bulgulardan artmış obezite ve farklı vücut yağ dağılımı adolesan PKOS'lularda yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Rosenfield ve arkadaşları obezite prevalansı da dahil adolesan ve erişkin PKOS'lularda benzer bulgular tespit etmişken(80), aksine Van Hoff ve arkadaşları BMI'nin adolesanlarda daha düşük olduğunu göstermiştir(81). Sonuç olarak; adolesan dönemde klinik özellikler değişkendir ve sadece bu özelliklere dayanarak normal adolesanı, PKOS'lu genç kadından ayırt etmek zor olabilir.

### 3.5. Adolesan PKOS'ta tanı kriterleri

Adolesan PKOS'un primer klinik belirtileri pubertenin geç fazında veya hemens onrasında ortaya çıkabileceğinden adolesan yaş grubunda tanı koymak güçleşmektedir. Adolesan yaş grubunda Rotterdam kriterlerinin tanıda kullanımı tartışmalı olup geçici fonksiyonel hiperandrojenizm ve menstrüel bozukluklar tanıyı güçleştirmektedir. Adolesanlar için ayrı tanı kriterleri yoktur. NIH ve Rotterdam kriterlerinin ikisi de kullanılmaktadır. Ayrıca kandaki androjen düzeylerine bakılarak androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür çünkü adolesanlar için tanımlanmış normal değerler yoktur(82) .

Adet düzensizliği ve akne gibi bazı PKOS semptomları pubertede normal karşılandığı için bu grupta tanı güçleşir. Genelde anovulasyonu değerlendirmek için menarş sonrası ikinci yıl beklenir, ilk iki yıldaki anovulasyon fizyolojik kabul edilir. Fakat oligomenoresi olan adolesanlar incelendiğinde büyük kısmının tipik PKOS biyokimyasal belirteçlerine sahip olduğu ve ileride tipik sendrom bulgularını da geliştirdikleri görülür.

USG'de PKO görünümü; adet düzensizliği ve/veya hirsutismusu bulunan adolesanlarda yaygın olmakla beraber , normal menstrual siklusu bulunan kızlarda ve prepubertal çocuklarda da görülebilir(83). Adolesanlarda normal ovaryan morfoloji ile polikistik ovaryan morfoloji sıklıkla birbirine karışmaktadır. Postmenarşial 1.25-3.8 yılda ovarian volüm maksimuma çıkmaktadır. Adolesanlarda PKO morfolojisi için ovarian volümün artmış folikül sayısından daha iyi bir indikatör olduğu söylenebilir(84,85).

### 3.6. Adolesan PKOS'ta metabolik özellikler

PKOS'lu erişkin kadınlarda görülen tipik metabolik bozukluklar PKOS'lu adolesanlarda da mevcuttur. Bu değişikliklerin bir kısmı ayrıca normal puberte sırasında da görülebilir. Her ikisi de artmış LH ve androjen seviyesi ile karakterizedir. PKOS'un normal pubertede görülen olayların egzejerasyonu olduğu öne sürülmüştür.

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi normal pubertenin bir parçası olup bu durum pubertede seks hormonları ve büyüme hormonu artışına bağlı olarak meydana gelir. Bazı genç kızlar erken pubertede büyüme hormonu artışıyla görülen bu hiperinsülinemiye normale düşüremezler (86).

Düşük doğum ağırlığı ve erken adrenarş (8 yaş öncesi pubik veya aksiler kıllanma) ilk belirtiler olurken puberteyle birlikte anovulasyon, hiperandrojenemi ve polikistik overler de tabloya eklenir. Bu kişiler fazla kilolu değildir ve insülin direnci ve dislipidemi henüz çocuklukta mevcuttur. Bu fetal hayatta başlayan hiperinsülineminin çocuklukta devam ettiğine ve puberte sonrası arttığına işaret eder(87,88). İnsülin duyarlaştırıcı metformin ile tedavi sonrası metabolik parametreler ve ovulasyonda düzelme izlenmiştir(89,90).

### 3.MATERYAL ve METOD:

### 3.1.Hasta seçimi

Çalışmamıza, Eylül 2012 ve Nisan 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniği ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, 12 ile 18 yaşları arasında, 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 25'i insülin rezistanslı olmak üzere 50 hasta dahil edildi.

### 3.2. Çalışma protokolü

Bu çalışmada primer olarak insülin direnci olan adolesan polikistik over sendromlu hastalara 3 ay süreyle verilen standart doz (günlük 1500 mg) metformin tedavisinin klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm ile menstrüel fonksiyonlar üzerine etkisinin insülin direnci olmayan polikistik overli grupla karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma prospektif izlem çalışması olarak planlandı.

PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş Rotterdam tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon(siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm(FG skoru  $\geq 8$  veya normalin üzerinde serum serbest testesteron düzeyi) ve USG'de polikistik over görüntüsü(stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü veya en az bir over volümünün > 10 cm<sup>3</sup> olması) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu.

Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri, LH/FSH oranı, prolaktin düzeyi, DHEAS, 17 OHP, androstenedion, total ve serbest testosteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu(Gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi yapılarak tanı konmuştur), geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazisi tanısı alan iki hasta(ACTH stimülasyon testi yapılarak tanı konmuştur), androjen salgılayan tümörler ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar ile çalışma grubuna alınarak tedavi başlanan ancak tedavinin ilk haftasında ilaca tolerans gösteremeyen üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Menstrüel fonksiyonlar tedavi öncesi ve sonrası hastalar subjektif olarak sorgulandı, ayrıca siklusun 19 - 21. günlerinde progesteron seviyesi ölçülerek, 3 ng/ml'nin üzerindeki değerlerde ovulasyonun gerçekleştiği kabul edildi(91,92)

Çalışmamıza katılan tüm hastaların etik kurul onamı ve detaylı açıklama yapılarak yazılı onamları alındı. Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m<sup>2</sup>) ) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (VKİ, Body mass indeks BMI) hesaplandı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri olarak kabul edildi. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve bel / kalça oranı (WHR) 0.72 'den daha fazla olanlar santral obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü(93).

Hirsutizm skoru Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre her hasta aynı araştırmacı tarafından 9 anatomik bölgede değerlendirilerek her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'nin altındaki skor normal kabul edilirken, 8'in üzerindeki skor patolojik olarak değerlendirildi(94).

Fizik muayeneyi takiben olgulara menstrüel siklusun 2-5. günlerinde dolu mesane ile transabdominal ultrasonografide 3.5 mHz konveks prob (General Electric Logiq 7, USA) kullanılarak aynı araştırmacı tarafından değerlendirme yapıldı. Myom, overde kist veya solid kitle gibi ilave patoloji saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme için en iyi görüntülenen over seçildi. Polikistik over görünümü için adolesanlarda ovarian volüm folikül sayısının artışına göre daha sensitif olduğu için ovarian volüm kullanılarak tanı konuldu(95,96). Ovaryan hacim ve  $0.523 \times \text{en} \times \text{boy} \times \text{derinlik}$  formülü ile hesaplandı.

### 3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $P < 0.05$  ise, % 95'lik güven aralığında, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3.4.Laboratuvar Testleri

Hastalardan kan rnekleleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan n koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı.

Alınan kanlarda LH, FSH, E2, prolaktin, androstenedion, total testesteron, serbest testesteron, DHEAS, TSH, serbest T4 ve açlık insülin ölçümleri enzyme immunoassay yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) , AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid ölçümleri ise enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile (Roche Diagnostics, Cobas İntegra) yapıldı.

Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ (mmol/L) / Açlık insülin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) X 0.055/22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. Ouantitative İnsülin Sensitivity Check İndeks (QUICKI) indeksi  $1/[\log(AI)+\log(AG)]$  olarak hesaplandı. AKŞ (mg/dl)/İnsülin açlık ( $\mu$ U/mL) için 7'nin altındaki değerler; HOMA indeksi için 2.1'in üstündeki değerler ve QUICKI indeksi için 0.357 'nin altındaki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

#### **4.BULGULAR:**

Gruplar arasında ortalama yaş ve BMI(kg/m<sup>2</sup>) degerleri bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu( $p>0.05$ ). İnsülin rezistansı olan grubun bel çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre fazla ölçülmüş olup, tedavi sonrası azalmakla birlikte kontrollerle benzer seviyelere inemediği gözlendi(**Tablo-2**).

**Tablo-2:**Gruplar arası demografik özelliklerin ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	IR (+) Grup		IR (-) Grup	
	Tedavi öncesi (Ort.± Sd)	Tedavi sonrası (Ort.± Sd)	Kontrol (Ort.± Sd)	P değerleri
<b>Yaş</b>	16.28±1.30	16.28±1.30	16.00±1.71	NS
<b>Kilo</b>	67.20±8.11	64.92±7,00	63.16±7.71	NS
<b>Boy</b>	1.64±0.04	1.64±0.04	1.63±0.06	NS
<b>BMI</b>	24.86±2.70	24.02±2.35	23.77±2.55	NS
<b>Bel</b>	77.84±8.89	76.36±6.63	71.68±5.60	a-c
<b>Kalça</b>	105.0±9.27	103.28±7.41	100.68±4.77	NS
<b>Bel/Kalça</b>	0.75±0.09	0.74±0.05	0.71±0.04	NS

NS:P<0.05

a-c:Tedavi öncesi ve kontrol P>0.05

Hormonal parametreler karşılaştırıldığında hastaların bazal FSH, LH, E2, TSH, DHEA-S ve total testosteron değerlerinde tedavi sonrası kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik gözlenmedi(**Tablo-3**). 17 OH Progesteron düzeyleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavi sonrası kontrol grubu ile benzer seviyelere indiği gözlemlendi(P=0.024).

Serbest testosteron seviyeleri rezistans grubunda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavi sonrası bu oranın düştüğü ancak kontrol grubu seviyesine inemediği gözlemlendi. SHBG düzeylerinin metformin tedavisi ile arttığı, dolayısıyla serbest androjen indeksinin azaldığı izlendi(p>0.05).



**Tablo-3:**Gruplar arası hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	IR (+) Grup		IR (-) Grup	Pdeğerleri
	TÖ (Ort.± Sd)	TS (Ort.± Sd)	Kontrol (Ort.± Sd)	
<b>FSH (mIU/mL)</b>	4.62±2.07	4.25±1.33	5.41±2.01	b-c
<b>LH (mIU/mL)</b>	7,00±4.06	6.36±3.62	6.11±3.00	NS
<b>LH/FSH</b>	1.82±1.21	1.56±0.75	1.20±0.54	NS
<b>E2</b>	50.82±53.89	43.39±31.70	50.81±43.40	NS
<b>DHEA-S (µg/dL)</b>	228.56±107.38	233.72±112.54	210.56±100.79	NS
<b>17 OH Progesteron(ng/mL)</b>	2.00±0.94	1.43±0.72	1.40±.726	a-b / a-c
<b>Total Testosteron(ng/mL)</b>	0.33±0.14	0.31±0.14	0.30±0.21	NS
<b>Serbest Testosteron(ng/mL)</b>	2.67±1.19	2.24±0.89	1.98±0.69	a-c
<b>SHBG(nmol/L)</b>	38.82±11.53	42.45±12.50	41.20±17.27	NS
<b>FAI(U/mL)</b>	0.92±0.50	0.80±0.39	0.86±0.81	NS

NS:P<0.05

a-b:Tedavi öncesi ve sonrası P>0.05

a-c:Tedavi öncesi ve kontrol P>0.05

b-c:Tedavi sonrası ve kontrol P>0.05

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edilmedi(**Tablo-4**).

**Tablo-4:**Gruplar arası lipid parametrelerinin karşılaştırılması

	IR (+) Grup		IR (-) Grup	
	TÖ (Ort.± Sd)	TS (Ort.± Sd)	Kontrol (Ort.± Sd)	P değerleri
<b>T.Kolesterol (mg/dL)</b>	183.68±25.61	174.60±32.19	169.16±28.18	NS
<b>HDL (mg/dL)</b>	48.28±8.52	49.0±7.52	51.04±8.54	NS
<b>LDL (mg/dL)</b>	102.23±21.03	98.92±22.98	94.44±19.24	NS
<b>VLDL</b>	20.64±8.85	18.66±6.02	16.71±5.71	NS
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	103.18±44.27	93.32±30.12	83.56±28.54	NS

NS:P<0.05

İnsülin direnci olan grubun tedavi öncesi açlık insülin seviyesi ortalama 19.21 IU/ml ölçülürken tedavi sonrası bu düzeylerin 13.14 IU/ml'e gerilediği gözlemlendi(**Tablo-5**). AKŞ/A.İnsülin oranının insülin rezistansı grubunda tedavi öncesinde 5.36 ölçülürken metformin tedavisiyle 8.35'e çıktığı görüldü.

**Tablo-5:**Gruplar arasında açlık kan şekeri ve açlık insülin değerlerinin karşılaştırılması

	IR (+) Grup		IR (-) Grup	
	TÖ (Ort.± Sd)	TS (Ort.± Sd)	Kontrol (Ort.± Sd)	P değerleri
<b>AKŞ</b>	89.73±6.78	89.20±6.86	84.52±6.03	a-c / b-c
<b>Açlık İnsülin</b>	19.21±9.68	13.14±6.30	8.46±3.07	a-c/b-c/a-b
<b>AKŞ/A.İnsülin</b>	5.36±0.05	8.35±1.12	11.75±0.72	a-c/b-c/a-b

a-b:Tedavi öncesi ve sonrası P>0.05

a-c:Tedavi öncesi ve kontrol P>0.05

b-c:Tedavi sonrası ve kontrol P>0.05

Gruplar arasında menstrüel fonksiyon, ovulasyon ve hirsutizm skorları açısından tedavinin etkinliği karşılaştırıldığında; menstrüel düzensizlik subjektif sorgulandığında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düzelme olduğu, ancak 19-21. günler arasında bakılan progesteron düzeylerine göre ovulasyon oranlarında bir miktar artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmediği görüldü(**Tablo-6**). Modifiye Ferriman-Gallwey skoruna göre hesaplanan hirsutizm skorunda ise kontrol grubu ile direnç grubu arasında tedavi öncesi ve sonrasında fark izlenmedi.

**Tablo-6:**Metformin tedavisinin insülin direnci, menstrüel fonksiyon, ovulasyon ve hirsutizm üzerine etkisinin karşılaştırılması

		IR (+) Grup		IR (-) Grup	
		Tedavi öncesi n(%)	Tedavi sonrası (n, %)	Kontrol (n, %)	P değerleri
<b>HOMA direnç</b>	Var	25 (%100)	17 (%68 )	25 (%100)	a-c/b-c/a-b
	Yok	0 (%0 )	8 (%32 )	0 (%0 )	
<b>QUICKI Direnç</b>	Var	25 (%100)	5 (%20)	25 (%100)	a-c/b-c/a-b
	Yok	0 (%0 )	20 (%80)	0 (%0 )	
<b>PG göre Ovulasyon</b>	Var	13(%52)	16 (%64)	15 (%60)	NS
	Yok	12 (%48)	9 (%36)	10 (%40)	
<b>FGS Hirsutizm</b>	Var	22 (%88)	23 (%92)	23 (%92)	NS
	Yok	3 (%12)	2 (%8)	2 (%8)	
<b>Menstrüel düzensizlik</b>	Var	22 (%88)	12 (%48)	17 (%68)	a-b
	Yok	3 (%12)	13 (%52)	8 (%32)	

a-b:Tedavi öncesi ve sonrası  $P>0.05$

a-c:Tedavi öncesi ve kontrol  $P>0.05$

b-c:Tedavi sonrası ve kontrol  $P>0.05$

## 6. TARTIŞMA:

PKOS; anovulasyona sekonder menstrüel düzensizlikler, akne ve hirsutizm gibi hiperandrojenizm belirtileri ile giden, üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 6-7'sini etkileyen, peri-menarş başlangıçlı bir endokrin bozukluktur(6).

Primer klinik belirtileri pubertenin geç fazında veya hemen sonrasında ortaya çıkabileceğinden adolesan yaş grubunda tanı koymak güçleşmektedir. Ayrıca PKOS tanısı alan hastaların hastalığın uzun dönem riskleri nedeniyle yaşam boyu sürekli tıbbi takibe alınması gerekliliği doğmakta, bu sebeple erken yaşta kesin tanıya ulaşmak oldukça önem arz etmektedir.

Günümüzde PKOS, etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi açısından halen tartışılan bir antite olup, birden fazla alt grubu ile geniş yelpazede değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Şu an için en yaygın kullanılan tanı kriterleri 2003 Rotterdam Konsensusunda alınan tanı kriterleridir(14). Çalışmamızda bu kriterler kullanılarak PKOS tanısı konulmuştur. Ancak adolesan yaş grubunda Rotterdam kriterlerinin tanıda kullanımı tartışmalı olup geçici fonksiyonel hiperandrojenizm ve menstrüel bozukluklar tanıyı güçleştirmektedir. Rotterdam kriterleri içindeki hiperandrojenizm komponenti hem biyokimyasal hem de klinik hiperandrojenizmi kapsamaktadır.

PKOS'lu kadınlarda özellikle android tipte obezite görülmektedir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile direkt bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. İnsülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile ilişkili olan polikistik over sendromunda sıklıkla saptanan obezite metabolik komplikasyonlar açısından önem taşımaktadır.

Erişkin PKOS'lu kadınlardaki karakteristik bulgulardan artmış obezite ve farklı vücut yağ dağılımı adolesan PKOS'lularda yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Rosenfield ve arkadaşları obezite prevalansı da dahil adolesan ve erişkin PKOS'lularda benzer bulgular tespit etmişken(80), aksine Van Hoff ve arkadaşları BMI'nin adolesanlarda daha düşük olduğunu göstermiştir(81). Çalışmamızda BMI(kg/m<sup>2</sup>) degerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu(p>0.05).

Çalışmaya alınan hastalara spesifik diyet programı uygulanmamasına karşın metformin kullanan grupta ortalama 2.1 kg'lık kilo kaybı olduğu gözlemlendi, ancak tedavi öncesi ile ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. İnsülin rezistansı olan grubun bel çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre fazla ölçülmüş olup, tedavi sonrası azalmakla birlikte kontrollerle benzer seviyelere inemediği gözlemlendi(**Tablo-2**). PKOS' lu kadınların %30 ile %50' sinde özellikle bel/kalça oranının arttığı android tipte obesite bulunmaktadır. Android tipteki obesiteye bağlı olarak PKOS' lu hastalarda glukoz intoleransı, lipid anormallikleri ve hiperandrojenizm gelişmektedir(97).

Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir(98). Özellikle santral obezite metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilmektedir(99). Adolesanlardaki metabolik problemler ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda olup 2009 yılında yapılan bir adolesan PKOS çalışmasında kontrol grubuna göre lipidler anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu ilişkide HDL'nin testosteron düzeyleri ile ters orantılı; trigliseridin ise doğru orantılı olması adolesanlardaki dislipideminin hiperandrojenizm ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastalarda dislipidemi bulunmadığı gibi hiperandrojenizm ile dislipidemi arasında bir korelasyon da saptanmamıştır.

Çalışmamızda hiçbir hasta metabolik sendrom için Rotterdam Konsensusunda alınan kriterleri karşılamamıştır(14). Hastaların BMI'nin 25'in altında olması ve aşikar dislipidemilerinin bulunmaması bu durumun nedeni olarak görülebilirse de Legro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada metabolik sendromun BMI'dan bağımsız olarak PKOS'lu hastalarda arttığı gösterilmiştir(100,101).

PKOS tanı ve tedavisinde tartışmalı konulardan biri hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkidir. Androjen fazlalığının ilk klinik bulgusu hirsütizmdir. Ancak hirsütizmin saptanması subjektiftir. Genelde klinik pratikte standardize edilmiş skorlama metotları kullanılır. Hirsütizm prevalansı etnik farklılıklar göstermekte, değerlendirme yapılmadan epilasyon gibi yöntemlerle hirsütizmin tedavi edilmesi tanıyı güçleştirmektedir(18). Adolesan yaş grubunda polikistik over sendromu ile ilgili çalışmalar erişkin yaş grubuna göre daha sınırlı sayıda olup Orsino A. ve arkadaşlarının yaptıkları bir adolesan PCOS çalışmasında hirsütizm yüzdesi %67 olarak bildirilmiştir(102).

Nitekim bizim çalışmamızda da Ferriman-Gallwey skorlamasına göre yapılan ölçümlerde hirsütizm sıklığı %88-92 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, tedavi öncesi ve sonrası grupla kontrol grubu arasında anlamlı değişme gözlenmedi(**Tablo 6**). Çalışmaya alınmadan önce mevcut hirsütizm şikayetleri için çeşitli yöntemler uygulamış olan hastalar tedavi süresince herhangi bir medikal veya alternatif tedaviye yönlendirilmedi.

Hiperandrojenizmin diğer bir bulgusu olan akne ise adolesan yaş grubunda sıklıkla izlenmekte ancak multifaktörel, geçici bir fenomen olarak kabul edilmektedir(103). Bu nedenle bizim hasta popülasyonumuzda başvurudaki akne mevcudiyeti hiperandrojenizm tanısı içinde değerlendirilmedi.

Polikistik over sendromunun bugün kabul edilen tanı kriterleri hem klinik hem de biyokimyasal hiperandrojenizmi içermektedir. Biyokimyasal hiperandrojenizm tanısında kullanılan laboratuvar metodları için kesin bir görüş birliği yoktur. Tanı için pek çok androjene bakılabilirse de normal populasyonda bunlar geniş bir variabilite göstermektedir(104). Serbest testosteron veya serbest androjen indeksi (FAİ) tanıda kullanılan en sensitif parametrelerdir.

Literatürde hirsutizm ile ilgili yapılan çalışmalarda metformin tedavisinin insülin direnci, hirsutizm ve androjenler üzerine olumlu etkiler yaptığı bulunmuştur. Bir metaanalizde metformin tedavisinin insülin duyarlılığını arttırarak hirsutizm tedavisinde etkin bir yol olduğunu savunmuşlardır(105). PKOS' lu kadınlara metformin ve plasebonun verildiği bir çalışmada 6 aylık metformin tedavisi sonrası, hirsutizm skorunda plaseboya göre anlamlı oranda düzelme tespit edilmiştir(106).

Çalışmamızda 17 OH Progesteron düzeyleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavi sonrası kontrol grubu ile benzer seviyelere indiği gözlemlendi( $P=0.024$ ). Serbest testosteron seviyeleri rezistans grubunda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavi sonrası bu oranın düştüğü ancak kontrol grubu seviyesine inemediği gözlemlendi(**Tablo-3**). SHBG düzeylerinin metformin tedavisi ile arttığı, dolayısıyla serbest androjen indeksinin azaldığı izlendi( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda LH/FSH oranının insülin direnci olan grupta ortalama 1.82 iken kontrol grubunda 1.20 bulunmuştur(**Tablo-3**). Bu verilerle tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Literatürde de artmış LH seviyesi hiperandrojenizimli adolesanların sadece % 40-60'da mevcut olup PKOS'lu olguların % 40'dan çoğunda bu oran normal olduğundan PKOS tanısında LH/FSH oranının değeri yoktur(107,108).

PKOS hastalığının etyopatogenezinine yönelik yapılan çalışmaların birçoğunda özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde durulmaktadır(109,110,111) Bugüne kadar yapılan PKOS tanımlamalarında insülin rezistansı bir tanı kriteri olarak belirtilmemesine rağmen PKOS'lu hastaların % 50-70'de insülin rezistansı mevcuttur(112,113). DeUgarte CM ve arkadaşlarının HOMA kullanarak yaptıkları çalışmada ise IR oranı % 64,4 olarak bulunmuştur(114).

PKOS'ta insülin direncinin değerlendirilmesinde; çalışılan popülasyonun özellikleri, etnik köken ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. PCOS'lu hastalarda insülin rezistansı için altın standart olan tekniğin euglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve sık kan alınarak yapılan IVGTT olmasına rağmen bizim çalışmamızda kullanım kolaylığı ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle insülin direnci ölçüm metotları olarak AKŞ/İnsülin açlık testleri kullanıldı. OGTT özellikle adolesan yaş grubunda kolay tolere edilebilen bir yöntem olmadığından tüm gruba uygulanamadı, bu nedenle literatürde sıklıkla kullanılan diğer yöntemler olan HOMA ve QUICKI indekslerine göre insülin rezistansı değerlendirildi(115,116).

Çalışmada metformin ile tedavi edilen hasta grubunda tedavi öncesi mevcut olan insülin direncinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı(**Tablo-5,6**). Gruplar arasında menstrüel fonksiyon ve ovulasyon oranları açısından tedavinin etkinliği karşılaştırıldığında; menstrüel düzensizlik subjektif sorgulandığında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düzelme olduğu(sırasıyla %88,%48), hatta kontrol grubundan daha iyi sonuçlar elde edildiği(%60); ancak 19-21. günler arasında bakılan progesteron düzeylerine göre ovulasyon oranlarında bir miktar artış olmakla gruplar arasındabirlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmediği görüldü(**Tablo-6**).



Literatürde anovulasyon ve menstrüel düzensizlikten hiperandrojenizmin klinik belirteçlerine kadar birçok bulgu insülin direncine bağlanmaktadır(89,117). PKOS' lu hastalarda insülin direncinin tedavisinde üzerinde en çok çalışılan insülin duyarlastırıcı ajan metformindir. Biguanidler grubundan oral antidiabetik olan metformin dünyada en sık kullanılan ve en eski oral antidiyabetiktir. Hepatik glukoz çıkışını baskılar, glukozun intestinal emilimini azaltır, periferel dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir(89). Metforminle; SHBG seviyesi artmakta, androjen seviyeleri azalmakta, hirsutizm tedavi edilmekte, menstruel sikluslar düzelmekte, kilo kaybı ve spontan ovulasyon sağlanmaktadır. Metforminin metabolik etkileri oldukça belirgin iken, hirsutizm üzerine olan etkileri hafif ve orta derecededir. Özellikle de tedavi süresi kısaltıkça bu etkilerin görülme şansı azalabilir(97).

Metformin ile tedavi edilen PKOS' lu hastalarda bozulmuş glukoz mekanizmaları üzerine olumlu etkiler saptanmıştır. Hiperinsülinemi saptanan hastalarda 12 haftalık bir metformin tedavisi sonrası insülin duyarlılığında anlamlı artışlar saptanmıştır(118). Yapılan başka bir çalışmada yaşları 15 ile 18 arasında değişen 18 PKOS' lu hastaya 6 ay boyunca metformin tedavisi verilmiş ve tedavi sonrasında insülin dirençlerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır(119).

Metformin tedavisi sonucunda insülin sensitivitesinin ve bazı metabolik parametrelerin düzeldiğini gösteren birçok çalışma olduğu gibi söz konusu parametrelerde düzelmeye olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle normal kilolu ve zayıf PKOS' luların değerlendirildiği çalışmalarda metforminin menstruel düzensizlik ve ovulasyon oranları üzerine olumlu etkileri görülürken, insülin sensitivitesi ve metabolik parametreler üzerindeki etkileri minimal veya etkisiz olarak değerlendirilmiştir. 16 insülin rezistan PKOS' lu hastaya, 2x850 mg/gün dozunda, 10 hafta süreyle metformin verilerek yapılan bir çalışmada araştırmacılar metforminin, insülin sensitivitesi, açlık plazma insülin düzeyleri, androjenler, gonadotropinler ve lipid profili üzerinde etkisiz olduğunu bildirmişlerdir(120).

26 PKOS' lu obez hastaya 1500 mg/gün metformin verilerek yapılan bir diger çalışmada ise serum insülin konsantrasyonlarında azalma, serum sT düzeylerinde azalma, SHBG düzeyinde artış tesbit edilmistir. PKOS' lu zayıf kadınlara metformin verildiğinde açlık ve glukozla uyarılmış insülin, sT, tT düzeylerinde, bazal ve GnRH ile uyarılmış LH salınımında azalma ve SHBG düzeylerinde artış tesbit edilmistir. Bu bulgular zayıf kadınlarda da PKOS' nun patogenezinde insülin direncinin sorumlu olduğunu göstermektedir(121).

Sonuç olarak insülin rezistansı olan polikistik over sendromlu adolesan hastalarda üç aylık metformin tedavisinin literatürle uyumlu olarak açlık kan şekeri ve açlık insülin seviyelerinde düşüşe neden olarak insülin rezistansının gerilemesine, buna sekonder olarak da serbest testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmasına, SHBG düzeylerinin artması ve serbest androjen indeksinin de azalmasına sebep olmuştur( $P<0.05$ ). Tedavi süresinin 12 hafta ile sınırlı tutulması nedeniyle hirsutizmin klinik bulgularında yeterli düzelme gözlenmese de metforminin hiperandrojenizm üzerine olumlu etkilerinden bahsedilebilir.

Tedavi sonrasında hastaların menstruel düzensizlik şikayetlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda düzelme saptanarak, ovulasyonun tespit edilmesi için yapılan luteal faz progesteron ölçümlerinde tedavi sonrası ovulasyonda artış olduğu gözlenmiştir( $P<0.05$ ). Sonuçta çalışmamızda metforminin menstruel ve ovulatuvar fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkisi kanıtlanmıştır.

Metformin tedavisi PKOS dışı hasta popülasyon çalışmaları dikkate alınarak günümüzde PKOS hastalarında artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. İlacın adolesan popülasyonda hirsutizm, akne gibi androjen fazlalığı bulguları üzerine etkisini gösteren yeterli çalışma mevcut değildir. Ayrıca PKOS hastalarında metforminin uzun dönem potansiyel etkileri bilinmediği için fayda gören hastalarda ne kadar süre kullanılması gerektiğine dair net veriler mevcut değildir. İnsülin direnci olan adolesan PKOS tedavisinde metforminin tam olarak yerinin belirlenebilmesi için geniş hasta popülasyonlu randomize kontrollü uzun dönem klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda primer olarak insülin direnci olan adolesan polikistik over sendromlu hastalara 3 ay süreyle verilen standart doz (günlük 1500 mg) metformin tedavisinin klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm ile menstrüel fonksiyonlar üzerine etkisinin insülin direnci olmayan polikistik overli grupla karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma prospektif izlem çalışması olarak planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza, Eylül 2012 ve Nisan 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniği ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrinoloji polikliniklerine başvuran, 12 ile 18 yaşları arasında, 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 25'i insülin rezistanslı olmak üzere 50 hasta dahil edildi. PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş Rotterdam tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon(siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm(FG skoru  $\geq 8$  veya normalin üzerinde serum serbest testesteron düzeyi) ve USG'de polikistik over görüntüsü(stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü veya en az bir over volümünün > 10 cm<sup>3</sup> olması) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu.

Çalışmamıza katılan tüm hastaların etik kurul onamı ve detaylı açıklama yapılarak yazılı onamları alındı. Hastaların kilo ve boyları ölçülerek (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m<sup>2</sup>) ) formülüne göre 'Vücut kitle indeksi' (BMI) hesaplandı.. Bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Hirsutizm skoru Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hesaplandı.. 8'nin altındaki skor normal kabul edilirken, 8'in üzerindeki skor patolojik olarak değerlendirildi. Fizik muayeneyi takiben olgulara menstrüel siklusun 2-5. günlerinde dolu mesane ile transabdominal ultrasonografide değerlendirme yapıldı. Ovaryan hacim ve  $0.523 \times \text{en} \times \text{boy} \times \text{derinlik}$  formülü ile hesaplandı. Menstrüel fonksiyonlar tedavi öncesi ve sonrası hastalar subjektif olarak sorgulandı, ayrıca siklusun 19 - 21. günlerinde progesteron seviyesi ölçülerek, 3 ng/ml'nin üzerindeki değerlerde ovulasyonun gerçekleştiği kabul edildi

Hastalardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Alınan kanlarda LH, FSH, E2, prolaktin, androstenedion, total testesteron, serbest testesteron, DHEAS, TSH, serbest T4 ve açlık insülin, AKŞ, HDL, LDL, VLDL, kolesterol ve trigliserid ölçümleri yapıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ (mmol/L) / Açlık insülin oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) X 0.055/22.5] formülü kullanılarak hesaplandı. Quantitative İnsülin Sensitivity Check İndeks (QUICKI) indeksi  $1/[\log(AI)+\log(AG)]$  olarak hesaplandı. AKŞ (mg/dl)/İnsülin açlık ( $\mu\text{U/mL}$ ) için 7'nin altındaki değerler; HOMA indeksi için 2.1'in üstündeki değerler ve QUICKI indeksi için 0.357 'nin altındaki değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında ortalama yaş ve BMI( $\text{kg/m}^2$ ) degerleri bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. İnsülin rezistansı olan grubun bel çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre fazla ölçülmüş olup, tedavi sonrası azalmakla birlikte kontrollerle benzer seviyelere inemediği gözlemlendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid degerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edilmedi.

Hormonal parametreler karşılaştırıldığında hastaların bazal FSH, LH, E2, TSH, DHEA-S ve total testosteron degerlerinde tedavi sonrası kontrol grubuna göre anlamlı degisiklik gözlenmedi. 17 OH Progesteron düzeyleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavi sonrası kontrol grubu ile benzer seviyelere indiği gözlemlendi. Serbest testosteron seviyeleri rezistans grubunda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken tedavi sonrası bu oranın düştüğü gözlemlendi. SHBG düzeylerinin metformin tedavisi ile arttığı, dolayısıyla serbest androjen indeksinin azaldığı izlendi( $p>0.05$ ).

İnsülin direnci olan grubun tedavi öncesi açlık insülin seviyesi ortalama 19.21 IU/ml ölçülürken tedavi sonrası bu düzeylerin 13.14 IU/ml'e gerilediği gözlemlendi. AKŞ/A.İnsülin oranının insülin rezistansı grubunda tedavi öncesinde 5.36 ölçülürken metformin tedavisiyle 8.35'e çıktığı görüldü.

Gruplar arasında menstrüel fonksiyon, ovulasyon ve hirsutizm skorları açısından tedavinin etkinliği karşılaştırıldığında; menstrüel düzensizlik subjektif sorgulandığında tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düzelme olduğu, ancak 19-21. günler arasında bakılan progesteron düzeylerine göre ovulasyon oranlarında bir miktar artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmediği görüldü. Modifiye Ferriman-Gallwey skoruna göre hesaplanan hirsutizm skorunda ise kontrol grubu ile direnç grubu arasında tedavi öncesi ve sonrasında fark izlenmedi.

**Sonuç:** Sonuç olarak insülin rezistansı olan polikistik over sendromlu adolesan hastalarda üç aylık metformin tedavisinin literatürle uyumlu olarak açlık kan şekeri ve açlık insülin seviyelerinde düşüşe neden olarak insülin rezistansının gerilemesine, buna sekonder olarak da serbest testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmasına, SHBG düzeylerinin artması ve serbest androjen indeksinin de azalmasına sebep olmuştur( $P<0.05$ ). Tedavi süresinin 12 hafta ile sınırlı tutulması nedeniyle hirsutizmin klinik bulgularında yeterli düzelme gözlenmese de metforminin hiperandrojenizm üzerine olumlu etkilerinden bahsedilebilir.

Tedavi sonrasında hastaların menstrüel düzensizlik şikayetlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda düzelme saptanarak, ovulasyonun tespit edilmesi için yapılan luteal faz progesteron ölçümlerinde tedavi sonrası ovulasyonda artış olduğu gözlenmiştir( $P<0.05$ ). Sonuçta çalışmamızda metforminin menstrüel ve ovulatuvar fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkisi kanıtlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, adolesan, insülin direnci

## ABSTRACT

**Aim:** Evaluating effects of 1500 mg/day metformin therapy on hyperandrogenism and menstrual functions in adolescent patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistance.

**Materials and Methods:** This study included 50 patients (25 insulin resistant) with PCOS admitted to Gynecology and Obstetrics and Pediatric Endocrinology Departments of Ufuk University between January 2012 and April 2013. PCOS was diagnosed according to the 2003 Rotterdam criteria. Body mass indexes and Ferriman-Gallwey scores (scores  $\geq 8$  were considered as hirsutism) were calculated for all patients. Ultrasonographic evaluations were applied between the 2nd and 5th days of menstrual cycle with transabdominal way. Increased ovary volume and presence of 2-8 mm dimensioned periferically localised follicles more than 12 in number in each ovary of patients were considered as polycystic ovary syndrome.

LH, FSH, E2, prolactin, androstenedion, total testosterone, free testosterone, DHEAS, TSH, free T4, insüline, fasting blood glucose, HDL, LDL, VLDL, cholesterole, trigliseride measurements were tested at blood samples in early follicular phase. For fasting blood glucose/fasting insüline, HOMA, and QUICKI indexes were calculated. Scores lower than 7 for fasting blood glucose (mg/dl) / fasting insülin ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ ), scores higher than 2.1 for HOMA in both groups, and scores lower than 0.357 for QUICKI in both groups were considered as insülin resistance. Menstruel patterns recalled from patients before and after treatment. On day of 19 – 21 of cycle progesterone levels were measured for evaluation of ovulation and scores higher than 3 ng/ml were considered as ovulation. The data of the both groups were statistically analyzed with SPSS 17.0(Statistical Package for Social Sciences) program.

**Results:** Mean age and BMI values were similar between two groups. Mean Waist circumference values were higher in insulin resistant group compared to control group and although the values decreased after the treatment, the decrement did not reach to the values of the control group. HDL, LDL, Cholesterol and TG values of both groups were similar before and after the treatment. FSH, LH, E2, TSH, DHEA-S and total testosterone levels were not affected significantly after the treatment. 17 OH progesterone levels were significantly higher in insulin resistant group compared to control group and regressed to similar levels with control group after the treatment. Free testosterone levels were significantly higher in insulin resistant subjects compared to control subjects and decreased after the treatment significantly. Although did not reach statistical significance; SHBG levels increased with metformin treatment and as a result free androgenic index decreased ( $P>0.05$ ).

While fasting insulin levels were 19.21 IU/ml before treatment in the group with insulin resistance, it was observed that these levels regressed to 13.14IU/ml after treatment. Also, FPG/Fasting insulin ratio was 5.36 before treatment in the same group and increased to 8.35 after metformin. When treatment efficiency regarding menstrual function, ovulation and hirsutism scores were compared between groups, significant improvement in the treatment group was observed when menstrual irregularity was subjectively questioned. But ovulatory cycle rate increased slightly but the increment did not reach statistical significance. Hirsutism scores measured by modified Ferriman Galleway scoring system were similar between two groups when compared before and after the treatment.

**Conclusion:** In conclusion, this study revealed that 3 month metformin treatment in adolescents with PCOS accompanied by insulin resistance reduced fasting plasma glucose and insulin levels resulting with decreased insulin resistance. As a secondary outcome, free testosterone levels statistically significantly decreased in accordance with decreased free androgen index and increased sex hormone binding globulin levels ( $p<0.05$ ).

Although, it was not possible to evaluate the alteration in clinical hirsutism status due to short interval of treatment for about 12 weeks, it is possible to declare that metformin has favourable effects on hiperandrogenism.

Additionally, the treatment was found to statistically significantly reduce menstrual irregularity accompanied by increased ovulation rates which have been demnstrated by luteal phase progesterone levels ( $p < 0.05$ ). As a result, this study supports the conclusion that metformin improves menstrual and ovulatory functions.

**Keywords:** polycystic ovarian syndrome, adolescents, insulin resistance



## KAYNAKLAR

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181
2. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis G, Obesity-Related Lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Adolescent Health* 2010 Oct.;474-481
3. Azziz R., Woods KS., Reyna R., Key TJ., Knochenhauer ES., Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *JCEM*. 89: 2745-9, 2004
4. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Anovulation and The Polycystic Ovary. Chapter 12.* 465-491, Galenos, Philadelphia, 2005
5. Pabuccu R, Göktoğla Ü, Adolesan Polikistik Over Sendromu
6. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 389-397
7. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181
8. McArthur Jw, Ingersoll Fm, Worcester J. The Urinary Excretion Of Interstitial-Cell And Follicle-Stimulating Hormone Activity By Women With Diseases Of The Reproductive System. *JCEM*. 18:1202-15, 1958
9. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *AnnIntern Med*. 110:386-399, 1989, Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 27: 877-903, 1998
10. Rajkhowa M., Glass MR., Rutherford AJ., Michelmore K., Balen AH. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG*. 107: 11-18, 2000
11. Hopkinson EC., Satar N., Fleming R., Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ*. 317: 329-332, 1998
12. Imani B., Eijkemans MJ., te Velde ER, Habbema JD., Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Clin Endocrinol Metab*. 83: 2361-2365, 1998, Barnes R, Rosenfield

RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *AnnIntern Med.* 110:386-399, 1989

13. Zawadzki JK., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. (Dunaif A., Givens JR., Haseltine FP., Merriam GR.). *Polycystic Ovary Syndrome.* Blackwell Scientific Publications. Boston. 377–384, 1992.

14. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81: 19–25, 2004.

15. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Androgen Excess Society. Positions Statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *JCEM.* 91: 4237–4245, 2006.

16. Legro RS., Chiu P., Kunesman AR., Bentley CM., Dodson WC., Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *JCEM.* 90: 2571–2579, 2005

17. Azziz R., Woods KS., Reyna R., Key TJ., Knochenhauer ES., Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *JCEM.* 89: 2745-9, 2004

18. Michelmore KF., Balen AH., Dunger DB., Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology.* 51:779-86., 1999

19. Tsilchorozidou T,Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;1-28, Matthaei S, Stumvoli M, Kellerer M, Haring HU 2000 Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 21:585–618, Salehi M, Vera-Bravo R, Sheikh A, Gouller A, and Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004;358- 3715

20. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with PCOS. *JCEM* 2001;5925-5933

21. Çolak R, Kelestimur F, Ünlühızcı K et al. Acomparison between the effects of low dose (1mg) and standart dose (250 mg) ACTH stimulation p450c17\_enzyme activity in women with polycystic ovary synrome. *Eur J Endocrinol* 2002;473-477

22. Gilling-Smith, Willis DS, Beard et al. Hypersecretion of androstenedion by isolated thecal cells from PCOS. *Jcem* 1994;79:1158-1165
23. Aziz R, Black V, Hines GA et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2317-2318
24. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries . *J Clin Endocrinol Metab* 81:4174,1996, Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 13:1315-1317,2000
25. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84:38-43,1999
26. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*2004;180:132-137
27. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barb) *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64
28. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, MartinMM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-42
29. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-116
30. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800, Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A 1993 Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 264:197-202
31. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983;40:237-41
32. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9
33. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53

34. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al: Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 75: 557- 583
35. Falsetti L., Gambera A., Andrico S., Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 16: 275–284, 2002
36. Legro RS., Kinselmann AR., Dodson WC., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *JCEM.* 84: 165–169, 1999
37. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Williams &Wilkins, Baltimore. 256-257, 197
38. Imani B., Eijkemans MJ., te Velde ER, Habbema JD., Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhagic infertility. *Clin Endocrinol Metab.* 83: 2361-2365, 1998
39. Barnes R, Rosenfield RL. *The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment.* *AnnIntern Med.* 110:386-399, 1989)
40. Kousta E., White DM., Cela E., McCarthy MI., Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 14: 2720-2723, 1999
41. Mc Conway MG., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J., Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem.* 37: 717-23, 2000
42. Ahima RS., Prabakaran D., Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest.* 101: 1020-7, 1998
43. Fraser S., Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *BPRCOG* 18:813–823, 2004
44. Balen A., Laven J., Tan S., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 9:505–514, 2003
45. Hart R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *BPRCOG.* 18:671–683, 2004

46. Ferriman D.,Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *JCEM*. 21: 1440–1447, 1961, Archer JS., Chang RJ. Hirsutism and acne in PCOS. *BPRCOG*. 18:737–754, 2004
47. Archer JS., Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *BPRCOG*. 18:737–754, 2004
48. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421- 23, Glueck CJ, Papanna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15
49. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-111
50. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60
51. Kent SC and Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolesc Med* 2000 13,73-8883
52. Emoto M,Nishizawa Y,Maekawa K,Hiura Y,Kanda H,Kawagishi T,Shoji T,Okuno Y,Morii H.1999 Homeostasis model assesment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas.*Diabetes Care* 1999; 22:818-82284
53. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* . 1985; 28: 412-419
54. Keskin, M, Kurtoglu, S, Kendirci, M, et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:e500, Reinehr, T, Andler, W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004; 89:419
55. Legro RS., Kinselmann AR., Dodson WC., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *JCEM*. 84: 165–169, 1999

56. Weerakiet S., Srisombut C., Bunnag P., Sangtong S., Chuangsoongnoen N., Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 75: 177-84, 2001
57. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 24: 302-12, 2003
58. Norrelund H., Gravholt CH., Englaro P., Blum WF., Rascher W., Chistiansen JS., Jorgensen JO. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol.* 138: 644-52, 1998
59. Hardiman P., Pillay OC., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 361: 1810-2, 2003
60. Pierpoint T., McKeigue PM., Isaacs AJ., Wild SH., Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 51: 581-6, 1998
61. Huffman JW. Polycystic ovaries in young girls. *Proceedings of the III International Symposium on Pediatric and Adolescent Gynecology.* Lausanne, Switzerland 1976;193-206
62. Pabuçcu R, Polikistik ovaryan sendrom "Hiperandrojenizm ve Hirsutizm", 2001, *Pediyatrik ve Adolesan Jinekoloji*, Berrin Acar. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009
63. *Pediyatrik ve Adolesan Jinekoloji*, Berrin Acar. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2009
64. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1999;51:779-865
65. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovary syndrome : the insulin/insulin like growth factor hypothesis. *Fertility and Sterility* , 1992;58: 655-663
66. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome . *Eur J Endocrinol* 2002;147:717-25
67. Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Conception ES, Greenberg DA, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:1240-3, 135
68. Tapanaine JS, Koivunen R, Fauser BC, Taylor AE, Clayton RN, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome : the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1711-5

69. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:569-76
70. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-60, Kahrar Miller MD, Nixon C, Boots LR, Aziz R. Prevalance of polycystic ovary syndrome in first degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-8
71. Ibanez L, Potau N, Virdis R, et al. Post-pubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased incidence of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1599-603
72. Ibanez L, DiMartino- Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease. *Endocrine Rev* 2000;21:671-96
73. Nestler JE. Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and it's Clinical Implications *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15:111-122
74. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovary syndrome : the insulin/insulin like growth factor hypothesis. *Fertility and Sterility* , 1992;58: 655-663
75. Apter D, Vihko R. Premenarcheal endocrine changes in relation to age at menarche. *Clin Endocrinol (Oxf.)*1985;22:753-60
76. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, Bordalo MA, Breitenbach MM. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:170-7).
77. Ibanez L, DeZegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2691
78. Timpatanapong P, Rojanasakul A. Hormonal profiles and prevalance of polycystic ovary syndrome in women with acne. *J Dermatol* 1997;24:223-9
79. Slayden SM, Moran C, Sams Jr WM, et al. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertility and Sterility* 2001;75:889-892
80. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1285-9

81. Van Hoff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a random population sample of 14-16 year-old adolescents. *Hum Reprod* 1999;14,2223-2229
82. Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:101-104
83. Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppeaal C, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns , luteinizing hormone, androgens and insulin. *Fertil Steril* 2000 ;74:49-58
84. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3786-90
85. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. Relevance of the evaluation of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996;24:243-8
86. Apter D, Butzow T, Laughlin Ga, Yen SSC. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2966
87. Ibanez L, DeZegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2691
88. Vuguin P, Linder B, Rosenfeld RG, Saenger P, DiMartino-Nardi J . The roles of insulin sensitivity , insulin like growth factor-1, and IGF binding protein-1 and 3 in the hyperandrogenism of African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche . *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2037
89. Ibanez L, Vals C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalise hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526
90. Ibanez L, Vals C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, deZegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3595
91. Speroff L.,Fritz MA. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, Yedinci Baskı, Konu:27,1031*



92. Wathen NC, Perry L, Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range., *Br Med J* 288:7, 1984
93. WHO. 1988. Measuring obesity-classification and description of anthropometric data. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; Eur/ICP/ NUT 125-0612v
94. Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440
95. Herter LD, Magalhaes JA, Spritzer PM. Relevance of the evaluation of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996;24:243-8
96. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:201. e1-5
97. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:883-96
98. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harward Growth Study of 1992 to 1935 *New Engl J Med* 1992;327: 1350-8
99. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Bart JH. Plasma homosistein in PCOS. Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinology*,2004;60:560-5
100. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8
101. Fruzzetti F, Perini D, LazzarinĬ V, Parrini D,Genazzani A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril*, Vol 92, No 2, August 2009
102. Orsino A, N Van Eyk, J Hamilton. Clinic features , investigations and management of adolescents with polycystic ovary syndrome. *Pediatr Child Health* 2005;10(10):602-608
103. Olutunmbi Y, Paley K, English JC III. Adolescent female acne : etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;21:171-6
104. Harwood K, Vuguin P, DiMartino- Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in youth. *Horm Res* 2007;68(5):209-17

105. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 ;68:800-5
106. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002 Aug;147:217-21
107. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1285-9
108. Azziz R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. *Fertil Steril* 2000;74:870-2, Aziz R. Demystifying fallacies surrounding nonclassic adrenal hyperplasia. *Contemp Ob/Gyn* 1996;5:109-13157
109. Hoeger KM 2006 Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:293-310
110. Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2009 Jul;27(4):316-21
111. Epub 2009 Jun 15, Kazerooni T, Dehghan Kooshkgazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003 Feb;17(1):51-6
112. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90,1929-1935
113. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertility and Sterility* 2005;83,1343-1346
114. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. 2005;83(5): 1454-60
115. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C: A Prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 19:1138-1141,1996
116. Ibanez L, Zegher F, Potau N: Anovulation after precocious pubarche: Early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2691-2695,1999
117. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome: a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007;67:735-42

118. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1999;51:231-6
119. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, Piomboni P, Petraglia F. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod*. 2006;21:2252-6
120. Açıbay O, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*. 1996;65:946-9
121. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17B activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med*. 1996;335:617-623