

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA
METFORMİN, ETİNİL ESTRADİOL/SİPROTERON ASETAT
VE METFORMİN ETİNİL ESTRADİOL/SİPROTERON ASETAT
KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN KAROTİS ARTER TUNİKA
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya ERDOĞDU

KIRIKKALE

2011

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA
METFORMİN, ETİNİL ESTRADİOL/SİPROTERON ASETAT
VE METFORMİN ETİNİL ESTRADİOL/SİPROTERON ASETAT
KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN KAROTİS ARTER TUNİKA
İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya ERDOĞDU

Tez Sorumlusu: Doç. Dr. Sefa GÜLİTER

KIRIKKALE

2011

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: --/--/----

İmza
Doç. Dr. Sefa Güliter
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Gastroenteroloji BD
Jüri Başkanı

İmza
Doç. Dr. Yakup Ekmekçi
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

İmza
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Demirci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca her konuda anlayıő ve yardımını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Akın YILDIZ'a, Doç. Dr. Sefa GÜLİTER'e, Doç. Dr. Fahri YAKARYILMAZ'a, Doç. Dr. Murat YILMAZ'a, Doç. Dr. Yakup EKMEKÇİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Özcan ÇENELİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Hatice KELEŐ'e teşekkür ederim.

Tezimin tamamlanmasındaki büyük yardımlarından, fedakârlıklarından, özverilerinden dolayı değerli hocam Yrd. Doç. Dr Hüseyin DEMİRCİ'ye, eğitimim süresince bizlere abla ve ağabeylik yapan uzmanlarımız uzman Dr. Dilek TEKİŐ' e, uzman Dr. Özcan ÇİFTÇİ' ye birlikte çalıőmaktan dolayı mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma, hayatımın her aşamasında desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Derya ERDOĞDU

KIRIKKALE 2011

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), polikistik overlerle beraber oligomenore, amenore, hirsütizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesi gibi hiperandrojenemiye bağlı belirti ve bulgulardan oluşan klinik bir durumdur. Hastalığın patofizyolojisi açıklık kazanmamıştır. PKOS erken dönemde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalık için risk grubundadır. PKOS'ta, fizyolojik ve inflamatuvar kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendiren az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmanın amacı, PKOS olgularında karotis arter intima media kalınlığını değerlendirme, karotis arter intima media kalınlığı ile insülin direnci, apelin, adiponektin, C-reaktif protein arasındaki ilişkileri; ve metformin, etinil estradiol/siproteron asetat (EE/SA) ve metformin etinil estradiol/siproteron asetat (EE/SA) kombinasyon tedavisinin karotis arter intima media kalınlığı indeksi, insülin direnci, apelin, adiponektin ve C-reaktif protein üzerine etkilerini belirlemektir.

Çalışmamıza katılan 18–45 yaş arasındaki 60 PKOS'lu kadında ve 43 sağlıklı gönüllü kadında bazal karotis arter intima media kalınlığı, insülin direnci [Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance" (HOMA-IR)], apelin, adiponektin ve C-reaktif protein değerlendirmeleri yapıldı. Bazal değerlendirmeden sonra, hastalar metformin (n=20), EE/SA (n=20)) ve metformin+EE/SA (n=20) tedavi gruplarına ayrıldı. Tedavi rejimleri altı ay boyunca uygulandı. Tedavi sonunda aynı parametreler tekrar değerlendirildi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKOS'lu olguların vücut kitle indeksi (($p<0.001$), bel çevresi ölçümleri ($p<0.001$), ferriman galwey skoru ($p<0.001$), sistolik kan basıncı ($p=0.010$) ve diastolik kan basıncı ($p=0.019$), C reaktif protein ($p=0.003$), HOMA-IR ($p=0.004$), serbest testosteron ($p<0.001$), total testosteron ($p<0.001$), androstenedion ($p=0.001$), Trigliserid ($p=0.005$) düzeyleri ve İMK ($p=0.049$) değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, adiponektin ($p=0.002$), apelin ($p=0.031$), yüksek dansiteli lipoprotein ($p=0.001$) ve seks hormonu bağlayan globülin ($p<0.001$) düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, yaş, folikül stimüle edici hormon, lüteinizan hormon, dehidroepiandrostenodion sülfat, 17α hidroksi progesteron ve total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). PKOS'lu hastalarda karotis İMK ile HOMA-IR ($p=0.006$, $r=0.351$), vücut kitle indeksi ($p<0.001$, $r=0.483$) ve bel çevresi ($p<0.001$, $r=0.451$) arasında anlamlı doğru orantı vardı. Adiponektin ($p=0.002$, $r=-0.392$) ve karotis İMK arasında ise anlamlı ters orantılı bir ilişki vardı. Karotis İMK ve C reaktif protein arasında istatistiksel olarak sınırdaki doğrusal bir orantı vardı ($p=0.052$, $r=0.252$). Diğer parametreler ile karotis İMK arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu. Serum apelin düzeyi ile herhangi bir parametre arasında bir ilişki saptanmadı.

Serum adiponektin düzeyi ile C reaktif protein ($p=0.037$, $r=-0.270$), vücut kitle indeksi ($p=0.005$, $r=-0.358$), bel çevresi ($p=0.018$, $r=-0.305$), karotis İMK ($p=0.002$, $r=-0.392$) ve HOMA-IR ($p=0.009$, $r=-0.333$) arasında anlamlı ters orantı, yüksek dansiteli lipoprotein ($p=0.008$, $r=0.340$) ile anlamlı doğrusal orantılı ilişki saptandı. Altı aylık tedavinin sonunda adiponektin seviyesi metformin ($p=0.012$) ve metformin+EE/SA grubunda ($p=0.012$), apelin seviyesi ise metformin grubu ($p=0.024$), EE/SA grubu ($p=0.024$), ve metformin+EE/SA grubunda ($p=0.024$) anlamlı olarak yüksek saptandı. Üç tedavi grubunda da creaktif protein seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu. ($p>0.05$). Üç tedavi grubunda da karotid İMK değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim yoktu. ($p>0.05$).

Bu sonuçlara göre PKOS'da subklinik aterosklerozun varlığını ve metformin tedavisinin subklinik ateroskleroz üzerine olumlu etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Bununla beraber PKOS'lu olgularda subklinik ve klinik aterosklerozu değerlendirebilmek için daha geniş ölçekli, prospektif ve randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over sendromu, karotid arter intima media kalınlığı, insülin direnci, apelin, adiponektin, C-reaktif protein.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a clinical entity consisting of polycystic ovaries with oligomenorrhea, amenorrhea, hirsutism, acne, and androgenetic alopecia which are related to hyperandrogenemia. Physiopathology of this disorder has not clarified yet. PCOS is in the high risk group of early-onset cardiovascular disease. There are limited number of studies assessing physiological and inflammatory risk factors for cardiovascular disease in PCOS.

The aims of the study is to assess carotid artery intima media thickness in PCOS and determine the relationships between the carotid artery intima media thickness and insulin resistance, apelin, adiponectin and C-reactive protein; metformin, ethynyl estradiol/ciproteron acetate and metformin-ethynylestradiol/ciproteron acetate combination therapies's effect on carotid artery intima media thickness index, insulin resistance, apelin, adiponectin and C-reactive protein

In 60 women with PCOS aged 18–45 and in 43 healthy volunteered women, carotid artery intima media thickness, insulin resistance [Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance" (HOMA-IR)], apelin, adiponectin and C-reactive protein levels were evaluated. After the basal assessment patients were divided into metformin (n=20), EE/SA (n=20) and metformin+EE/SA (n=20) treatment groups and these treatment regimens were administered for six months. The same parameters were evaluated again after the end of treatment.

Compared with control subjects body mass index ($p<0.001$), waist circumference ($p<0.001$), ferriman gallwey score ($p<0.001$), systolic blood pressure ($p=0.010$), diastolic blood pressure ($p=0.019$), C-reactive protein ($p=0.003$), HOMA-IR ($p=0.004$), free testosterone ($p<0.001$), total testosterone ($p<0.001$), androstenedion ($p=0.001$), triglyceride ($p=0.005$) and carotid IMT ($p=0.049$) were significantly higher in patients with PCOS and adiponectin ($p=0.002$), apelin ($p=0.031$), high density cholesterol ($p=0.001$) and sex hormone binding globulin ($p<0.001$) levels were significantly lower. There was no significant difference in the age, follicle stimulant hormone, luteinizan hormone, dehydroepiandrosterone sulfate, 17 OH progesterone and total cholesterol levels between PCOS and control groups ($p>0,05$).

In subjects with PCOS, there was positive correlation between carotis IMT and HOMA-IR ($p=0,006$ $r=0,351$), body mass index ($p<0,001$, $r=0,483$) and waist circumference ($p<0.001$ $r=0,451$). There was negative correlation between adiponectin and carotid IMT ($p=0.002$ $r=-0.392$). Carotid IMT was weakly and positively correlated with C-reactive protein ($p=0.052$, $r=0,2529$). There was no correlation between carotid IMT and other parameters. There was no correlation between the levels of apelin and the other parameters. In subjects with PCOS, there was negative correlation between serum adiponectin levels and C-reactive protein ($p=0.037$, $r=-0.270$), body mass index ($p=0.005$, $r=-0.358$), waist circumference ($p=0.018$, $r=-0.305$), carotis IMT ($p=0.002$, $r=-0.392$), HOMA-IR ($p=0.009$, $r=-0.333$) and positive correlation between high density cholesterol ($p=0.008$, $r=0.340$).

At the end of six months of treatment there were statistically significant increases in the adiponectin levels of metformin group ($p=0,012$) and metformin+EE/SA group ($p=0,012$), and the apelin levels of metformin group ($p=0,024$), EE/SA group ($p=0,024$), metformin+EE/SA group ($p=0,024$) were significantly higher. There were no significant changes in C-reactive protein levels in three treatment regimens groups ($p>0,05$). There were no significant changes in carotid IMT values of three treatment regimens ($p>0,05$).

By these results we may submit that women with PCOS have higher subclinical atherosclerosis prevalence and metformin treatment has positive effects on subclinical atherosclerosis in this group. However for the evaluation of subclinic and clinic atherosclerosis in PCOS, there is a need for large scale and long term follow-up, prospective, randomized, controlled studies.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, carotid artery intima media thickness, insulin resistance, apelin, adiponectin, C-reactive protein.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Onay Sayfası	III
Teşekkür	IV
Özet	V
Abstract	VIII
İçindekiler	XI
Simgeler ve Kısaltmalar	XII
Şekil ve resimler	XIII
Tablolar	XIII
1.Giriş	1
2.Genel bilgiler	2
2.1. Polikistik over sendromu	2
2.2. Metformin	19
2.3. Etinil estradiol/siproteron asetat	25
2.4. Metformin ve etinil estradiol/siproteron asetat Kombinasyonu	27
3. Gereç ve Yöntem	27
3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği	27
3.2. Çalışma Grubunun Seçimi	27
3.3. Antropometrik ölçümler, örneklerin toplanması, laboratuvar analiz yöntemleri ve vasküler değerlendirme	28
3.4. İstatistiksel analizler	29
4.Bulgular	30
5.Tartışma	41
6.Sonuç	48
7.Kaynaklar	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

PKOS	Polikistik over sendromu
İMK	İntima media kalınlığı
GnRH	Gonadotropin releasing (salgılatıcı) hormon
LH	Lüteinizan hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
DHEAS	Dehidroepiandrostenodion sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
PRL	Prolaktin
SHBG	Seks hormonu bağlayan globülin
17 α -OHP	17 α hidroksi progesteron
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
KÂH	Konjenital adrenal hiperplazi
DM	Diabetes mellitus
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
VKİ	Vücut kitle indeksi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	Trigliserid
CRP	C-reaktif protein
TNF	Tümör nekrozis faktör
SYA	Serbest yağ asitleri
IL	İnterlökin
TZD	Tiazolidinedion
PPAR	Peroxisome proliferatör activated receptor
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
HOMA-İR	İnsülin direnci homeostatik modeli
ET 1	Endotelin 1
HT	Hipertansiyon
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
HsCRP	High sensitivity C-reaktif protein
OKS	Oral kontraseptif
KVH	Kardiyovasküler hastalık
BÇ	Bel çevresi
FG	Ferriman galwey skoru
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diastolik kan basıncı
HBA1C	Glikolize hemoglobin
EE/SA	Etilin estradiol/siproteron asetat

ŞEKİL VE RESİMLER

		Sayfa
Şekil 1	Şekil 1. Hirsutizmde Ferriman-Gallwey Skorlaması	11
Resim 1	USG'de polikistik over görüntüsü	12

TABLolar

Tablo 1	PKOS ve kontrol grubundaki bireylerin demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	32
Tablo 2	PKOS grubundaki bireylerin parametrelerinin birbiri ile ilişkileri	33
Tablo 3	Tedavi grubunun demografik ve laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4	Üç tedavi grubunun tedavinin 6. ayında ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması	37
Tablo 5	Metformin tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 6	EE/SA tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 7	Metformin +EE / SA kombinasyon tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur ve bu yaştaki kadınlarda %5- 10 oranında izlenmektedir (1). İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından tanımlanmıştır (2). Semptomları geniş spektruma yayılan hastalığın tanısı, klinik belirti ve bulgularla, biyokimyasal belirteçler üzerine kurulmuştur (3). The National Institutes of Health Consensus Conference (NIHCC) 1990 yılında PKOS için tanı ölçütlerini menstrüel düzensizlik, artmış androjen düzeyi ve adrenal hiperplazi ile karakterli olan hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması olarak belirtmiştir (3). İnsülin direnci, artmış LH/FSH oranı ve ultrasonografik belirtiler olası ölçütler olarak belirlenmiştir (3). ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) 2003 yılında tanı için tek bir kriterin yeterli olmayacağını, tanı için androjen fazlalığı, adet düzensizliği yapan diğer medikal nedenlerin dışlanmasına ilaveten oligo/anovülasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları ve ultrasonografi bulgularından (en azından bir overde 12'den fazla 2-9 mm'lik follikül bulunması veya over volümün 10 ml'den fazla olması) ikisinin de olası gerekliliğini kabul etmiştir (4). Over morfolojisi PKOS tanısı konulmasında mutlaka gereken bir kriter olmayıp olguların sadece %30-40'ında saptanabilmektedir (5, 6). En son olarak 2006 yılında Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force konsensus raporu yayınlanmıştır (6).

PKOS etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, hiperandrojenizm, insülin

direnci ve buna bağlı kompensatuvar hiperinsülinemi rol oynamaktadır (7-15). Klinik spektrum oldukça geniştir. Menstruel düzensizlikler, hirsutizm, akne, erkek tipi alopesi, dislipidemi, hipertansiyon, obezite sık görülen başlıca semptom ve bulgulardır (10, 16–19). PKOS' lu hastalarda hastanın kilosundan bağımsız olarak insülin direnci, metabolik sendrom, diabetes mellitus daha sık görülmektedir (7, 19). Bütün bu klinik ve laboratuvar anormallikler PKOS' ta artmış ateroskleroz riskine işaret etmekte ve bu hastaların erken tanı ve tedavisinin önemini göstermektedir.

Bu çalışmada aterosklerozun inflamatuvar, biyokimyasal ve erken ultrasonografik (karotis arter intima media kalınlık ölçümü) belirteçleri kullanılarak PKOS' lu hastalarda subklinik kardiyovasküler hastalığın araştırılması ve tedavinin etkilerinin saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik over sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur ve bu yaştaki kadınlarda %5–10 oranında izlenmektedir (1). İlk kez 1935 yılında Stein Leventhal tarafından tanımlanmıştır (2). Aradan geçen süre içerisinde PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etiopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar sürmektedir. Semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle tanılamada hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması genel kabul görmüştür. Semptomların geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır.

PKOS tanımı son yıllarda farklılıklar göstermektedir. PKOS tanısı, klinik belirti ve

bulgularla, biyokimyasal belirteçler üzerine kurulmuştur. Tanıda dünya genelinde birlikteliği sağlayabilmek amacı ile kendi alanlarında etkin çeşitli sağlık örgütleri geniş tabanlı toplantılar ve kongreler düzenlemiştir. The National Institutes of Health Consensus Conference (NIHCC) 1990 yılında PKOS için tanı ölçütlerini tanımlamıştır. Bu tanımlama; menstrüel düzensizlik, artmış androjen düzeyi ve adrenal hiperplazi ile karakterli olan hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması içerir (3). İnsülin direnci, artmış LH/FSH oranı ve ultrasonografik belirtiler olası ölçütler olarak belirlenmiştir. İnsülin direnci, artmış LH/FSH oranı ve ultrasonografik belirtiler olası ölçütler olarak belirlenmiştir.

ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) birlikte PKOS tanısına yönelik tanısal kriterleri yeniden düzenlemek için 2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam şehrinde toplanmıştır. Bu toplantı sonrası yapılan tanımlamalara göre PKOS diğer etiyolojilerin yokluğunda olan primer ovaryan disfonksiyondur. PKOS'un bir sendrom olması nedeniyle klinik tanı için tek bir kriter yeterli değildir ve tanı androjen fazlalığı, adet düzensizliği yapan diğer medikal nedenlerin dışlanmasını takiben şunlardan ikisinin varlığı durumunda konabilir.

- 1- Oligo/anovülasyon
- 2- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
- 3- Ultrasonda en azından bir overde PKOS görünümünün olması (overde 12'den fazla 2- 9 mm'lik follikül bulunması veya over volümün 10 ml'den fazla olması olarak tanımlanmıştır) ve diğer hastalıkların ekarte edilmesi (4).

Görüldüğü üzere her iki tanımda da hiperandrojenemi ve kronik anovülasyon önemli tanı kriterleridir. Hiperandrojenemi, serum total veya serbest testosteron düzeyinin normalin iki standart sapma üzerinde olması, kronik anovülasyon ise bunun klinik bir yansıması olan yılda altı veya daha az vajinal kanama epizodu olması durumu olarak kabul edilmektedir. Bu iki komponentin varlığında ve ovaryan hipertekozis, konjenital veya edinsel adrenal

hiperplaziler, Cushing sendromu ve androjen salgılayan over ve adrenal neoplaziler gibi diğer hiperandrojenemi nedenlerinin ekarte edilmesi ile PKOS tanısı konulması genel olarak kabul edilmektedir (4). Over morfolojisi PKOS tanısı konulmasında mutlaka gereken bir kriter değildir. PKOS'lu olguların sadece %30-40'ında saptanabilmektedir (5, 6).

En yeni konsensus 2006 yılında Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır:

- 1- Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve /veya hiperandrojenemi
- 2- Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ve /veya polikistik overler
- 3- Diğer hiperandrojenemi yapan durumların dışlanması (Geç başlangıçlı konjenital Adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi) tanı kriterleri olarak kabul edilmiştir (6).

2.1.2 Etyopatogenez

PKOS etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, insülin direnci ve buna bağlı kompensatuvar hiperinsülinemi rol oynamaktadır (7). Bazı araştırmacılar PKOS etyopatogenezinde insülin direncini, diğerleri ise hiperandrojenizmi anahtar neden olarak düşünmektedirler. Azziz, PKOS'lu olguların çoğunun insülin direnci ve hiperinsülinemiye sahip olmalarına karşın, hastalıkta endokrin bozukluklardan sorumlu anahtar nedenin hiperandrojenizm olduğunu öne sürmektedir (8). Lobo ise hiperandrojenizmin PKOS tanısında önemli olduğunu ancak tanısal ölçüt olarak kullanılamayacağını ileri sürmektedir (9).

2.1.2.1. Gonodotropin sekresyon bozuklukları

PKOS da hipotalamus-hipofiz-over fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır (10).

Hipotalamo-pituiter anormallikler:

Yükselmiş LH, düşük-normal FSH: PKOS'lu kadınların ortalama %40-50'sinde LH düzeyi artmıştır. LH yüksekliği zayıf hastalarda obezlerden daha yaygındır (7). Ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tesbit edilirken FSH'nın değişmediği tesbit edilmektedir. Böylece LH/FSH oranı 2,5'in üzerinde olabilmektedir. PKOS'lu hastaların %30'unda LH/FSH oranı 3'ün üzerindedir. Nonhirşutik, anovulator siklusu az olan hastalarda bu değer tanı için yardımcı olabilir. Fakat klinik belirgin ise rutinde gerekli değildir (11). Diğer taraftan bu değerler PKOS'lu kadınlarda %10-20 oranında normal olarak bulunabilmektedir (10). PKOS'da artan foliküller hormon yapma yeteneğine sahiptirler. Hem aşırı androjen hem de östrojen yapılıdır. Foliküller sağlıklı kadında 10 mm çapa ulaştıktan sonra LH ya cevap verme yeteneği kazanırlarken, PKOS'da foliküller yeterince büyümeden LH'ya cevaplılık kazanabilmektedir. Bu da artmış hormon yapımının kaynağını teşkil edebilir. Artan östrojen de negatif feedback etki ile FSH salınımını baskılayarak daha fazla folikül gelişmesine zemin hazırlar. Dolayısıyla patogeneizde bozulan mekanizma LH salınımı olabilir.

GnRH yükselmesi: Gonodotropin sekresyonundaki uygunsuzluğun hipotalamustan GnRH pulsatil salınımındaki bozukluktan dolayı olduğu düşünülmektedir. Birçok olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksta GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilmektedir. Hiperinsülinemi veya insülin rezistansı ile GnRH pulsatil salınımındaki bozukluk arasında ilişki olduğuna ait delil yoktur (10).

PRL yüksekliği: PKOS'lu hastaların %25 kadarında hafif artmış PRL düzeyleri görülebilir.

İnhibin: PKOS'da inhibin seviyesinde veya etkisinde değişiklikler olabilir. İnhibin FSH sekresyonunu baskılayıcı bir etkiye sahiptir

2.1.2.2. Ovaryan anormallikler

Hiperandrojenizm: PKOS'da laboratuvar bulgularından özellikle androjen seviyelerinin tanıda önemli yeri vardır. PKOS'da hiperandrojenemiye adrenal bez de etkili olmakla beraber

esas kaynak overlerdir. PKOS'lu kadınların tümünde androjen sensitivitesi artmıştır ve %60-80 oranında androjen seviyesi yükselmiştir. Androjen seviyesi %20-40 oranında normal sınırlarda olabilir (6). Üç tane major androjen vardır (10):

1- Androstenedion (% 90'dan fazlası overde üretilir)

2- DHEAS (başlıca adrenal bezlerden salgılanır)

3- Testosteron (overlerden ve adrenal bezlerden eşit oranda salgılanır)

Major değerli olan androjen serbest testosterondur. Testosteronun %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda over (%25) ve adrenal bezden (%25) salgılanır. DHEAS primer adrenal kaynaklı zayıf androjen olduğu için tanıda değeri kısıtlıdır Androstenedionun değeri açık değildir. Ancak hiperandrojenizmi olanlarda ortalama %10 yüksektir (6). Hiperandrojenemi yüksek DHEAS ve androstenedion seviyesi ile tesbit edilir (11).

Kadında over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler teka hücreleridir. Overin yaptığı primer androjen androstenediondur. Bunun çok az bir kısmı dolaşıma geçer. Androstenedion hücreler arası alışverişle granuloza hücrelerine geçer ve orada aromatoz enzimiyle estron ve estradiole dönüştürülür. Overde esas yapılan ve etkili olan estrojen estradioldür. Estronun primer kaynağı ise overden ziyade periferik dokularda androstenedionun aromatisasyonudur. Androstenedion LH'ya cevap olarak overyan stroma ve teka hücrelerinden salgılanır. FSH bağlı aromataz ile normalde estradiole çevrilir Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler (10). Androstenedion adrenal bez ve overler tarafından eşit olarak üretilir. Testosterondan daha az potenttir. Androstenedion overlerde bir miktar testosterona çevrilir. Bu oran PKOS'da daha da artmıştır (10). Dolaşımdaki testosteron over ve periferik kaynaklıdır (10).

Hiperandrojenemiyi değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir $[SAI = \frac{\text{total testosteron (nmol/L)}}{\text{SHBG (nmol/L)}}]$

x100] Serbest testosteron totalden daha sensitivdir. Serbest testosteron testosteronun SHBG'ne oranını yansıtır. SHBG özellikle obez kadınlarda sıklıkla düşüktür. Obezlerde adipoz doku fazla olduğundan dolayı androjen ve östrojen fazladır. Total testosteron seviyesinin 20 ng/dl veya 0,7 nmol/L'den yüksek olması androjen sekrete eden tümör olduğunu gösterir (11). Normal testosteron seviyesi hirsutizm olan hastalarda yanıltıcı olabilir. Serbest testosteron seviyesi, özellikle hirsutizmi olmayan, PKOS un diğer semptom ve bulguları olan kadınlarda tanıyı destekler (11). Serbest testosteron ve SHBG düzeyi androjen supresyon tedavisini izlemede yararlıdır (11).

Östrojen Anormalliği: LH artışı FSH inhibisyonu, over stroma ve teka hücre hiperplazisi ve androjen artışına neden olur (10). Östrojen sekresyonu genellikle PKOS'da anormaldir. Adipoz doku türevi olan östron, periferik ve biyolojik olarak daha potansiyel olan östradiole dönüşüme hazır durumdadır. Adipoz dokuda aromataz aktivite ile androstenodion estrona ve testosteron estrodiole çevrilir. PKOS'lu hastalarda östradiol foliküler faz düzeyindeyken, östron düzeyleri androstenedionun periferik aromatisasyonu nedeniyle artmıştır. Yağ hücrelerinde aromataz ve 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz aktiviteleri artmıştır. Vücut kütlesi arttıkça periferik aromatisasyon da artmaktadır.

Androjen Anormalliği: Adrenal androjen artışı stres, adolosan, KAH'dan dolayıdır. Pitüiter gonodotropin direkt adrenal androjenleri stimüle etmez. Fakat PRL, DHEAS üretimini stimüle edebilir. DHEAS adrenal glandlarda kortizol ile beraber salgılanır. Bu yüzden streste, adolosan dönemde kortizol sekresyon artışı DHEAS sekresyonunu da artırır (10) KAH'lı hastaların çoğunda PKOS vardır. PKOS lu hastaların önemli bir kısmında ise DHEAS seviyeleri de yüksektir. Ekzojen ACTH'ya androstenedion ve 17 OH progesteron artmış cevapları olabilir. Sabah 17 OH progesteron düzeyini saptama, hirsutizm olan kadınlarda, 21 hidroksilaz eksikliğine sekonder non-klasik adrenal hiperplaziyi dışlamada önemlidir (11).

Periferik anormallikler: Androjen seviyesinin artışı özellikle de testosteron, hepatik SHBG

üretimini baskılar. SHBG azalması ile serbest androjen seviyesi artar ve hirsutizm, akne gibi hiperandrojenizm kliniği ortaya çıkar (10).

2.1.2.3.Hiperinsülinemi

Periferik insülin direnci ve ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan hiperinsülinemi PKOS etiopatogenezinde en çok suçlanan nedendir (7). Son yıllarda etiopatogenezinde insülin direncinin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığına dair önemli epidemiyolojik deliller sunulmaktadır. İnsülin direncine neden olan birkaç mekanizma vardır:

- 1-Periferik hedef dokunun direnci
- 2-Karaciğerde klirensin azalması
- 3-Pankreasta duyalılığın artmasıdır.

İnsülin reseptörüne bağlı sinyal iletiminde bağlanma sonrası oluşan bir sorun nedeniyle insülinin etkisi azalmaktadır. PKOS'lu kadınlarda bazal insülin sekresyonu artar, hepatik insülin klerensi azalır ve hiperinsülinemi ile sonuçlanır (12). Non-obez PKOS' lu kadınların %30'u, obez PKOS'u kadınların ise %75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir. Dolayısıyla Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır. PKOS'lu kadınlarda Tip 2 DM riski 7 kat artmıştır (12). PKOS'daki kardiyovasküler risk artışının insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Sendromda insülin anormalliklerinin etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. PKOS'da insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini artırır ve SHBG düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini artırmaktadır. İnsülin hiperandrojenemi nedeni olabilir. İnsülin overde estrogen, androjen ve progesteron yapımını uyarır. Bu etki gonodotropinler tarafından artırılabilir. İnsülin SHBG yapımını direkt olarak inhibe eder. İnsülin seviyeleri ve SHBG arasında ters bir korelasyon vardır. İnsülin birçok yolla endojen androjen üretimini artırır. Periferik direnç nedeniyle insülin düzeyleri artar. Artan insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır ve LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinden androjen üretimini artırır

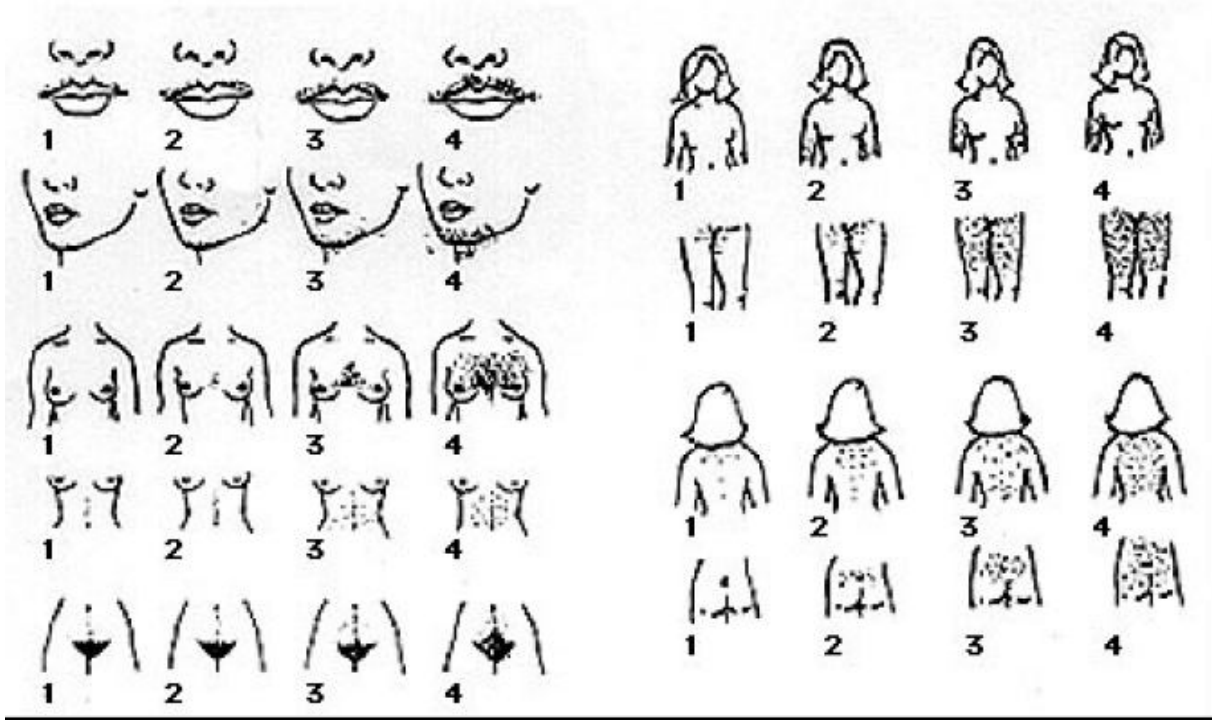
(12). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerden IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) salınımını azaltarak over folikül maturasyonu ve steroidogenezde önemli düzenleyici rol oynayan IGF-1 ve IGF-2 nin artmasına yol açar (12). PKOS'lu kadınların ortalama %60-70'i obez, %30-40'ı zayıftır. İnsülin rezistansı obezite ile artar ve hiperandrojenemi ve anovulasyonda anahtar rol oynar. Aynı zamanda pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğu da tanımlanmıştır (7). Anovulator sikluslu PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı, hiperandrojenizmi olup ovulator siklusu normal olanlardan daha ağırdır. Bu da insülin rezistansının hiperandrojenizme katkıda bulunduğunu göstermektedir. Obez PKOS'lu kadınlar kilo verdiğinde, bazal ve glukoz ile stimüle insülin düzeyinin azalması, ovulator siklusun yeniden normale dönmesi ile ilişkilidir (12). Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS'un tanı kriterleri arasında yer almaz.

2.1.2.4. Genetik

PKOS ailevi bir geçiş gösterir. Muhtemelen Tip 2 DM gibi çok genli bir bozukluğun bir parçası olabilir. PKOS ile ilgili son genetik çalışmalar insülin sekresyonu ve etkisi üzerine yoğunlaşmıştır. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır. Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökenine kanıt oluşturur (13). Ancak PKOS'un genetik olduğu rapor edilmesine rağmen henüz mendelyen bir kalıtımla geçiş gösterilmemiştir (13). Genetik çalışmalar PKOS'a yatkınlık yaratan gen veya genlerin varlığına işaret eden sonuçlar vermektedir (14). Veriler over androjen üretiminde primer genetik anormalliğe işaret etmektedir (13). Hastalığın bu defektin çevresel ve hiperinsülinemiye neden olan diğer faktörlerle etkileşmesi sonrasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (13). Tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski artmıştır. İnsülin sinyal yolunda 2 komponentdeki polimorfizmin (AKT2, GSK3B) PKOS'la ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (15).

2.1.2.5. Klinik

PKOS sıklıkla oligo/anovulasyon, disfonksiyonel kanama, infertilite, hirsutizm, akne gibi bulgularla birliktelik gösterir. Anovulatuvar infertilitenin en sık nedenidir. PKOS'un en sık bildirilen semptomları arasında anovulasyona bağlı menstruel düzensizlik vardır. PKOS'lu hastaların %10'dan fazlasında primer amenore, %75'inde sekonder amenore görülmektedir. Primer amenore menstrüel siklusun hiç olmaması, sekonder amenore 3 aydan uzun süre menstrüel siklusun olmamasıdır (10). Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak menslerin 45 günden fazla sürmesi veya yılda 8 veya daha az mens görme alınır (16). PKOS da menstrüel düzensizlikler yaygındır ancak yüksek androjen seviyesine rağmen düzenli menstrüel siklusda olan kadınlarda vardır (10). Hastalarda %20' lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir. Hiperandrojenizm kriteri olarak klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androgenik alopesi) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksek olması (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (16). Hirsutizm terminal kıllarda artışı yüz, göğüs, alt karın gibi erkek tipi kıllanmanın olduğu bölgelerde olmasıdır. Yüz, alt karın, üst bacak iç yüzleri, göğüs, meme uçları, pubik bölge ve aksilla bölgelerindeki kıllar seks hormonlarına duyarlıdır. Androjenler kılların büyümesini hızlandırır, çapını ve pigmentasyonunu artırır. Hirsutizm tanısı için Ferriman-Gallowey skoru 8'in üzerinde olmalıdır (Şekil 1). PKOS'lu kadınlarda androgenik alopesi sıklığı seyrek olarak bildirilmiştir. Erkekteki kellik gibi kafa derisinin terminal kıllarının kaybı söz konusudur (16). Virilizasyon seyrekdir. Eğer kliteromegali, ses kalınlaşması, kas kitlesi artışı varsa KAH, hiperprolaktinemi veya androjen sekrete eden tümör gibi altta başka hastalıklar aranmalıdır (10).



Şekil 1. Hirsutizmde Ferriman-Gallowey Skorlaması

Akantozis nigrikans, aksilla, kasık, deri kıvrımları ve boyunda görülebilen artmış pigmentasyon ve papillomatozis ile karakterize görünümdür. İnsülin direnci ve artmış insülin düzeylerine işaret eder. PKOS'da sıklığı %2 olarak bildirilmiştir. PKOS'lu kadınların %70'inde insülin rezistansı vardır. Akantozis nigrikans hiperandrojenizm ile birleşirse HAIR-AN sendromu olarak adlandırılır. HAIR-AN sendromu (HiperAndrojenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans) hirsutizm olan kadınların %2-5'inde görülür. (11) Diğer nedenlere bağlı amenoresi olan kadınlarda %16-25 oranında multipl 10 mm'den küçük foliküler kistler olabilir. % Hastaların %80'inde hiperandrojenemi ile birlikte polikistik over vardır. Oral kontraseptif kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. USG'de polikistik overin varlığı tanı için gerekli değildir (11). Ultrasonografik polikistik over görüntüsü sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir. PKOS'da klasik USG görünümünde; Overler büyümüş (volüm>10 ml), polikistik overler (2-9 mm, 12 ya da daha fazla folikül) saptanabilir. Bunların tek bir overde görülmesi yeterlidir (Resim 1).



Resim 1: USG'de polikistik over görüntüsü

PKOS'da obezite de görülebilen bir bulgudur. Kilogram olarak vücut ağırlığının, metre olarak boyun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ);

- VKİ > 25 ise kişi fazla kilolu,

- VKİ > 30 ise kişi obez olarak tanımlanır. PKOS'lu kadınların %30-80'i obezdir. Android obezite olarak tanımlandığı sekliyle yağ dokusu santral yerleşimlidir (10). Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur.

2.1.2.6. Klasik kardiyovasküler risk belirteçleri ve PKOS

Dislipidemi: PKOS'da en sık görülen metabolik bozukluktur ve olguların yaklaşık %70'inde görülür. PKOS'da trigliserid ve LDL-K düzeyinde artma saptanırken, HDL-K düzeyinde ise azalma saptanmıştır (17).

Hipertansiyon: PKOS'da hipertansiyon sıklığının artması konusundaki bulgular henüz tam açık değildir. Chen ve arkadaşları 151 PKOS'lu olguda hipertansiyon sıklığını ve etkileyen faktörleri araştırmışlardır. 130/85 mmHg üzerini hipertansiyon olarak kabul etmişlerdir. Bu olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek hipertansiyon sıklığı belirlemişler ve

hipertansiyon derecesinin yaş, obezite, insülin direnci ve dislipidemiden bağımsız olarak hiperandrojenemiyle doğrusal olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır (18).

2.1.2.7. PKOS'un Metabolik Özellikleri

Obezite-insülin direnci–Diabetes Mellitus–metabolik sendrom: PKOS'lu olgular ister normal kilolu olsunlar, ister normalden fazla kilolu olsunlar insülin direncine sahiptirler. Bu olgularda bel çevresi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu durum intraabdominal yağ dokusunun arttığına göstergesidir. Bilindiği gibi santral obezite metabolik sendromun bir bileşenidir ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk etkenidir (7). Obezite insülin direncinden farklı olarak hipertansiyon, dislipidemi, platelet aktivasyonu gibi aterosklerozu kolaylaştırıcı etkilere sahiptir. PKOS'lu olgularda DM görülme sıklığı normal topluma göre 5-7 kat oranında artmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) PKOS'u DM gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul etmektedir. Bununla beraber PKOS'lu olgularda metabolik sendrom görülme sıklığı da normal topluma göre daha yüksektir. Bilindiği gibi DM ve metabolik sendromlu olgularda kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (19).

2.1.2.8. Yeni Kardiyovasküler risk belirteçleri: Adiponektin, CRP ve PKOS

2.1.2.8.1. Adiponektin:

Adipoz doku sadece enerji deposu değil, birçok peptid ve sitokin salgılayan aktif bir organ olarak görev yapmaktadır (20). Adipoz doku, dolaşıma insülin direncini etkilediği bilinen leptin, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α) gibi birçok adipositokinler salgılamaktadır (21). En yeni tanımlanan adipositokin adiponektindir. Adiponektin spesifik olarak adipositlerde bol miktarda eksprese edilmektedir. Adipositler dışında kas hücreleri ve karaciğer hücreleri tarafından sentezlenebilir. İki farklı reseptörü olduğu bilinmektedir (AdipoR1/R2) (22). Fareye adiponektin içeren adenovirüs verildiğinde aterosklerotik lezyonların gerilediği, insülin sensitivitesinin arttığı ve glukoz toleransının düzeldiği görülmüştür (21). Adiponektin düzeyi regülasyonu daha çok visceral yağ dokusunda

yapılmaktadır. Adiponektin plazma yağ asid seviyesini azaltarak insülin direncini azaltır (21). Plazmadaki glukoz, trigliseridler ve SYA'lerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar. İnsülin duyarlılığını arttırır, antiaterojenik ve antiinflamatuvar bir adipositokindir (23). Adiponektin insülin sensivitesini arttırır, glukoz toleransını düzeltir (21). Adiponektin bu yararlı etkisini 2 reseptörü (Adipo R2) üzerinden yapar. Plazma adiponektin düzeyinin diyabetik kişilerde düşük olması ve glukoz kullanımı ile pozitif korelasyon göstermesi nedeni ile adiponektin glukoz homeostazisi ile ilişkili görünmektedir. Adiponektin, insülin etkisi ve rezistansı üzerinde etkili bir moleküldür ve Tip 2 DM gelişimini önlemede etkindir. Adiponektin gen polimorfizmi ile birlikte olan hipoadiponektineminin insülin direnci ve Tip 2 DM ile ilişkili olmasıyla ilgili az sayıda veri vardır (14). Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde adiponektin plazma seviyesi düşüktür. İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir. Fiziksel aktivite, adiponektin seviyesini (mRNA ekspresyonunu) artırarak insülin direncini düzeltmektedir (22).

Yakın zamanda, adiponektinin sistemik etkileri, tiyazolidinedion gibi insülin duyarlılaştırıcı ilaçlara yanıtın incelendiği çalışmalarla da açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Tiyazolidinedionlar adipositlerde PPAR γ aktivasyonu sağlayarak adiponektin düzeyini arttırırlar (24). Tiyazolidinedion beyaz yağ dokusundaki adiponektin ekspresyonunu önemli derecede up-regüle etmekte ve serum adiponektin konsantrasyonlarını önemli ölçüde arttırmaktadır (25). Adiponektin damar endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun patogeneğinde önemli bir rol oynar. Klinik çalışmalarda adiponektinin aterosklerozda koruyucu rol oynadığı gösterilmektedir (22). Adiponektin düzeyleri obezlerde, obez olmayan kişilere göre daha düşük bulunmuştur. Düşük adiponektin seviyesinde obeziteye bağlı kardiyovasküler sistem hastalıkları artmaktadır (24). Adiponektin konsantrasyonu vücut ağırlığı, bel-kalça oranı ile değişmektedir (20). Adiponektin, IL-6 ve CRP üretiminde etkili

TNF-alfa üretimini baskılamaktadır (26). Bu özelliğinden dolayı ateroskleroza önlemede adiponektin desteği yararlı olmaktadır (24). Plazma adiponektin seviyesi CRP ve fibrinojen ile negatif koreledir. Bu adiponektinin potansiyel antiinflamatuvar özelliğini göstermektedir. Kan lipid ve glukozu üzerine adiponektinin indirekt etkisi olabilir (25). Adiponektinin endotelde monosit adezyonuna etkili olduğu ve makrofajların köpük hücreye dönüşümüne engel olduğu bulunmuştur. Bu yüzden adiponektin plazma CRP seviyesini etkileyip, adipoz dokuda inflamatuvar kaskadı düzenlemektedir (25). Azalmış adiponektin seviyesi aterojenik lipoprotein ile ilişkilidir (26). Plazma adiponektin seviyesi HDL kolesterol ile pozitif korelasyon; trigliserid, Apo B100, CRP ve fibrinojen ile negatif korelasyon göstermektedir. HDL kolesterol vasküler endotel yüzeyindeki adheziv molekül ekspresyonunu azaltır, platelet agregasyonunu azaltır. Böylece antitrombotik ve antiinflamatuvar özelliktedir (25). Fenofibrat gibi PPAR α agonistleri trigliserid düzeyini düşürür, HDL kolesterolü artırır (27). Fenofibrat tedavisi ile insülin duyarlılığının düzeldiği gösterilmiştir. Bunu fenofibratın adiponektin seviyesini artırarak yaptığı öngörülmektedir (27). Buna karşın, HDL seviyeleri üzerinde düşük etkileri bulunan ve LDL kolesterolün azaltılmasında etkili olan statin grubu ilaçlar plazma adiponektin düzeylerini etkilememektedir. Düşük adiponektin düzeyleri ile dislipidemi arasında bir nedensel bağlantı olup olmadığı net değildir. Adiponektinin antiinflamatuvar özelliğinin kan lipid ve glisemik kontrol üzerine potansiyel etkisi yoktur. Adiponektin nasıl kan lipidlerini etkiliyor, bunun mekanizması tam bilinmemektedir (25). İnsülin rezistansı ve santral obezitede artan hepatik lipaz aktivitesi üzerine adiponektinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir. PKOS, Tip 2 DM'ye yol açabilen insülin direnci ile karakterize bir metabolik bozukluktur. Tip 2 DM, obezite ve insülin direnci olan kadınlarda serum adiponektin düzeyi düşüktür (21). PKOS'lu olgularda yapılan çalışmalarda plazma adiponektin düzeyi düşük olarak saptanmıştır (14,21,23). PKOS'daki hipoadiponektinemi abdominal obezite ve hiperandrojenemi ile ilişkilidir. PKOS'daki hipoadiponektinemi insülin

direncine katkıda bulunmaktadır (21).

2.1.2.8.2. C-Reaktif Protein (CRP):

Kronik inflamasyon, aterosklerozun gelişmesi ve ilerlemesi için bir risk etkeni olarak düşünülmektedir. CRP, homosistein ve adiponektin gibi yeni bir kardiyovasküler risk etkenidir ve artmış CRP düzeyi bağımsız bir kardiyovasküler risk etkeni olarak kabul edilmektedir. CRP, enfeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı gösteren, sistemik inflamatuvar aktivitenin sensitif ve spesifik göstergesi olan bir akut faz proteindir (28). PKOS'da yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Tarkun ve arkadaşları PKOS'lu olgularda artmış CRP düzeyinin rosiglitazon tedavisinden sonra azaldığını saptamışlardır (26). CRP ve IL-6 gibi subklinik inflamasyon belirteçlerinin Tip 2 DM gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (29). Akut faz cevabı zeminde var olan bir inflamasyonu yansıtır ve progresif olarak ateroskleroz gelişiminden, hatta plak rüptüründen sorumlu olduğu düşünülmektedir (29). CRP ve IL-6 konsantrasyonlarının artışı PKOS'da yaygın olarak rastlanan obezite ve insülin direnci ile korelidir (29). VKİ'de 5.2 kg/m² azalma CRP ve IL6 seviyesini önemli oranda (%33) azaltır. Bu da vücuttaki yağ artışı ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Obez hastalarda kilo arttıkça CRP değerleri artar. CRP'nin VKİ, bel çevresi, kan basıncı, trigliserid, kolesterol, LDL-kolesterol, plazma glukozu ve açlık insülin düzeyi ile pozitif; HDL-kolesterol düzeyi ve insülin duyarlılık indeksi ile negatif korelasyon sergilediği görülmüştür. CRP'nin metabolik sendrom tanısı için kullanılabilecek bir belirteç olabileceği de öne sürülmüştür. Dünya üzerindeki farklı populasyonlarda yapılan çok sayıdaki prospektif çalışma, artmış CRP düzeyi olanlarda inme, ani ölüm ve periferik vasküler hastalık da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin çok daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Plazminojen aktivator inhibitör 1'in aktivasyon artışı ve CRP artışı PKOS'da kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkilidir. CRP makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu

arttırarak aterogenezde rol almaktadır (30). Bu yüzden CRP tedavide yeni bir hedef olabilir. CRP seviyesi obezite ve insülin direncinin derecesi ile koreledir. PKOS'lu kadınlarda metformin tedavisi CRP seviyesini, hiperinsülinemi ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Metformin tedavisi ile CRP seviyesinin azalışı metabolik yararlı etkisi olduğunu gösterir (30).

2.1.2.8.3. Apelin

Apelin, orphan reseptörü APJ'nin endojen bir ligandı olarak bilinmektedir. APJ reseptörü ve apelin kodlayan mRNA'nın hem insanlarda hem de ratlarda merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunması nedeniyle, apelinin merkezi düzenleyici yollarda rolü olabileceği düşünülmektedir (31,32). Ayrıca yağ dokusu, akciğer, kalp ve memede apelin ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (31-36). Apelin aynı zamanda çeşitli organlardaki küçük damarların endotel hücrelerinde de vardır (37). Apelin sıvı dengesi, besin alımının düzenlenmesi ve angiogenesis gibi birçok fizyolojik olayda rol almaktadır (32,33,37-39). Ayrıca sistolik ve diastolik kan basıncını azaltan hipotansif özellikleri ve kalp hızını arttırıcı etkileri olduğu da gösterilmiştir (33,37,40-42). İnsülin yağ dokusunda apelin üretimini arttırmaktadır. Adipozitlerdeki apelin ekspresyonu açlıkla inhibe olmaktadır (43). İnsanlarda ve farelerde plazma insülini ve apelin arasında pozitif bir korelasyon vardır (43,44). Apelinin bazal ve glukoz sonrası ikinci saatteki plazma düzeyleri Tip 2 DM olan bireylerde ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda artmaktadır (45). Diğer yandan Erdem ve arkadaşları Tip 2 DM'lilerde dolaşımdaki apelin düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır (46). Dray ve arkadaşlarının çalışmasında ise, apelinin yağ ve kas hücrelerinde glukoz tüketimini arttırarak, plazma glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (47). Tüm bu sonuçlar ışığında, apelinin, insülin ve glukoz düzeylerinin regülasyonunda bir rolünün olduğu düşünülebilir.

2.1.2.9. Subklinik Kardiyovasküler Hastalık ve PKOS

Ateroskleroz kronik, multifaktöriyel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir

hastalıktır (48). Aterosklerozun oluşumunda damar duvarında hasar, bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu, vasküler yataktaki inflamatuvar yanıtlar, hücre çoğalması, aterosklerotik plak oluşumu ve takiben ortaya çıkan yeni damarsal yapılanma önemli aşamaları oluşturmaktadır. İnflamasyonun ateroskleroz gelişimi ve progresyonunda yeni bir risk faktörü olduğu yakın geçmişte gösterilmiştir (49). Aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden yöntemlerden olan intima media kalınlık ölçümü, hem endotel disfonksiyonu hem de erken dönem aterosklerotik değişiklikleri gösteren bir tekniktir.

PKOS'da subklinik KVH'yı saptamak için koroner arter kalsifikasyonu varlığını ve karotis arter intima media kalınlığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Karotid arter İMK ölçümü KVH'nı saptanmasında ve ilerlemesinin izlenmesinde kolay ve güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Karotid İMK'nin yaş, cinsiyet, obezite ve dislipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk etkenleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Karotid arter İMK'nin artması aterosklerozun erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Obez PKOS olgularının yanı sıra normal kilolu olgularda da karotid arter İMK'nin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (26). Cascello ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS'lu olgularda karotid İMK'nin visseral yağ kitlesi ile doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır (50). Lakhani ve arkadaşları ise PKOS'lu olgularda hem karotid arter İMK hem de femoral arter İMK'yı artmış olarak saptamışlardır (51). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'lu genç kadınlarda artmış İMK ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleri daha sıktır (52). Vural ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, PKOS'un CRP artışı ve endotelin seviyesi artışı ile İMK artışına neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda karotis İMK'nin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığı bulunmuştur. Yine bu çalışmada genç, normal kilolu, dislipidemisi olmayan ve hipertansif olmayan PKOS'lu kadınlarda endotelin 1 seviyesinin yüksek olduğu ve karotid arter İMK'nin arttığı gösterilmiştir (52). Karotis İMK ve testosteron arasında önemli korelasyon gözlenmiş ve

ateroskleroz gelişiminde androjenlerin önemli rolü olduğu düşünülmüştür. Postmenapozal kadınlarda karotid arter duvar kalınlığında seks hormonlarının katkılarının önemi çalışmalarda gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak androjen fazlalığı ile ilişkili olarak aterojenik potansiyelin arttığı öngörülmektedir.

2.1.2.10. PKOS tedavisi

Polikistik over sendromunun etiopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir. Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar (OKS), uzun etkili GnRH analogları ve insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir. OKS kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Kombine OKS'ler menstrüel siklusu düzenlerler, endometriyum üstünde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır (53). PKOS'da uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır. Özellikle normalden fazla kilolu ve obez olguların zayıflatılması altta yatan metabolik bozukluğun düzeltilmesinde etkin rol oynamaktadır. Metformin ve glitazonlar gibi insülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar PKOS tedavisinde yoğun olarak kullanılmaya başlamışlardır.

2.2. Metformin ve PKOS

Metformin (1,1 dimetilbiguanid hidroklorid) biguanid yapısında, antidiyabetik olarak kullanılan bir antihiperglisemik ajandır (54). Hipoglisemiye yol açmaz. Metformin insülin sekresyonunu stimüle etmeden periferik insülin etkisini artırır (55). Hepatik glukoz üretimini inhibe ederek, kas hücrelerinin glukoz alımını ve kullanımını artırarak insuline olan

sensitiviteyi artırır. Bu olaylar sonucunda insülin direnci azalır, insülin sekresyonu azalır ve serum insülin düzeyleri azalır (56). Metformin ayrıca periferik dokuların insülin karşısındaki duyarlılığını artırır (55). Metformin ilk kez 1994 yılında 26 PKOS hastasının tedavisinde rapor edilmiştir (57). Jinekologların ve endokrinologların çoğu metformini PKOS hastalarının tedavisinde vermelerine rağmen; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) PKOS'lu obez hastalarda ve AEPS (Androgen Excess and PCOS Society) PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı tedavisi için metforminin kullanılabileceğini bildiriyor. Günümüzde Avrupa-US metformini PKOS hastalarında bir tedavi yöntemi olarak kabul etmiyor. ESHRE/ASRM PCOS Concensus Workshop Group, insülin hassaslaştırıcı ilaçları PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek olarak önermemektedir (54). İnsülin rezistansı ve buna bağlı kompensatuar hiperinsülinemi, PKOS patofizyolojisinde major bir rol oynar. Hastaların yaklaşık %50-70'inde obeziteden bağımsız olarak insülin direnci bulunmaktadır. Ayrıca obezite hiperandrojeneminin klinik belirtilerini ağırlaştırmakta ve glukoz metabolizması bozuklukları riskini artırmaktadır. Metformin glukoz transportunu artırarak PKOS'lu hiperinsülinemik hiperandrojenemik olgularda insülin seviyesini düşürerek, insülinin IGF-1 üzerinden olan etkisini azaltmakta ve sonuçta androjen seviyeleri de düşmektedir. Metformin tedavisinin insülin sensitivitesini artırdığı ve serum insülin ve androjen konsantrasyonunu azalttığı hirsutizmi azalttığı, ovulasyonu düzelttiği gösterilmiştir (55). Açlık glukoz seviyeleri ve OGTT esnasındaki plazma glukoz seviyesi 3 aylık metformin tedavisi ile azalır. Fakat önemli farklılıklar 6 aylık metformin tedavisinden sonra görülür (58). Üç-altı aylık metformin tedavisi ile açlık insülin konsantrasyonu önemli oranda azalır. Altı aylık metformin tedavisi ile erken faz insülin sekresyonu önemli oranda azalırken açlıkta ve OGTT'nin 30. dakikasında serum C Peptid konsantrasyonu artar. Altı aylık metformin tedavisi ile erken faz C Peptid sekresyonu yükselme eğilimindedir. Obezlerde metformin tedavisi, insülin sensitivitesini düzelttiği ve santral obeziteyi azalttığı için önerilmektedir. Altı

aylık metformin tedavisi ile bel kalça oranı önemli oranda azalır. Diğer yandan metforminin insülin sensitivitesini düzeltmesinin kilo kaybına bağlı olup olmadığı halen tartışmalıdır (58). İnsülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar ile yapılan çalışmalarda hem obez hem de obez olmayan PKOS olgularında insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir. Serum adiponektin, CRP, oksidatif stres, PAI-I ve homosistein gibi KVH risk belirteçleri üzerine insülin duyarlılığını arttırıcı bu ilaçların olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu verilere ek olarak insülin duyarlılığını arttırıcı ilaçların serum androjen düzeyini azalttığı, menstruel bozuklukları ve anovulatuvar siklusları büyük oranda düzelttiği ve ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrata ek katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (14,26,27).

Anovulasyon veya oligoovulasyon infertilitenin %25'nin nedenidir (55). Menstrüel düzensizlik PKOS'lu hastaların %80-100'ünde görülür ve hastaların %40'ından fazlasında oligoovulasyon olur (48). Tek başına metforminin infertilite üzerine etkisi bilinmemektedir (55). Metformin teka hücrelerinden androjen üretimini inhibe eder, pitüiter LH sekresyonunu azaltır ve böylece ovulasyona ve düzenli menstrüel sıklusa neden olur (59). Obez ve non-obez PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonu, düzenli menstrüel siklus ve gebelik için metformin etkilidir. Araştırmacılar klomifen sitrat dirençli PKOS'lu Asyalı kadınlarda ovulasyon indüksiyonu ve gebelik üzerine metforminin etkisini göstermişlerdir. PKOS'lu kadınlarda anovulasyon tedavisinde metforminin etkisi gösterilmesine rağmen, ovulasyon indüksiyonunda halen klomifen sitrat seçilmektedir. Metforminle beraber klomifen sitrat kullanımı gebelik başarısı yönünden tek başına klomifen sitrat kullanımı ile karşılaştırıldığında çok daha etkilidir (59). Yapılan bir çalışmada genç PKOS'lu kadınlarda metformin-flutamid tedavisinin ovulasyon oranını artırdığı gösterilmiştir. Ethinylestradiol-drospirenon tedavisi PKOS'da birinci tercih olmamalıdır. Flutamid-metformin kombine ethinylestradiol-drospirenon tedavisi adiponektin seviyesini düzeltir ve uzun dönem kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (60). Gözlemsel çalışmaların çoğunda günlük yaklaşık

1500 mg metformin dozunun hem obezlerde hem de obez olmayanlarda menstruel siklus düzenlenmesini sağlayacağı bildirilmiştir. Metforminin menstruel siklus üzerine etkisi ovulatuvar siklusa bağlanmıştır. Metformin direkt over üzerine ya da diğer mekanizmalarla ovulasyonu sağlayabilir ama mekanizma tam olarak net değildir. Metforminin ratlarda GnRH inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. Derleme ve metaanalizler PKOS'a bağlı anovulasyon tedavisinde metforminin etkinliğini göstermişlerdir. Metformin tedavisi ile ovaryan volüm önemli oranda değişmez, fakat ortalama folikül sayısı azalır (54).

Obez ve non-obez PKOS'lu hastalarda metformin kullanımı ile hiperinsülinemi azaltılarak hiperandrojenemi etkili bir şekilde tedavi edilir (59). Metformin progesteron üretimini etkilemeden overlerdeki teka hücrelerinden androstenodion üretimini inhibe eder. Metformin tedavisi ile total testosteron düzeyi önemli oranda azalır. Metformin sadece ovaryan hiperandorenizmi düzeltmez, aynı zamanda PKOS'lu kadınlarda adrenal hiperandrojenizm üzerinde de etkilidir. Metformin tedavisi ile testosteron, free testosteron ve androstenedione düzeyi azalır (56). PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve yüksek plazma insülin seviyesi yüksek androjen konsantrasyonu ile ilişkilidir. İnsülin SHBG'nin hepatic üretimini azaltır, böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artar. Metformin ovulasyonu düzenler. Hirsutizm ve akne gibi hiperandrojenemik semptomları azaltır (56). Bir çok çalışmaya göre optimal sonuçlar 6 aydan sonra görülmektedir. Oral hipoglisemiklerin teratojenik oldukları düşünüldüğü için gebelikte kontrendike olarak bilinirler. Metforminin gebelik kategorisi B'dir (54). PKOS'lu kadınlarda abortus riski sağlıklı kadınlardan 3 kat fazladır. Tekrarlayan abortusların %40-80'inde PKOS vardır (54). PKOS'da düşük riski artışının mekanizması net değildir. Yüksek LH seviyesi, hiperinsülinemi, hiperandrojenizm, hipofibrinolizis, glikodelin ve IGFBP-1 azalması altta yatan neden olabilir. Metformin, kilo kaybı, PAI-1 ve insülin seviyesinde azalma, androjen ve LH azalması, IGFBP-1 ve glikodelin artışını sağlar.

2.2.1. Metformin ve Kardiyovasküler Risk

PKOS'lu kişilerde obezite, hiperinsülinemi, hipertansiyon, dislipidemi, PAI-1 ve endotelin-1 (ET-1) yüksekliği, endotelyal düzensizlik, kronik inflamasyon ve bozulmuş fibrinoliz görülür. Metformin tedavisi ile PAI-1 aktivitesi ve kan basıncının azaldığı izlenmiştir. Metforminin kısa süreli verilmesi lipid profiline sınırlı etki gösterirken, uzun dönemli kullanımı plazma trigliserid ve LDL seviyesini orta derecede düşürmektedir. Metformin kullanımından sonra HDL seviyesinde artış izlenmiştir (54). PKOS'da bozulmuş glukoz toleransı %30-40, Tip 2 DM %5-10 oranında görülür (54). Bir retrospektif çalışmada metforminle ortalama 43 ay tedavi edilen PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve diabet gelişiminin geciktiği veya azaldığı görülmüştür. Plasebo grubu ile veya tedavi almayan grup ile karşılaştırıldığında, metformin ile açlık glukozu, insülin düzeyi ve HOMA-İR önemli oranda azalmaktadır. Metformin DM başlangıcını %40 azaltır ve mutlak DM riskini %6 azaltır (54). PKOS'da hipertansiyon ET-1 aracılığı ile olabilir. Non-oligomenoreli grupla karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda plazma renin aktivitesi yüksek olarak bulunmuştur. PKOS'da HT'un diğer bir mekanizması, yüksek serum aldosteron düzeyi olabilir. Aldosteron HT, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği patofizyolojisinde rolü iyi tanımlanan kardiyovasküler risk faktörüdür. PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında serum aldosteron seviyesi yüksek bulunmuştur. Yüksek serum aldosteron seviyesinde HT gelişimine predispozan olduğu gösterilmiştir (54). PKOS'lu kadınlarda 6 aylık metformin tedavisi ile ET-1 seviyesinin azaldığı ve insülin rezistansı ve hiperandrojeniminin VKİ değişmeden düzeldiği görülmüştür. Metformin tedavisi Tip 2 diyabetik hastalarda, glisemik kontrolü düzeltme etkisinden bağımsız olarak kan basıncında azalma sağlar (61). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi önemli oranda yüksektir. Obez PKOS'lu kadınlarda trigliserid düzeyi normal kilolulara göre yüksektir (54). PKOS'lu kadınlarda HDL kolesterol düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

Metformin tedavisi ile HDL kolesterol düzeyi artarken, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyi azalır. Glisemik kontrolü düzeltme etkisinden bağımsız olarak metformin tedavisinin Tip 2 diyabetik hastalarda plazma trigliserid, total ve LDL kolesterol düzeyini azaltarak ve HDL kolesterol düzeyini artırarak lipid seviyesi üzerine yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Metforminin 1 gr/gün 3 aylık tedavisi ile yararlı etkileri gösterilmiştir (61). Fakat hormonal ve metabolik parametreler üzerine etkileri 3 aydan sonra ve doz artışı ile sağlanır Yüksek dozlar mide-barsak sisteminde yan etkilere sebep olabilir. Bu yüzden yan etki oluşan hastalarda 1 gr/gün 3 aylık tedavi ile de obez hastalarda serum lipid düzeyinde önemli düzeltilmeler görülür (61). Metformin tedavisinin lipid profilini nasıl düzelttiğinin mekanizması açık değildir. Barsakta ve hepatositlerde lipid alımını veya sentezini azalttığı düşünülmektedir. Obez kadınlarda metformin tedavisi ile adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin serbestleşmesinde azalma sağlanır. Metformin tedavisi abdominal obezitede düzelmeye sağlayarak lipid profilinde düzelmeye sağlar (61).

Karaciğer ve adipoz dokuda sentez edilen PAI-1 doku tipi plazminojen aktivatör aktivitesini inhibe ederek trombüs oluşumunu regüle eder. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral adiposit miktarına bağlı olarak artar. Denekler üzerinde yapılan çalışmalarda abdominal yağ dokusundan deri altı yağ dokusuna kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla PAI-1 salgılandığı tespit edilmiştir. PAI-1 seviyeleri koroner arter hastalarında ve miyokardiyal infarktüste artmaktadır. PKOS'lu kadınlarda PAI-1 önemli oranda artar (54). PAI-1 serum seviyeleri kilo kaybı ve metformin alımı ile düşmektedir. Metforminin insan adipoz hücrelerinde PAI-1 üretimini inhibe ettiği invitro olarak gösterilmiştir. Ayrıca PAI-1'i düşürdüğü ve fibrinolizisi artırarak vasküler fonksiyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. (55). Metforminin PAI-1 üzerine etkisi dozdan bağımsızdır. Bir çok PKOS hastasının ovaryan disfonksiyonunun patofizyolojisinde insülin direnci önemli bir rol oynamakta ve insülin sensitize edici ajanlar ovulasyon indüksiyonu için kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık

kullanılan ilaç metformindir.

2.2.2. Metformin ve Karotis İMK

Metformin tedavisi UKPDS ye göre (United kingdom prospective diabetes study) Tip 2 DM'li hastalarda mikroanjyopatiye ek olarak makroanjyopatiyi de azaltır (7). Bu yüzden metforminin antiaterojenik etkisi gündeme gelmiştir. Karotid arter İMK aterosklerozun erken markeri olabilir. Metformin tedavisi tip 2 DM'de karotis arter İMK progresyonunu azaltmaktadır. Ateroskleroz gelişimine metformin etkisi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Metformin tedavisi sulfonilüre tedavisi ile karşılaştırıldığında daha az kilo alımı yapmaktadır (62). Matsumoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kilo ve VKİ, metformin tedavisi alanlar ile kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır. Bu yüzden metformin tedavisi ile karotis İMK progresyonundaki azalma kilo kaybı ile açıklanamamıştır (62).

2.3. Etinil Estradiol/Siproteron Asetat

Etinil estradiol (EE), antiandrojenik etkili siproteron asetat (SA) içeren kombine OKS'ler PKOS tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. Hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizlikle seyreden PKOS'lu kadınların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (61). Düşük doz EE/SA kombinasyonunun hiperandrojeneminin klinik belirtilerini düzeltici ve PKOS'daki hormonal bozukluklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. EE/SA kombinasyonu içeren OKS'ler LH ve androjen üretimini inhibe ederken; diğer taraftan EE serumda SHBG düzeyini artırarak serbest androjen miktarını azaltır (63).

Siproteron asetat kuvvetli bir progestin ve androjen reseptör blokörüdür. Dihidrotestosteronun reseptörüne bağlanmasını engeller, 5-alfa redüktaz aktivitesini azaltır. Androjen steroideenezini bozar (63). OKS'ler hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizlikle seyreden, fertilité istemeyen PKOS'lu kadınların tedavisinde birinci tercih edilen tedavi şeklidir (61). Tipik olarak ovaryan ve adrenal androjen üretimini baskılar ve PKOS'da hirsutizm skorunu düzeltir (61). PKOS'lu kadınlarda Tip 2 DM gelişme riski yüksektir. OKS

kullanımı bu riski daha da artırabilir. OKS'lerin insülin direncini ağırlaştırarak, glukoz intoleransını indüklediği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (63). OKS'lerin insülin seviyesini yükselttiği ve insülin rezistansını azaltmada yetersiz kaldığı ile ilgili çelişkili yayınlar vardır. PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansını indüklemeye obezitede anahtar rol alır. Özellikle hiperinsülinemik hiperandrojenemik non-obez PKOS'lu hastalarda birçok çalışmada insülin düşürücü ilaçların yararları gösterilmiştir (61). EE/SA 6 aylık tedavisi ile VKİ'de hafif artış olurken, serum leptin konsantrasyonunda önemli artış olur. Çünkü leptin üretimi vücut ağırlığı ve VKİ ile doğru orantılıdır. Etilin estradiol/siproteron asetatın kendisi de serum leptin düzeyini artırabilir. Çünkü serum leptin düzeyi artışının estradiol ve estradiol progesteron kombinasyonu artışı ile olduğunu gösteren çok fazla çalışma vardır. EE/SA tedavisinin serum kolesterol düzeyini önemli oranda artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çünkü serum kortizol bağlayıcı globulin konsantrasyonunun EE/SA kullanımı ile arttığı gösterilmiştir (58). EE/SA kombinasyonu ilaçlar serum HDL ve TG düzeyini obez ve non-obez kişilerde artırır. OKS'lerin PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerine ters etkisi gösterilmiştir. Bu etkiler östrojen dozuna ve progestin tipinin dozuna bağlıdır (64). PKOS'da vücut ağırlığından bağımsız olarak lipid metabolizmasında da bazı bozukluklar görülmesi beklenir. EE/SA içeren OKS'lerin ise PKOS'ta görülen bu dislipidemiye daha da şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür. EE/SA kombinasyonu, hirsutizm ve irregüler menstruasyonu olan PKOS'lu kadınlarda iyi bir alternatiftir. Fakat özellikle obez kadınlarda lipid profili ve kardiyovasküler hastalık riskleri için uzun çalışmalara ihtiyaç vardır (64). PKOS genelde dislipidemi, hiperinsülinemi ile birlikte ve hastalar genellikle obez olduklarından bu kişilerde OKS kullanımı tavsiye edilmemektedir (63).

2.4. Metformin ve Etinil Estradiol/Siproteron Asetat Kombinasyonu

Metformin ve EE/SA içeren OKS'ler PKOS'lu hastalarda yaygın olarak kullanılan tedavi şeklidir. Mitkov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metformin ile EE/SA kombinasyon tedavisinin insülin sensitivitesini bozmadığı gösterilmiştir. Mitkov ve arkadaşları kombine metformin+EE/SA tedavisinin yalnız metformin tedavisine tercih edilmesini önermektedirler (63). EE/SA tedavisi LH ve testesteron seviyesini ve LH/FSH oranını azaltır. OKS'lerin vücut ağırlığını, serum insülin seviyesini ve insülin rezistansını artırdığı gösterilmiştir Metformin ile kombine OKS tedavisi obez ve non-obez PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemiye önemli oranda düzeltmektedir. LH, testesteron seviyesi ve LH/FSH oranını azaltmaktadır. Metformin ile kombine OKS tedavisi obez ve non-obez PKOS'lu hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (61).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 03.06.2009 tarihinde 2009/089 numarası ile yazılı onay alınmıştır

3.2 Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine başvuran 18-45 yaş aralığında toplam 60 PKOS olgusu ve yaş açısından benzer 43 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak alındı. Hastalar geliş sırasına göre tedavi grubuna randomize edildi. Yirmi hastaya 2x1 gr/g metformin, 20 hastaya 0.035 mg etinilestradiol/2mg Siproteron asetat/g 1x1 (mensin 5-25. günleri arasında, 21 gün) ve 20 hastaya da 2x1 gr/g Metformin + EE/SA (mensin 5-25. günleri arasında, 21 gün) kombine tedavisi verildi. Tedavinin 24. haftasında temel incelemeler tekrarlandı. Kontrol grubunda bu işlemler yalnızca bir kere yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce PKOS ve kontrol grubundaki tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve hasta bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan over ya da adrenal tümör, Cushing sendromu, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperprolaktinemi, Tip 2 DM, insülin duyarlılığını etkileyen ve antiandrojen tedavi alan olgular çalışmaya alınmadı.

3.3 Antropometrik Ölçümler, Örneklerin Toplanması, Laboratuvar Analiz Yöntemleri ve Vasküler Değerlendirmeler

Kontrol ve PKOS grubunda yer alan tüm olguların sistemlere yönelik fizik muayeneleri yapıldı. Tüm olguların VKİ ölçümleri kilo (kg)/boy(metre)² formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalar ayaktayken kostalar ve iliak krest arasındaki en geniş bölge BÇ olarak kabul edildi. Hirsutismus skoru Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılarak iki farklı doktorun yaptığı değerlendirilmenin ortalaması alınarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm olgulara en az 10 saatlik açlık sonrası, sabah saat 08:30 ile 10:30 arasında standart 75 gram OGTT yapıldı ve OGTT sonuçları ADA 2010 tanı ölçütlerine göre değerlendirildi. Buna ek olarak bütün olguların en az 10 saat açlık sonrası açlık kan şekeri, açlık serum insülini, total kolesterol, HDL, TG düzeyleri ölçüldü. Olympus AU 600 otoanalizör cihazında Olympus kitleri ile çalışıldı. LDL düzeyi ise Friedewald formülü [LDL= Total kolesterol - (VLDL+HDL); VLDL= TG/5] ile hesaplandı. Hastaların menstrual durumları, çalışma öncesindeki 6 aylık menstrual sikluslarına göre değerlendirildi. Menstrual paternler 21-35 gün arası düzenli, 35-180 gün arası düzensiz, 21 gün veya daha kısa polimenore, 35-180 gün arası oligomenore ve 180 günden daha uzun olanlar ise amenore olarak tanımlandı. Bütün olguların pelvik USG ve hormonal değerlendirmeleri menstrual siklusun 3-5. günlerinde yapıldı. Progesteron, FSH, Estradiol, PRL, DHEAS Roche Hitachi Cobas 6000 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Serbest testosteron (Kit: Immunospec), SHGB, androstenedion, 17 α OHP (Kit: Diamera) manuel ELISA yöntemi ile

çalışılmıştır [M-Quant (BIOTEK Ins. Inc.) Otomatik Spektrofotometre; EL_x50 (BIOTEK Inst. Inc) Plate yıkayıcı]. Homeostasis model (HOMA) insülin direnci indeksi (HOMA-İR): açlık kan şekeri (mmol/l) X açlık insülini (µU/L) / 22,5 formülü kullanılarak hesaplandı (65).

CRP türbidometrik yöntemle çalışıldı. Serum adiponektin (Kit: Human Adiponectin Assay-Pro ELISA; Biotech Inst Spect) ve apelin (Kit: Human Apelin Biotech-in EL_x Autostrip Washer) düzeyleri toplu olarak ölçüldü. PKOS'lu olgular fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldıktan sonra 3 gruba ayrıldı.

Karotid Arter İMK ölçümleri: Karotid arter İMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Ölçümler sağ ve sol karotis arterlerde, ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde, 1 cm'lik bir segment belirlenerek General Electric Vivid S5 ultrasonografi cihazı ve 12L Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı. İMK ölçümü ultrasonografi cihazının uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama karotis İMK değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Ölçüm kardiyoloji öğretim üyesi Yrd. Doç.Dr Murat Tulmaç ve asistanları tarafından yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen tüm veriler, bilgisayarda, Windows işletim sisteminde, "Statistical Packages for the Social Science" (SPSS) 17.0 kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler ortalama (ort) ± standart sapma (SS) şeklinde ifade edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Tek Örneklem Testi ile değerlendirildi. PKOS grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması parametrelerinin düzeyleri, parametrik varsayımları karşılayan değişkenler için Student t testi ve karşılamayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Başlangıçta tedavi grupları arasında farklılık olup olmadığı oneway anova ile test edilmiştir. Farklılık olanlarda farklılığın hangi

gruptan kaynaklandığı Tukey testi ile test edilmiştir. Grupların tedavi öncesi ile sonrası biyokimyasal, inflamatuvar ve karbonhidrat metabolizması parametrelerinin düzeyleri Wilcoxon Signed Rank test ile analiz edildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 PKOS' lu hasta ve kontrol grubu olarak 43 gönüllü sağlıklı (% 41.7) katıldı. PKOS'lu tedavi grubunda metformin tedavisi alan 20 hasta, EE/SA tedavisi alan 20 hasta ve metformin+EE/SA kombinasyon tedavisi alan 20 hasta vardı. Metformin tedavisi alan 2 hastada B12 eksikliği nedeniyle, bir olguda da ciddi gastrointestinal yakınmaları nedeniyle tedavi kesildi. EE/SA tedavisi alan bir olguda karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle tedavi kesildi. Ayrıca Metformin grubundan 4 hasta, EE/SA tedavi grubundan 9 hasta ve metformin+EE/SA kombinasyonu grubundan da 5 hasta altıncı ay kontrollerine gelmedikleri için çalışmadan çıkarıldılar ve istatistiksel değerlendirmeye alınmadılar. Tedavinin altıncı ayında kontrole gelen toplam hasta sayısı ise 38 (% 63.3) idi. Çalışmayı tamamlayan hasta sayısı metformin grubunda 13, EE/SA grubunda 10 ve metformin + EE/SA kombinasyonu grubunda ise 15 idi.

4.1. PKOS ve kontrol grubundaki bireylerin tedavi öncesi parametrelerinin karşılaştırılması:

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PKOS'lu olguların VKİ ($p < 0.001$), BÇ ($p < 0.001$) ölçümleri, FG skoru ($p < 0.001$), sistolik kan basıncı ($p = 0.010$), diastolik kan basıncı ($p = 0.019$), CRP ($p = 0.003$), HOMA-İR ($p = 0.004$), serbest testosteron ($p < 0.001$), total testosteron ($p < 0.001$), androstenedion ($p = 0.001$), TG ($p = 0.005$) düzeyleri ve İMK ($p = 0.049$) değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (**Tablo 1**). PKOS'lu olguların adiponektin ($p = 0.002$), apelin ($p = 0.031$), HDL-K ($p = 0.001$) ve SHBG ($p < 0.001$)

düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak daha düşük saptandı. PKOS ve kontrol grubu arasında yaş, FSH, LH, DHEAS, 17 α -OHP ve total kolesterol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). PKOS'lu hastalarda karotis İMK ile HOMA-İR ($p=0.006$ $r=0.351$), VKİ ($p<0.001$ $r=0.483$) ve BÇ ($p<0.001$ $r=0.451$) arasında anlamlı doğru orantı; adiponektin ($p=0.002$ $r=-0.392$) ile karotis İMK arasında ise anlamlı ters orantılı bir ilişki saptandı. Karotis İMK ve CRP arasında istatistiksel olarak sınırda doğrusal bir orantı vardı ($p=0.052$, $r=0.252$). Diğer parametreler ile karotis İMK arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu. Serum apelin düzeyi ile herhangi bir parametre arasında bir ilişki saptanmadı. Serum adiponektin ile CRP ($p=0.037$, $r=-0.270$), VKİ ($p=0.005$, $r=-0.358$), BÇ ($p=0.018$, $r=-0.305$), karotis İMK ($p=0.002$, $r=-0.392$) ve HOMA-İR ($p=0.009$, $r=-0.333$) arasında anlamlı ters orantı, HDL ($p=0.008$, $r=0.340$) ile anlamlı doğrusal orantılı ilişki saptandı (**Tablo 2**). Multiple regresyon analizi yapıldığında PKOS'lu olgularda karotis İMK değerindeki ve HOMA-İR düzeyindeki artışın VKİ'den bağımsız olduğunu ve adiponektin düzeyi düşüklüğünün de VKİ'den bağımsız olduğunu saptadık.

Tablo 1: PKOS ve kontrol grubundaki bireylerin demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (N=60)	Kontrol (N=43)	p
Yaş (yıl)	23.75±5.76	24.28± 4.92	AD
Adiponektin(µg/ml)	10.64±6.76	14.61±5.80	0.002
Apelin(ng/ml)	2.63±2.89	3.78±2.20	0.031
Karotis IMT(mm)	0.42±0.078	0.39±0.06	0.049
CRP(mg/dl)	91.35±27.05	81.79±28.27	0.003
T Kolesterol (mg/dl)	164.63±33.45	159.16±33.80	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	91.35±27.05	81.79±28.27	AD
HDL Kolesterol (mg/dl)	52.40±12.70	61.32±12.78	0.001
Trigliserid (mg/dl)	102.20±54.99	74.60±35.83	0.005
Sistolik K. B. (mm-Hg)	112.33±12.804	106.28±9.264	0.010
Diastolik K. B. (mm-Hg)	74.08±8.46	70.34±6.93	0.019
VKİ(kg/m²)	28.17±7.12	22.06±2.28	<0.001
BÇ(cm)	83.21±17.14	64.18±3.78	<0.001
FGS	10.26±3.97	0.00±0.00	<0.001
S Testosteron (pg/ml)	2.46±1.62	1.36±0.81	<0.001
T Testosteron (ng/dl)	0.63±0.27	0.40±0.19	<0.001
DHEAS (µg/ml)	269.37±127.82	238.60±85.91	AD
Androstenodion(ng/dl)	3.19±1.26	2.40±1.01	0.001
SHBG (nmol/L)	30.58±20.42	50.53±33.15	0.000
17 OH progesteron (ng/dl)	1.20±0.576	1.01±0.439	AD
FSH(U/L)	7.10±10.64	6.28±2.81	AD
LH(U/L)	13.02±12.72	9.48±11.14	AD
Estradiol (pg/ml)	78.22±81.54	98.88±85.46	AD
HOMA-İR	3.01±1.78	2.15±0.903	0.004

(AD: Anlamlı değil, p>0.005)

Tablo 2: PKOS grubundaki bireylerin parametrelerinin birbiri ile ilişkileri

		Apelin	Adiponek	CRP	İMK	VKİ	HOMA	SHBG	T. test	S. test	17OHP	Andro	DHEAS	T. kol	HDL	LDL
Adiponek	r	0.007														
	p	0.956														
CRP	r	-0.062	-0.27													
	p	0.639	0.037													
İMK	r	0.193	-0.392	0.252												
	p	0.139	0.002	0.052												
VKİ	r	0.022	-0.358	0.582	0.483											
	p	0.866	0.005	0.000	0.000											
HOMA-İR	r	0.045	-0.333	0.439	0.351	0.45										
	p	0.732	0.009	0.000	0.006	0.000										
SHBG	r	0.107	0.167	-0.067	-0.059	-0.266	-0.232									
	p	0.417	0.202	0.613	0.45	0.04	0.01									
T. testos	r	-0.055	-0.12	0.056	0.121	-0.074	-0.006	-0.09								
	p	0.677	0.36	0.669	0.358	0.573	0.965	0.492								
S testos	r	-0.108	-0.127	0.057	0.165	0.015	0.153	-0.353	0.745							
	p	0.41	0.335	0.667	0.207	0.91	0.244	0.006	0.000							
17 α-OHP	r	-0.022	0.086	-0.22	-0.066	-0.194	-0.159	-0.007	0.177	0.219						
	p	0.868	0.516	0.091	0.619	0.137	0.226	0.955	0.177	0.093						
Androsten	r	0.239	-0.012	-0.188	0.104	-0.126	0.001	-0.094	0.599	0.542	0.149					

4.2. Üç tedavi grubunun çalışma başlangıcında ölçülen parametrelerinin

Karşılaştırılması

Üç tedavi grubunun tedavi öncesi yaş ($p=0.004$), BKİ ($p<0.001$), BÇ ($p=0.007$), Apelin ($p=0.040$), Adiponektin ($p=0.007$), CRP ($p=0.019$), FSH ($p=0.048$), T testosteron ($p=0.019$), total kolesterol ($p=0.048$) ve LDL kolesterol ($p=0.030$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 3**).

Yaş ve BKİ, CRP ve LDL kolesterol düzeyleri arasındaki anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının EE/SA (sırasıyla $p=0.005$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p=0.024$) ve metformin+ EE/SA gruplarının ortalamalarından (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.003$, $p=0.021$, $p=0.024$) yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

T kolesterol ve T testosteron düzeyleri arasındaki anlamlı fark metformin grubunun ortalamasının metformin+EE/SA ortalamalarından yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.046$).

FSH düzeyleri arasındaki anlamlı fark, metformin grubunun ve EE/SA grubunun ortalamalarının metformin+ EE/SA grubunun ortalamasından (sırasıyla $p=0.016$, $p=0.011$) düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

BÇ ile ilgili anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının EE/SA grubunun ortalamasından ($p=0.003$) yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Adiponektin düzeyleri ile ilgili anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının EE/SA grubunun ortalamasından ($p=0.003$) düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Apelin düzeyleri ile ilgili anlamlı fark EE+SA grubunun ortalamasının Metformin+EE/SA grubunun ($p=0.038$) ortalamasından yüksek olmasından kaynaklanıyordu.

Üç grubun SKB, DKB, FG skoru, İMK, HOMA-İR, LH, SHBG, S testosteron, estradiol, DHEAS, androstenedion, 17 OH progesteron, HDL kolesterol, Trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 3: Tedavi grubunun demografik ve laboratuvar parametrelerinin tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması

	GRUPLAR			P
	Metformin n=13 Ort ± SS	EE n=10 Ort ±SS	Metformin+ EE/SA n=15 Ort ±SS	
Yaş (yıl)	26.62±6.25 ***	21.52±4.66	20.46 ±3.86	0.004
VKİ (kg/m ²)	32.85±6.19 ***	25.91±6.47	26.36±5.73	<0.001
Bel Çevresi (cm)	94.00±13.47 *	80.75±16.42	82.27±15.53	0.007
Sistolik K. B. (mm-Hg)	115.33±10.60	105.42±14.38	114.55±15.24	AD
Diastolik K. B. (mm-Hg)	77.00±6.49	70.00±8.53	74.55±10.60	AD
F-G Skoru	9.20±3.75	11.92±3.09	12.45±4.70	AD
Karotid İMK (% değişim)	0.45±0.08	0.40±0.09	0.44±0.05	AD
HOMA-İR	3.60±1.89	2.65±2.00	2.91±1.55	AD
Apelin (ng/ml)	2.69±4.03	3.45±3.49 †	1.81±0.47	0.040
Adiponektin (µg/ml)	6.37±2.63 *	12.99±7.67	9.00±5.97	0.007
CRP (mg/dl)	8.94±9.21 ***	2.90±3.62	1.87±1.39	0.019
FSH (U/L)	5.57±1.06 **	5.24±2.11 †	14.02±24.31	0.048
LH (U/L)	9.64±6.45	9.30±5.33	20.95±23.53	AD
SHBG (nmol/L)	28.76±18.96	44.35±29.22	29.68±15.12	AD
T. Testosteron (ng/dl)	0.74±0.25 **	0.63±0.33	0.55±0.32	0.019
S. Testosteron (pg/ml)	2.87±1.97	1.97±1.50	2.26±1.73	AD
Estradiol (pg/ml)	75.22±79.40	61.67±52.91	98.16±136.47	AD
DHEAS (µg/ml)	313.28±121.96	245.40±98.17	269.99±195.96	AD
Androstenedion (ng/dl)	3.27±1.28	3.36±1.23	2.51±1.20	AD
17 α-OHP (ng/dl)	1.09±0.40	1.01±0.44	1.23±0.42	0.048
T.Kolesterol (mg/dl)	180.67±30.19 **	161.00±42.30	152.45±25.78	AD
HDL-K (mg/dl)	47.87±8.81	52.75±12.51	54.55±14.28	AD
LDL-K (mg/dl)	107.99±20.93 ***	87.00±35.04	81.60±23.86	0.030
TG (mg/dl)	124.40±70.61	79.82±32.87	105.92±64.65	AD

* Metformin ve EE/SA arasında anlamlı fark gösterir (p<0,05)

** Metformin ve Metformin EE/SA arasında anlamlı fark gösterir (p<0,05)

† EE ve Metformin + EE/SA arasında anlamlı fark gösterir (p<0,05)

4.3. Üç tedavi grubunun tedavinin 6. ayında ölçülen parametrelerinin karşılaştırılması

Üç tedavi grubunun tedavinin 6. ayında BKİ (p=0.009) ve BÇ (p=0.048) ölçümleri, İMK (p=0.018), adiponektin (p=0.010), CRP (p=0.019), SHBG (p=0.009), total testosteron (p=0.030), serbest testosteron (p=0.025), estradiol (p=0.010), DHEAS (p=0.035) ve HDL kolesterol (p=0.030) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 4**).

BKİ, BÇ estradiol arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının EE/SA (sırasıyla p<0.001, p=0.046, p=0.033) ve metformin+EE/SA gruplarının ortalamalarından (sırasıyla p<0.001, p=0.048, p=0.044) yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı.

HDL kolesteroldeki anlamlı fark, metformin grubunun ortalamasının (p=0.007) metformin+EE/SA grubunun ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

İMK, DHEAS ve serbest testosteron düzeyleri arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının EE/SA grubunun ortalamasından (sırasıyla p=0.046, p=0.024, p=0.005) yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı.

Adiponektin, SHBG ve total testosteron arasındaki anlamlı farkın, metformin grubunun ortalamasının EE/SA grubunun ortalamasından (p=0.033, p=0.003, p=0.046) düşük olmasından kaynaklandığı saptandı.

CRP arasındaki anlamlı farkın Metformin grubunun, Metformin+ EE/SA grubunun ortalamasından (p=0.002) yüksek olmasından kaynaklandığı saptandı.

Total testosteron arasındaki anlamlı farkın EE/SA grubunda Metformin+EE/SA grubundan daha yüksek (p=0.033) olmasından kaynaklandığı saptandı.

DHEAS arasındaki anlamlı farkın EE/SA grubunda DHEAS değerinin Metformin+EE/SA grubundan daha düşük olmasından (p=0.030) kaynaklandığı saptandı.

Üç grubun SKB, DKB, FG skoru, HOMA-İR, apelin, FSH, LH, androstenedion, 17

OH progesteron, total kolesterol, LDL kolesterol ve Trigliserid düzeyleri arasında

İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4. Üç tedavi grubunun tedavinin 6. ayında ölçülen parametrelerinin Karşılaştırılması

GRUPLAR				p
	Metformin n=13	EE n=10	Metformin+EE/SA n=15	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
VKİ (kg/m ²)	31.73±5.98 *' **	25.92±5.55	25.22±5.69	0.009
Bel Çevresi (cm)	91.87±14.20 *' **	79.58±13.38	79.91±14.02	0.048
Sistolik K. B. (mm-Hg)	113.47±29.43	107.50±12.70	112.27±11.48	AD
Diastolik K. B. (mm-Hg)	74.00±8.06	70.83±5.57	71.36±5.95	AD
F-G Skoru	7.80±3.12	9.17±1.90	8.64±3.35	AD
İMK	0.45±0.06 *	0.39±0.05	0.40±0.05	0.018
HOMA-İR	2.80±1.47	2.63±2.58	2.51±1.66	AD
Apelin (ng/ml)	3.59±2.24	4.71±3.81	4.18±1.88	AD
Adiponektin (µg/ml)	9.53±2.93 *	14.91±7.73	13.92±8.86	0.010
CRP (mg/dl)	6.73±6.92 **	3.30±2.83	2.43±1.92	0.019
FSH (U/L)	5.31±1.83	4.56±1.65	5.83±1.90	AD
LH (U/L)	10.03±13.14	7.32±7.37	10.46±7.10	AD
SHBG (nmol/L)	29.99±30.95 *	124.73±111,88	61.26±44.20	0.009
T. Testosteron (ng/dl)	0.41±0.13 *	0.58±0.90	0.38±0.18	0.030
S. Testosteron (pg/ml)	2.31±1.68 *	1.12±0.93	1.59±0.99	0.025
Estradiol (pg/ml)	66.78±60.55 *' **	23.68±16.62	33.97±23.47	0.010
DHEAS (µg/ml)	319.79±134,93 *	179.14±76.22 ^τ	279.10±158,24	0.035
Androstenedion (ng/dl)	2.87±1.28	1.94±1.36	2.92±1.65	AD
17 α-OHP (ng/dl)	1.26±0.61	1.12±0.66	1.15±0.41	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	181.47±33.59	174.17±28.96	195.18±32.55	AD
HDL-K (mg/dl)	51.13±11.69 **	60.08±18.27	62.73±13.16	0.030
LDL-K (mg/dl)	105.95±27.18	89.88±27.46	105.58±37.85	AD
TG (mg/dl)	120.20±48.89	119.83±61.25	127.55±49.71	AD

* Metformin ve EE/SA arasında anlamlı fark gösterir ($p<0.05$)

** Metformin ve Metformin EE/SA arasında anlamlı fark gösterir ($p<0.05$)

^τ EE ve Metformin+EE/SA arasında anlamlı fark gösterir

4.4. Tedavi gruplarında parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası düzeylerinin karşılaştırılması

Metformin tedavi grubu: Metformin tedavisi alan olgularda tedavinin 6. ayının sonunda VKİ (p=0.004) ve BÇ (p=0.007) ölçümlerinde, HOMA-İR (p=0.048) ve total testosteron (p=0.017) değerlerinde tedavi öncesi ölçüm ve değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma, serum apelin (p=0.024), adiponektin (p=0.012) ve HDL kolesterol (p=0.040) düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (**Tablo 5**). Bu olguların tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB FG skoru, İMK, CRP, FSH, LH, SHBG, serbest testosteron, estradiol, DHEAS, androstenedion, 17 OH progesteron, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 5. Metformin tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerinin karşılaştırılması

METFORMİN			
	Tedavi öncesi n=13	Tedavi sonrası n=13	p
	Ort±SS	Ort±SS	
VKİ (kg/m ²)	32.85±6.19	31.73±5.98	0.004
Bel Çevresi (cm)	94.00±13.47	91.87±14.20	0.007
Sistolik K. B. (mm-Hg)	115.33±10.60	113.47±29.43	AD
Diastolik K. B. (mm-Hg)	77.00±6.49	74.00±8.06	AD
F-G Skoru	9.20±3.75	7.80±3.12	AD
İMT (% değişim)	0.45±0.08	0.45±0.06	AD
HOMA-İR	3.60±1.89	2.80±1.47	0.048
Apelin (ng/ml)	2.69±4.03	3.59±2.24	0.024
Adiponektin (µg/ml)	6.37±2.63	9.53±2.93	0.012
CRP (mg/dl)	8.94±9.21	6.73±6.92	AD
FSH (U/L)	5.57±1.06	5.31±1.83	AD
LH (U/L)	9.64±6.45	10.03±13.14	AD
SHBG (nmol/L)	28.76±18.96	29.99±30.95	AD
T. Testosteron (ng/dl)	0.74±0.25	0.41±0.13	0.017
S. Testosteron (pg/ml)	2.87±1.97	2.31±1.68	AD
Estradiol (pg/ml)	75.22±79.40	66.78±60.55	AD
DHEAS (µg/ml)	313.28±121.96	319.79±134.93	AD
Androstenedion (ng/dl)	3.27±1.28	2.87±1.28	AD
17 α-OHP (ng/dl)	1.09±0.40	1.26±0.61	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	180.67±30.19	181.47±33.59	AD
HDL-K (mg/dl)	47.87±8.81	51.13±11.69	0.040
LDL-K (mg/dl)	107.99±20.93	105.95±27.8	AD
TG (mg/dl)	124.40±70.61	120.20±48.89	AD

Etinil estradiol/siproteron asetat tedavi grubu: EE/SA tedavisi alan olgularda 6 aylık tedavi sonrasında FG skoru ($p<0.001$), serbest testosteron ($p=0.040$) ve estradiol ($p=0.036$) düzeylerinde tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma, apelin ($p=0.024$), SHBG ($p=0.001$) ve HDL kolesterol ($p=0.019$) düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı (Tablo 6). Bu olguların tedavi öncesi ve sonrası VKİ, BÇ, DKB ve SKB, karotid arter İMK, HOMA-İR, adiponektin, CRP, FSH, LH, total testosteron, DHEAS, androstenodion, 17 OH progesteron, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. EE/SA tedavisi alan grupta parametrelerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası düzeylerinin karşılaştırılması

EE/SA			
	Tedavi öncesi n=10	Tedavi sonrası n=10	
	Ort±SS	Ort±SS	p
VKİ (kg/m ²)	25.91 ±6.47	25.92±5.55	AD
Bel Çevresi (cm)	80.75±16.42	79.58±13.38	AD
Sistolik K. B. (mm-Hg)	105.42±14.38	107.50±12.70	AD
Diastolik K. B. (mm-Hg)	70.00±8.53	70.83±5.57	AD
F-G Skoru	11.92±3.09	9.17±1.90	<0.001
İMT (% değişim)	0.40±0.09	0.39±0.05	AD
HOMA-İR	2.65±2.00	3.63±3.58	AD
Apelin (ng/ml)	3.45±3.49	4.72±3.81	0.024
Adiponektin (µg/ml)	12.99±7.67	14.91±7.73	AD
CRP (mg/dl)	2.90±3.62	3.30±2.83	AD
FSH (U/L)	5.24±2.11	4.56±1.65	AD
LH (U/L)	9.30±5.33	7.32±7.37	AD
SHBG (nmol/L)	44.35±29.22	124.73±111,88	0.001
T. Testosteron (ng/dl)	0.63±0.33	0.58±0.90	AD
S. Testosteron (pg/ml)	1.97±1.50	1.12±0.93	0.040
Estradiol (pg/ml)	61.67±52.99	23.68±16.62	0.036
DHEAS (µg/ml)	245.40±98.17	179.14±76.22	AD
Androstenedion (ng/dl)	3.36±1.23	1.94±1.36	AD
17 α-OHP (ng/dl)	1.01±0.44	1.12±0.66	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	161.00±42.30	174.17±28.96	AD
HDL-K (mg/dl)	52.75±12.51	60.08±18.27	0.019
LDL-K (mg/dl)	87.00±35.04	89.88±27.48	AD
TG (mg/dl)	105.92±64.65	119.83±61.25	AD

Metformin+etinil estradiol/siproteron asetat tedavi grubu: Metformin ve EE/SA tedavisi alan olgularda 6 aylık tedavi sonrasında VKİ (p=0.044), BÇ (p=0.017), FG skoru (p=0.004), LH (p=0.007), total testosteron (p=0.017) ve estradiol (p=0.036) düzeylerinde tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma, apelin (p=0.024), adiponektin (p=0.012), total kolesterol (p=0.001), HDL (p=0.003), LDL kolesterol (p=0.037) ve trigliserid (p=0.018) düzeylerinde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptandı (**Tablo 7**). Bu olguların tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB, İMK, HOMA-İR, CRP, FSH, SHBG, serbest testosteron, DHEAS, androstenodion ve 17OH progesteron düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 7. Metformin +EE / SA kombinasyon tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması

METFORMİN + EE/SA			
	Tedavi öncesi (n=15)	Tedavi sonrası (n=15)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
VKİ (kg/m ²)	26.36±5.73	25.23±5.69	0.044
Bel Çevresi (cm)	82.27±15.53	79.91±14.02	0.017
Sistolik K. B. (mm-Hg)	114.55±15.24	112.27±11.48	AD
Diastolik K. B. (mm-Hg)	74.55±10.60	71.36±5.95	AD
F-G Skoru	12.45±4.70	8.64±3.35	0.004
İMK (% değişim)	0.44±0.05	0.40±0.05	AD
HOMA-İR	2.91±1.55	2.51±1.66	AD
Apelin (ng/ml)	1.81±0.47	4.18±1.88	0.024
Adiponektin (µg/ml)	9.00±5.97	13.91±8.86	0.012
CRP (mg/dl)	1.87±1.39	2.43±1.92	AD
FSH (U/L)	14.02±24.31	5.83±1.90	AD
LH (U/L)	20.95±23.53	10.46±7.10	0.007
SHBG (nmol/L)	29.68±15.12	61.22±44.20	AD
T. Testosteron (ng/dl)	0.55±0.32	0.38±0.18	0.017
S. Testosteron (pg/ml)	2.26±1.73	1.59±0.99	AD
Estradiol (pg/ml)	98.16±136,47	33.97±23.48	0.036
DHEAS (µg/ml)	269.99±195,96	279.10±158,24	AD
Androstenedion (ng/dl)	2.51±1.20	2.92±1.65	AD
17 α-OHP (ng/dl)	1.23±0.42	1.15±0.41	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	152.45±25.78	195.18±32.55	0.001
HDL-K (mg/dl)	54.55±14.28	63.73±13.16	0.003
LDL-K (mg/dl)	81.60±23.86	105.58±37.85	0.037
TG (mg/dl)	79.82±32.87	127.55±49.71	0.018

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, PKOS'lu olguların karotis İMK, HOMA-İR, apelin, adiponektin ve CRP düzeylerinin kontrol grubundan farklı olup olmadığını ve bu parametrelerin PKOS'lu olgularda uygulanan üç farklı tedavi yaklaşımına (metformin, EE/SA ve metformin+EE/SA) yanıtlarını araştırmayı amaçladık.

Biz, bu çalışmada PKOS'lu olgularda karotis İMK, HOMA-İR ve CRP düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu; adiponektin ve apelin düzeylerinin ise kontrol grubundan daha düşük olduğunu bulduk.

Metformin tedavisinin PKOS'lu olguların adiponektin ve apelin düzeyini artırırken, Karotis İMK ve CRP düzeylerinde anlamlı değişmeye neden olmadığını, bununla beraber HOMA-İR düzeyini ise düşürdüğünü belirledik. EE/SA tedavisi ile PKOS'lu olguların CRP, HOMA-İR ve karotis İMK değerinde anlamlı bir değişim olmadığını, apeline ise artış olduğunu bulduk. Metformin+EE/SA tedavisi verilen PKOS'lu olguların karotis İMK, HOMA-İR, CRP düzeylerinde değişim gözlenmezken, bu kombinasyon tedavisiyle apelin ve adiponektin düzeyinin arttığını bulduk.

PKOS'da ateroskleroz oluşmasına neden olan geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri tanımlanmıştır. Ateroskleroz kronik inflamasyonla karakterize yaygın bir durumdur (48). Klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce aterosklerozun ilerlemesi için uzun bir latent dönem vardır. Aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden yöntemlerden olan intima-media kalınlık ölçümü, hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın aterosklerozu gösteren bir tekniktir (66). Yüzeysel büyük arterlerden (femoral, karotid, brakial) ultrasonografik yöntemlerle intima-media kalınlık ölçümü non invazif, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilir bir ölçümdür (67). Artmış karotis arter intima-media kalınlığı daha önce bilinen herhangi bir koroner ve serebrovasküler hastalığı olmayanlarda artmış miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (68-70). Bu

yüzden karotis arter intima media kalınlığı kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinde algoritme dahil edilebilir (70,71).

PKOS'lu olgularda karotis İMK ve ilişkili risk etkenleri birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında karotis arter İMK değeri PKOS'lu olgularda artmış olarak bulunurken (72), diğer bir kısmında ise kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur (73). Tallbot ve arkadaşları PKOS'lu olgularda karotis arter İMK'yı kontrol grubuna göre artmış olarak bulmuşlardır (74). Lakhani ve arkadaşları ise PKOS'lu olgularda hem karotid arter İMK hemde femoral arter İMK'liğini artmış olarak saptamışlardır (51). Cascello ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS'lu olgularda karotid İMK'nın visseral yağ kitlesi ile doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır (50). Talbott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karotis İMK artışı PKOS'lu 45 yaş üstü kadınlar arasında gösterilmiş, fakat 30-44 yaş grubunda PKOS'lu vakalar ve kontrol vakaları arasında karotis İMK'da fark bulunmamıştır (74).

Bizim çalışmamız 18–45 yaş grubunda PKOS'lu vakalar ve kontrol vakaları arasında yapıldı. Yapılan bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da Karotis İMK değerinin PKOS lu olgularda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulduk.

PKOS'lu olgularda karotid arter İMK değerini etkileyen etkenler de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Meyer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada VKİ, insülin direnci ve lipid parametreleri ile karotid arter İMK arasında bir ilişki saptanmazken, kan basıncı ile doğrusal, DHEAS ile ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (75). Vural ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise karotid arter İMK değeri ile VKİ arasında doğrusal orantı, SHBG düzeyi ile ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (52). Vryonidou ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise karotis arter İMK değeri ile VKİ, kardiyovasküler hastalık aile öyküsü arasında doğrusal orantı, DHEAS ile ters orantılı bir ilişki saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda ise Vryonidou ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmaya benzer şekilde PKOS'lu hastalarda karotis İMK ile VKİ arasında anlamlı doğru orantı saptadık. Ayrıca karotis İMK ile HOMA-İR ve BÇ arasında da pozitif bir ilişki mevcuttu. Yaptığımız çalışmada adiponektin ile karotis İMK arasında ise anlamlı ters orantılı bir ilişki saptadık. Karotis İMK ve CRP arasında istatistiksel olarak sınırdaki doğrusal bir orantı vardı. Diğer parametreler ile karotis İMK arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu. Serum adiponektin düzeyi ile CRP, VKİ, BÇ, karotis İMK ve HOMA-İR arasında anlamlı ters orantı ve HDL ile ise anlamlı doğrusal orantılı ilişki saptandı.

PKOS'lu olgular ister normal kilolu olsunlar, ister normalden fazla kilolu olsunlar insülin direncine sahiptirler. Bu olgularda bel çevresi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu durum intraabdominal yağ dokusunun arttığının göstergesidir. Bilindiği gibi santral obezite metabolik sendromun bir bileşenidir ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk etkenidir (7). Obezite insülin direncinden farklı olarak hipertansiyon, dislipidemi, platelet aktivasyonu gibi ateroskleroza kolaylaştırıcı etkilere sahiptir. PKOS'lu olgularda DM görülme sıklığı normal topluma göre 5-7 kat oranında artmaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) PKOS'u DM gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul etmektedir. Çalışmamızda, PKOS grubunun HOMA-İR değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu saptadık.

Apelin, orphan reseptörü APJ'nin endojen bir ligandı olarak bilinmektedir. Apelin sıvı dengesi, besin alımının düzenlenmesi ve anjiyogenezis gibi birçok fizyolojik olayda rol almaktadır (32,33,37-39). Ayrıca sistolik ve diastolik kan basıncını azaltan hipotansif özellikleri ve kalp hızını arttırıcı etkileri olduğu da gösterilmiştir (33,37,40-42). Apelinin bazal ve glukoz sonrası ikinci saatteki plazma düzeyleri Tip 2 DM olan bireylerde ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda artmaktadır (45). Biz çalışmamıza katılan PKOS'lu olguların apelin düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük saptadık. PKOS'lu olgularda metformin ve EE/SA tedavilerinin apelin üzerine etkisini araştıran bir çalışma

yapılmamıştır. Diğer yandan Erdem ve arkadaşları Tip 2 DM'lilerde dolaşımdaki apelin düzeylerinin daha düşük olduğunu bulmuşlardır (46). Dray ve arkadaşlarının çalışmasında, apelinin yağ ve kas hücrelerinde glukoz tüketimini arttırarak, plazma glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir (47). Bizim çalışmamızda, PKOS'da, tüm tedavi gruplarında (metformin, EE/SA ve metformin+EE/SA) tedavinin 6. ayının sonunda serum apelin düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış olup; bu sonucun literatürdeki konu ile ilgili ilk ve anlamlı sonuç olması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Adiponektin, özellikle beyaz yağ dokusundan üretilen ve insulin duyarlılığını arttıran, antiaterojenik ve antiinflmatuvar bir proteindir. Obezite, dislipidemi, insulin direnci, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı olan kişilerde serum adiponektin düzeyi düşük olarak bulunmaktadır. PKOS'lu olgularda serum adiponektin düzeyi birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmında PKOS'lu olgularda serum adiponektin düzeyi düşük olarak bulunmuştur (21). Bununla beraber bazı çalışmalarda da PKOS'lu olgularla kontrol grubu arasında bir farklılık saptanmamıştır. Demirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu olgularda plazma adiponektin düzeyi düşük olarak saptanmıştır (14). PKOS'da yapılan çalışmalarda serum adiponektin düzeyiyle insülin direnci arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Bu çalışmaların önemli bir kısmında adiponektin düzeyi ile insülin direnci ve VKİ arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise serum adiponektin düzeyi ile CRP, VKİ, BÇ, karotis İMK ve HOMA-İR arasında anlamlı ters orantılı ilişki saptandı.

CRP, homosistein ve adiponektin gibi yeni bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Yüksek CRP düzeyi bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir. PKOS'da yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Tarkun ve arkadaşları PKOS'lu olgularda artmış CRP düzeyinin rosiglitazon tedavisinden sonra azaldığını saptamışlardır (26). Biz de çalışmamızda kontrol grubuna göre PKOS'lu

olgularda CRP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ve İMK ile CRP arasında istatistiksel olarak sınırdaki doğrusal bir orantı saptadık.

Metformin (1,1 dimetilbiguanid hidroklorid) biguanid yapısında, antidiyabetik olarak kullanılan bir antihiperlipidemik ajandır (54). Metformin ilk kez 1994 yılında 26 PKOS hastasının tedavisinde rapor edilmiştir (57). ESHRE/ASRM PCOS Concensus Workshop Group, insülin hassaslaştırıcı ilaçları PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek olarak önermemektedir (54). Metformin glukoz transportunu artırarak PKOS'lu hiperinsülinemik hiperandrojenemik olgularda insülin seviyesini düşürerek, insülinin IGF-1 üzerinden olan etkisini azaltmakta ve sonuçta androjen seviyeleri de düşmektedir. Metformin tedavisinin insülin sensitivitesini artırdığı ve serum insülin ve androjen konsantrasyonunu azalttığı, hirsutizmi azalttığı, ovulasyonu düzelttiği gösterilmiştir (55). Açlık glukoz seviyeleri ve OGTT esnasındaki plazma glukoz seviyesi 3 aylık metformin tedavisi ile azalır. Fakat önemli farklılıklar 6 aylık metformin tedavisinden sonra görülür (58). Üç-altı aylık metformin tedavisi ile açlık insülin konsantrasyonu önemli oranda azalır. Altı aylık metformin tedavisi ile erken faz insülin sekresyonu önemli oranda azalırken açlıkta ve OGTT'nin 30. dakikasında serum C Peptid konsantrasyonu artar. Altı aylık metformin tedavisi ile erken faz C Peptid sekresyonu yükselme eğilimindedir. Obezlerde metformin tedavisi, insülin sensitivitesini düzelttiği ve santral obeziteyi azalttığı için önerilmektedir. Altı aylık metformin tedavisi ile bel kalça oranı önemli oranda azalmaktadır. Diğer yandan metforminin insülin sensitivitesini düzeltmesinin kilo kaybına bağlı olup olmadığı halen tartışmalıdır (58). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 PKOS lu nonobez kadın ile VKİ ve yaş uyumlu 20 sağlıklı kadın karşılaştırılmış, PKOS lu kadınlara 6 ay metformin 2550 mgr/gün tedavisi verilerek metformin tedavisinden önce ve sonra hormonal ve metabolik parametreler değerlendirilmiş (60). Çalışmada, PKOS'lu kadınlarda metforminin endotelial fonksiyonu düzelttiği, 6 aylık metformin tedavisinin PKOS'da LH, total testosteron ve free androjen

indeksi azalttığı ve SHBG seviyesi hafif arttırdığı, HOMA-İR'nin ise düzelmediği gösterilmiştir (60). Yılmaz ve arkadaşları da PKOS' lu hastalarda 3 aylık metformin 1700 mgr/gün tedavisi ile HOMA-İR, açlık insülin ve C-peptit düzeylerinde anlamlı düşüş olduğunu, testosteron, androstenedioan, DHEA-S düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşme saptamışlardır (77). Biz ise metformin tedavisi alan olgularda tedavinin 6. ayının sonunda total testosteron değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptarken, LH ve SHBG seviyesinde ise anlamlı değişikliğin olmadığını saptadık. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde 6 ay metformin 2000 mgr/gün tedavisinin karotis İMK değerinde anlamlı değişmeye neden olmadığını belirledik. Ancak çalışmamızda 6 aylık metformin 2000 mgr/gün tedavisinin PKOS'lu olguların HOMA-İR düzeyini düşürdüğünü, adiponektin ve apelin düzeyini artırırken, CRP düzeylerinde ise anlamlı değişmeye neden olmadığını belirledik.

Ethinil estradiol ve antiandrojenik etkili siproteron asetat içeren kombine OKS'ler PKOS tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. Hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizlikle seyreden PKOS'lu kadınların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (64). Düşük doz EE/SA kombinasyonunun hiperandrojeneminin klinik belirtilerini düzeltici ve PKOS'daki hormonal bozukluklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. EE/SA kombinasyonu içeren OKS'ler LH ve androjen üretimini inhibe ederken; diğer taraftan ethinil estradiol serumda SHBG düzeyini artırarak serbest androjen miktarını azaltır (63). OKS'ler hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizlikle seyreden, fertilité istemeyen PKOS'lu kadınların tedavisinde birinci tercih edilen tedavi şeklidir (61). Tipik olarak ovaryan ve adrenal androjen üretimini baskılar ve PKOS'da hirsutizm skorunu düzeltir (61). Biz de çalışmamızda 6 aylık EE/SA tedavisi ile hirsutizm skorunda, serbest testosteron ve E₂ düzeylerinde anlamlı azalma; SHBG'de ise anlamlı artış saptadık. Fakat etinil EE/SA tedavisi ile PKOS'lu olguların LH, total testosteron, DHEAS, Androstenedion, CRP, adiponektin, HOMA-İR ve karotid

İMİK'de anlamlı bir değişim olmadığını bulduk.

Metformin ve EE/SA içeren OKS'ler PKOS'lu hastalarda yaygın olarak kullanılan tedavi şeklidir. EE/SA tedavisi LH ve testesteron seviyesini ve LH/FSH oranını azaltır. OKS'lerin vücut ağırlığını, serum insülin seviyesini ve insülin rezistansını artırdığı gösterilmiştir. Metformin ile kombine OKS tedavisi obez ve non-obez PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemiyi önemli oranda düzeltmekte ve LH, testesteron seviyesi ve LH/FSH oranını azaltmaktadır. Metformin ile kombine OKS tedavisi obez ve non-obez PKOS'lu hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (61). Mitkov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metformin ile kombine EE/SA tedavisinin insülin sensitivitesini bozmadığı gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda da 6 aylık metformin ve EE/SA içeren tedavinin HOMA-İR değerini değiştirmediğini; LH ve total testosteronu anlamlı olarak azalttığını saptadık. Metformin+ EE/SA tedavisi verilen PKOS'lu olguların karotid İMİK, HOMA-İR ve CRP düzeylerinde değişim gözlenmezken, apelin ve adiponektin düzeyinin ise anlamlı olarak arttığını bulduk.

6. SONUÇ

Sonuç olarak PKOS'lu olgularda aterosklerozun erken bir belirtisi olan karotid İMK'nı artmış olarak saptadık. Bununla beraber PKOS'lu olgularda serum adiponektin ve apelin düzeyini düşük olarak saptarken; CRP düzeyini yüksek olarak saptadık.

Tedavi sonrası her üç tedavi grubunda da karotid İMK değerinde anlamlı azalma saptamadık. Serum apelin düzeyinde ise her 3 tedavi grubunda da artış saptadık ve bunun literatürdeki ilk ve anlamlı sonuç olduğunu gördük. Adiponektin düzeyi metformin ve metformin+EE/SA grubunda artarken, EE/SA grubunda ise değişmedi.

Bu sonuçlara göre PKOS'lu olgularda subklinik ve klinik aterosklerozu değerlendirebilmek için yeni, daha geniş ölçekli, prospektif ve randomize çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18: 671-683.
2. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986; 293: 355-359.
3. Ricardo Aziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006; 91: 781-785.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach: Polycystic ovary syndrome. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds), Blackwell Scientific, Boston 1992, S. 377-384.
5. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000; 74: 547-552.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an AndrogenExcess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-4245.
7. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 261-274.

8. Azziz R. Androgen excess is the key element in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 252-254.
9. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2003; 80: 259-261.
10. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 31-45.
11. Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2003; 68: 697-704.
12. Acién P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acién M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32-40.
13. Dasgupta S, Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med* 2008; 54: 115-125.
14. Demirci H, Yilmaz M, Ergun MA, Yurtcu E, Bukan N, Ayvaz G. Frequency of adiponectin gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome and the association with serum adiponectin, androgen levels, insulin resistance and clinical parameters. *Gynecol Endocrinol*. 2010; 26: 348-355.
15. Goodarzi MO, Jones MR, Chen YD, Azziz R (2008). First evidence of genetic association between AKT2 and polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 2284–2287.

16. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group (2006). Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 48–53.
17. Yılmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paşaoğlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 258-263.
18. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 1442-1447.
19. Chen X, Yang D, Wang L. Abnormal glucose tolerance in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21: 2027-2032.
20. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300.
21. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Álvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 2006; 21: 2257-2265.
22. Blüher M, Bullen JW Jr, Lee JH, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, Niebauer J, Schön MR, Williams CJ, Mantzoros CS. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2310-2316.

23. Yilmaz M, Bukan N, Demirci H. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 246-252.
24. Shibata R, Ouchi N, Murohara T. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 608-614.
25. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1680-1687.
26. Tarkun I, Cetinarslan B, Türemen E, Sahin T, Cantürk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 115-121.
27. Oki K, Koide J, Nakanishi S, Nakashima R, Yamane K. Fenofibrate increases high molecular weight adiponectin in subjects with hypertriglyceridemia. *Endocr J* 2007; 54: 431-435.
28. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
29. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 525-532.

30. Velija-Asimi Z. C-reactive protein in obese PCOS women and the effect of metformin therapy. *Bosn J Basic Med Sci* 2007; 7: 90-93.
31. Edinger AL, Hoffman TL, Sharron M, Lee B, Yi Y, Choe W, Kolson DL, Mitrovic B, Zhou Y, Faulds D, Collman RG, Hesselgesser J, Horuk R, Doms RW. An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. *J Virol* 1998; 72: 7934-7940.
32. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005; 126: 233-240.
33. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
34. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KW, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, Herrity NC, Murdock P, Darker JG. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84: 1162-1172.
35. Devic E, Rizzoti K, Bodin S, Knibiehler B, Audigier Y. Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of *Xenopus* X-msr and human APJ. *Mech Dev* 1999; 84: 199-203.

36. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275: 21061-21067.
37. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
38. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, Kitada C, Nishizawa N, Murosaki S, Kurokawa T, Onda H, Tatemoto K, Fujino M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25-35.
39. Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB J* 2004; 18: 1909-1911.
40. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortès C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem* 2001; 77: 1085-1096.
41. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, Ben-Dor A, Fenster B, Yang E, King JY, Fowler M, Robbins R, Johnson FL, Bruhn L, McDonagh T, Dargie H, Yakhini Z, Tsao PS, Quertermous T. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108, 1432-1439.

42. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 171-175.
43. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpéné C, Audigier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771
44. Castan-Laurell I, Vítková M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, Hejnova J, Stich V, Valet P. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 905-910.
45. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544-548.
46. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-292.
47. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpéné C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8: 437-445.
48. Chytilová E, Malík J, Kasalová Z, Dolezalová R, Stulc T, Ceska R. Lower wall shear rate of the common carotid artery in treated type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome. *Physiol Res* 2009; 58: 185-191.

49. Costa LO, dos Santos MP, Oliveira M, Viana A. Low-grade chronic inflammation is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 179-183.
50. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 153-159.
51. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian AM. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004; 175: 353–359.
52. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 2409-2413.
53. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1295-1305.
54. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009; 30: 1-50.
55. Norman RJ, Kidson WJ, Cuneo RC, Zacharin MR. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. Endocrine Society of Australia, the Australian Diabetes Society and the Australian Paediatric Endocrine Group. *Med J Aust* 2001; 174: 580-583.

56. 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: 2252-2256.
57. Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1177-1189.
58. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 148-156.
59. Wang HS. The role of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Chang Gung Med J*. 2006; 29: 445-447.
60. Sahin Y, Unluhizarci K, Yilmazsoy A, Yikilmaz A, Aygen E, Kelestimur F. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67: 904-908
61. Wu J, Zhu Y, Jiang Y, Cao Y. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on clinical, endocrine and metabolic factors in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 392-398.
62. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Tominaga T, Yeki Y, Miyake S. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 225-228.

63. Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Combined use of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 209-213.
64. Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Effects of metformin and ethinyl estradiol-cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 269-275.
65. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
66. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-759.
67. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 77-81.
68. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 38-47.
69. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 (23 Suppl 1): III33-38.

70. Stevens J, Juhaeri, Cai J, Evans GW. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes Res* 2002; 10: 1000-1007.
71. Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, Takayanagi N, Honda M, Kawamori R. Coronary artery disease and carotid artery intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1308-1312.
72. Sundararaman PG, Manomani R, Sridhar GR, Sridhar V, Sundaravalli A, Umachander M. Risk of atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: a study from South India. *Metab Syndr Relat Disord* 2003; 1: 271-275.
73. Alexandraki K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Piperi C, Mastorakos G, Lekakis J, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 126-136.
74. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6061-6067.
75. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4630-4635.
76. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, Batakis N, Phenekos C, Dionyssiou-Asteriou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2740-2746.

77. Yılmaz M, Biri A, Karakoç A, Törüner F, Bingöl B, Cakir N, Tiras B, Ayvaz G, Arslan M. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 1003–1008.