



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ROTTERDAM KRİTERLERİNE GÖRE TANI KONULAN
POLİKİSTİK OVER SENDROMU SUBGRUPLARININ
METABOLİK VE HORMONAL FARKLILIKLARI**

**DR. HACER MAKCA KÜÇÜK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. DEVRİM TOK**

MERSİN - 2013



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ROTTERDAM KRİTERLERİNE GÖRE TANI KONULAN
POLİKİSTİK OVER SENDROMU SUBGRUPLARININ
METABOLİK VE HORMONAL FARKLILIKLARI**

**DR. HACER MAKCA KÜÇÜK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. DEVRİM TOK**

MERSİN - 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek ve katkılarından dolayı başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Devrim Tok olmak üzere benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ekrem Tok, sayın Prof. Dr. Faik Gürkan Yazıcı, sayın Prof. Dr. T. Umut Dilek, sayın Doç. Dr. Hakan Aytan, sayın Doç. Dr. Filiz Çayan ve sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Durukan olmak üzere MEÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'nın değerli öğretim üyelerine, Prof. Dr. Lülüfer Tamer Gümüş ve diğer Tıbbi Biyokimya AD çalışanlarına,

Asistanlık eğitimin süresince iyi kötü günleri birlikte yaşadığımız ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz hemşire ve tüm personellerine,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri benden yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Atila Küçük'e,

Tüm varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem Emine Makca ve sevgili babam Osman Makca'ya,

Bana hayatın en güzel hediyeleri olan sevgili kardeşlerime,
En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Hacer MAKCA KÜÇÜK

2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2. 1. Polikistik over sendromu	9
2. 1. 1. Tanımı ve tarihçesi	9
2. 1. 2. İnsidansı	10
2. 1. 3. Tanı	10
2. 1. 4. Klinik ve laboratuvar	13
2. 1. 5. Etiyopatogenez	16
2. 1. 6. PCOS'ta uzun dönem sağlık problemleri	20
2. 1. 7. PCOS ve obezite	25
2. 1. 8. PCOS insülin rezistansı, hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi	26
2. 1. 9. Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
KISALTMALAR DİZİNİ	70
TABLolar DİZİNİ	72
EK-1	73

ÖZET

Rotterdam Kriterlerine Göre Tanı Konan PKOS subgruplarının Metabolik Ve Hormonal Farklılıkları

PKOS insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile karakterize bir bozukluktur. Metabolik sendrom (MS) prevalansı PKOS'lu hastalarda daha yüksektir.

Bu çalışmada Rotterdam Kriterlerine göre tanı konan PKOS subgruplarının metabolik ve hormonal farklılıklarının araştırılması amaçlandı.

Çalışma; 128 PKOS'lu kadın ve 64 kontrol grubundan oluştu. PKOS'lu kadınlar 2003 Rotterdam kriterlerine göre dört fenotipik gruba ayrıldı: oligomenore ve/veya anovulasyon (OA) + klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + sonografik polikistik over morfolojisi (PKOM), OA+HA, HA+PCOM, OA+PCOM. Uluslar arası Diabet Kurumuna göre her bir grup için metabolik sendrom prevalansı saptandı. Serum glukoz ve insülin seviyeleri, lipit ve hormon profilleri değerlendirildi.

OA+HA ve OA+PKOM fenotiplerinde MS prevalansı kontrol grubundan yüksek bulunmuş olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark yalnızca PKOS'un klasik formunda (OA+HA+PKOM) gözlemlendi. OA+PKOM'lu ve klasik form PKOS'lu hastalarda insülin direnci daha fazlaydı. Açlık glukozu PKOS'un tüm alt gruplarında daha yüksek bulundu. Serum trigliserid seviyeleri ise HA+PKOM fenotipi dışındaki bütün PKOS'lu hastalarda daha yüksek olarak bulundu. PKOS'lu kadınlarda FSH, LH ve E2 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olarak bulundu.

Literatürün ve şimdiki çalışmamızın ışığında, PKOS'un klasik formu olan hastaları MS açısından izlemeyi tavsiye edebiliriz. Gelecekte PKOS'un etiyopatogenezini ve patofizyolojisini tam olarak anlamak MS riski altındaki PKOS hastalarını belirlememize yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, fenotipler, insülin direnci, metabolik sendrom

ABSTRACT

Metabolic And Hormonal Differences Across PKOS Subgroups That Are Diagnosed According to Rotterdam Criterias

PCOS is a disorder characterized by insuline resistance and compensatory hyperinsulinemia. The prevalance metabolic syndrome (MS) has been higher in patients with PCOS. In the present study we aimed to compare the metabolic and hormonal features of PCOS subgroups based on Rotterdam diagnostic criterias.

This study was consisted 128 women with PCOS and 64 women without PCOS . The patients according to 2003 Rotterdam criteria were subdivided into 4 groups as follows: oligo-anovulation (OA) + clinical and/or biochemical hyperandrogenism (HA) + sonographic polycystic ovary morphology (PCOM) , HA+OA, OA+PKOM and HA+PKOM.

Althouhg, the prevalance of MS was found higher in OA+HA and OA+PKOM phenotypes, statistically significant differance was observed only in classical form of PKOS (OA+HA+PKOM). The patients with OA+PKOM and classical form were more insülin resistant. Fasting glucose were found higher in all subsect of PCOS. Serum triglyseride levels were also found higher in patients with PCOS except HA+PKOM phenotypes. In the evaluation of hormones; follicle-stimulating hormone was found to be significantly higher in OA+HA, OA+PCOM and OA+HA+PCOM subgroups, and luteinizing hormone and estradiol values were significantly higher than the control groups in all PCOS subgroups.

Effort to define a spesific subtype of PCOS for MS risc yielded conflicting results. In the light of the literature and current study, we could recommend to screen the patients with classical form of PCOS for MS. Understanding the exact etiopathogenesis and pathophysiology of PCOS in the future migth help to define the PCOS patients under risk of MS.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, metabolic differences, insulin resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınların % 5-10'unu etkileyen en sık endokrinolojik bozukluk olup; kronik anovulasyon, hiperandrojenizm ve birçok hastada insülin direnci ile karakterize heterojen bir hastalıktır¹. PKOS; aynı zamanda ovaryan hiperandrojenemi olarak da anılan bir sendromdur².

PKOS; Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer etiyolojik nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken, heterojen etiyolojili olduğu düşünülen klinik bir tablodur³.

PKOS'nun patogenezinde anahtar rolü; hiperinsülinemiyle beraber insülin direnci ve overlerde lüteinizan hormon(LH) artışına bağlı androjen artışı rol oynuyor gibi görünmektedir⁴.

Metabolik bir sendrom olarak da kabul edilen PKOS; kadınların yaklaşık %30 - 70'inde insülin direnci ile birlikte dir. Dolayısıyla PKOS; uzun dönemde Tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi çeşitli sağlık problemlerine sebep olan metabolik bir hastalıktır. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler risk artışının; insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir⁴.

Metabolik, kardiyovasküler ve reproduktif riskler taşıyan PKOS'nun tanı kriterleri halen tartışmalıdır.

2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) / ASRM (American Society for Reproductive Medicine) konsensusunda, diğer etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilmiştir: 1. Oligomenore ve/veya anovulasyon (OA), 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA), 3. Ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi (PKOM)

Bu tanı kriterlerine göre hastalar 4 alt gruba ayrılır:

1. Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları + Ultrasonografide polikistik over morfolojisi (OA+HA+ PCOM)

2. Grup: OA+HA, 3. Grup: HA+PCOM, 4. Grup: OA+PCOM

Bu alışmada; Temmuz 2012 - Temmuz 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji kliniğine başvurmuş ve Rotterdam kriterlerine göre tanı konulmuş PKOS subgruplarının metabolik [insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi gibi] ve hormonal [folikül stimölan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve östradiol (E2)] farklılıklarının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Polikistik Over Sendromu

2. 1. 1. Tanımı ve Tarihçesi:

PKOS; reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen en sık endokrinolojik bozukluk olup klasik semptomları hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyondur. Hastaların yaklaşık %75'inde anovulatuvar infertilite ve % 80'ninde hirsütizm vardır³.

İlk kez 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından dördü obez olmak üzere, amenore, hirsütizm ve büyük polikistik görünümde overleri olan yedi kadında tanımlanmıştır. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya Stein-Leventhal Sendromu adını vermişlerdir. Hastaların over dokularınının 1/2 - 3/4'üne kama rezeksiyon yaptıklarında tümünde menstrüel siklusun normale döndüğünü, ikisinde ise gebelik sağlandığını belirtmişlerdir⁵.

1958 yılında Mc Arthur, İngersoll ve Worcester tarafından bu hastaların idrarlarında lüteinizan hormon (LH) düzeylerinin yüksek olduğunu saptanmış ve sonraki yıllarda yüksek LH ve testosteron düzeyleri de tanıda kullanılmaya başlanmıştır.

1980 yılında ise Yen; polikistik overi olan hastalarda gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu tespit etmişlerdir. Serum LH/FSH oranınının LH lehine bozulması 1980'li yıllarda tanıda yer almıştır. Fox ve Robinson'un yaptıkları çalışmalar sonucunda LH/FSH oranı yerine serum düzeyleri kullanılmaya başlanmıştır.

1981 yılında Saurberi ve Cooperberg tarafından ilk kez USG' de polikistik over görünümü tariflenmiştir. Daha sonra transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kullanımı ile değerlendirme yapmanın daha üstün olduğu ileri sürülmüştür.

Günümüzde ise PKOS; etiyojisi tam olarak bilinmeyen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlikler ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden; Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen

üreten tümörler gibi nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Metabolik, kardiyovasküler ve reproduktif riskler taşıyan PKOS' un tanı kriterleri halen tartışmalıdır.

2. 1. 2. İnsidansı:

Reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan bu hastalık ovarian hiperandrojenemi olarak da anılan bir sendromdur². PKOS heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenite; klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide ortaya çıkabilir. PCOS'un insidansı; farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte; genel olarak % 5-10 civarındadır¹.

2. 1. 3. Tanı:

PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi pek çok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında oluşturulan Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health; NIH) 1990 kriterleridir⁶.

NIH 1990 Kriterleri:

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Oligo veya anovulasyon
3. İlgili hastalıkların uzaklaştırılması

NIH 1990 kriterleri daha sonra modifiye edilmiş ve modifiye NIH ve Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institutes of Child Health and Human Development; NICHD) 1990 kriterleri şeklinde düzenlenmiştir⁷.

Modifiye NIH ve NICHD 1990 Kriterleri:

1. Androjen fazlalığı (klinik ve / veya biyokimyasal)
2. Over disfonksiyonu (oligoanovulasyon ve / veya polikistik over morfolojisi)
3. Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuar hastalıkların tanıdan uzaklaştırılması (21 hidroksilaz tipi klasik olmayan adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler ve ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi durumlar veya ovulatuar disfonksiyon yapan hastalıklar gibi).

2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir konferansta 1990 NIH kriterleri tekrar gözden geçirilerek Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu/Amerika Üreme Sağlığı Topluluğu (European Society for Human

Reproduction and Embryology (ESHRE)/American Society for Reproductive Medicine(ASRM); ESHRE/ASRM) tarafından yapılmış ve Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür⁸.

ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam Kriterleri:

Tanı için ayırıcı tanıya giren hastalıklar dışlandıktan sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisi olmalıdır:

1. Oligomenore veya anovulasyon (OA)
2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA)
3. Ultrasonografide polikistik over görünümü (PCOM)

Rotterdam tanı kriterlerinde iki PKOS fenotipi tanımlanmaktadır:

1. Polikistik overler ile birlikte androjen fazlalığının klinik ve/veya laboratuvar bulguları mevcut, ancak ovulatuvar disfonksiyon yok.
2. Polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyon mevcut, ancak hiperandrojenizm bulguları yok.

Ancak Lobo ve arkadaşlarına⁹ göre ise üç tip PKOS mevcuttur:

1. Hiperandrojenizm ile birlikte kronik anovulasyon,
2. Polikistik overler ile birlikte androjen fazlalığının klinik ve/veya laboratuvar bulguları, fakat ovulatuvar disfonksiyon yok ve ovulatuvar sikluslar var
3. Polikistik overler ve kronik anovulasyon mevcut, fakat hiperandrojenemi ve/veya hirsütizm yok (yani androjen fazlalığı bulguları yok).

En yeni ve geniş katılımlı konsensus ise 2006 yılında tamamlanan Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu (Androjen Excess and PCOS Society; AE-PKOS) kriterleri ile açıklanmıştır. AE-PKOS'de daha çok androjen fazlalığının çeşitli yönleri üzerinde durularak kriterler ileri sürülmüştür¹⁰. Balen ve Michelmore¹¹, ultrasonografik olarak izole polikistik over bulguları gösteren fakat PKOS'un klinik ve biyokimyasal özelliklerini göstermeyen, anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemili hastalardan farklı bir grubu tanımlamışlardır.

AE-PKOS 2006 Kriterleri;

1. Hiperandrojenizm: Hirsütizm ve/veya hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler
3. Diğer androjen aşırılığı veya benzeri hastalıkların uzaklaştırılması (21 hidroksilaz tipi klasik olmayan adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler,

androjenik/anabolik ilaç kullanımı, Cushing Sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi gibi)

Ergenler için ayrı tanı kriterleri yoktur. NIH ve Rotterdam kriterlerinin ikisi de kullanılmaktadır. Fakat sıralanan noktalar göz önünde bulundurulmalıdır. Menarş sonrası iki yıl anovulasyon olabileceği için fizyolojik anovulasyon ile polikistik over sendromuna bağlı anovulasyon ayırt edilmelidir. Ergenlerde multikistik overler normal bir bulgu olabilir ve polikistik overlerden ayrılmalıdır. Kandaki androjen düzeylerine bakılarak androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür, çünkü ergenler için tanımlanmış normal değerler yoktur. Polikistik over sendromu tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri

1990 NIH tanı kriterleri <ol style="list-style-type: none">1. Kronik oligoanovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
Revize Rotterdam tanı kriterleri <ol style="list-style-type: none">1. Oligoanovulasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. Polikistik overler
Androjen Excess Society tanı kriterleri <ol style="list-style-type: none">1. Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over)

*Önerilen her üç tanı kriter grubunda da diğer ilişkili hastalıkların dışlanması gerekir.

Polikistik Over Sendromunda meydana gelen hormonal değişiklikler şu şekilde sıralanabilir:

1. Seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ile androjenlerin bağlanmasında azalma ve ilave olarak ovaryan androjen sekresyonunda artışla birlikte serbest testosteron ve androstenedion (A) artışı
2. Androjenlerin artışıyla ilişkili olarak SHBG yapımının azalması
3. SHBG' deki azalmaya bağlı olarak serbest östradiol ve östron artışı (yağ dokusundan androjenlerin periferik dönüşümü)
4. Gonadotropin releasing hormonun (GnRH) amplitüd ve sıklığındaki değişikliğe lüteinizan hormon (LH) sekresyonunda artışla cevap

5. Folikül stimulan hormonun (FSH) görevinde fonksiyonel bozukluğa bağlı matür folikül seçiminin olmaması. FSH'nın ovulasyonda en önemli görevi matür folikül seçimidir. PKOS'unda FSH seviyeleri değişmediği için için foliküler seçim yoktur ve matür folikül gelişmesi bozulmuştur

6. İnhibin artışı ve foliküllerin yapımında aktivin azalması, sonuçta da parakrin ovaryan androjen üretiminde artış.

7. Multiple küçük foliküllerin varlığı ve androjen sekrete eden stromada artış sonuçta hiperandrojenik bir durumun ortaya çıkmasına sebep olur. Dolayısıyla bu hiperandrojenemik normoöstrojenik çevre, anovuluar durumla sonuçlanır.

2.1. 4. Klinik ve Laboratuvar:

Genellikle PKOS; peripubertal dönemden başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkar (Tablo 2) . Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik muayenede; nadiren virilizasyon bulguları ve akantozis nigrikansa rastlanabilir. PKOS' lu olgularda yaklaşık %20 oranında adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir¹². PKOS belirti ve bulgularının görülme sıklığı Tablo 2 'de gösterilmiştir.

Tablo 2. PKOS belirti ve bulguların görülme sıklığı

PKOS ' nun Belirti ve Bulguları:	Sıklığı:
Hirsütizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik Over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Disfonksiyonel Uterin Kanama	%30
Akne	%25
Normal menstrüel patern	%22

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak; menslerin arasının 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az adet görme,

hiperandrojenizm kriteri olarak ise; klinik hirsütizm varlığı (akne, hirsütizm, androjenik alopesi, akantozis nigrikans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum testesteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır¹³.

Kronik anovulasyona bağlı östrojen miktarında artma ve artmış olan östrojenin progesteron ile karşılanamaması nedeniyle PKOS'lu hastalarda düzensiz uterin kanamalar görülebilir. Östrojen miktarında artma endometrial tabakada proliferasyona ve damarlanma artışına neden olur. Sonuç olarak; progesteron desteği sağlanamadığı için de kanamaya meyilli bir endometrial tabaka ortaya çıkar.

PKOS'da ensık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir¹¹. Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam mFG ≥ 8 hirsütizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkan klinik bulgulardır. Ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsütizme rastlanmayabilir^{14,15}.

Polikistik over sendromunda %40-60 oranında obeziteye rastlanmaktadır¹². Obezite genellikle bel/kalça oranının arttığı santral obezite şeklinde olup, PKOS' lu hastalara ek riskler getirmektedir¹⁶. Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımından söz edilir^{17, 18}. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarda da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranının arttığı gözlenmiştir¹⁹. Ayrıca PKOS'lu hastalarda akantozis nigrikans denilen ve meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede ortaya çıkan hiperpigmente verrüköz lezyonlara da rastlanabilir²⁰.

İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların %75'i PKOS'dur²¹. Bu hastaların spontan ya da yardımcı üreme teknikleriyle gebelik oranları azalmış olup; gebelikleri esnasında spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri de artmıştır²⁰. Hastaların %20'si ise asemptomatiktir.

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenmelidir. Hastaların laboratuvar

incelemelerinde over ve adrenal kökenli hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi bulguları gözlenebilir. Ayrıca lüteinizan hormon ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık %25-60 olguda ise hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir^{23, 24}.

Polikistik over sendromlu hastaların ultrasonografik incelemelerinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) polikistik over olarak tanımlanır⁸. Tanı için bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Ayrıca polikistik overlerin değerlendirilmesinde foliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifoliküler overler; hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda, overlerin spontan foliküler aktivite durumlarında ya da ovulasyon indüksiyonu nedeniyle overlerin aşırı uyarılması sonucunda ortaya çıkabilir. Ultrasonografik olarak sağlıklı kadınlarda da da %20'lere varan oranlarda polikistik over görüntüsü saptanabilmektedir²⁵.

Polikistik over sendromu tanısı koyabilmek için benzer kliniğe sahip olan hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir (Tablo 3). Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlik ve hirsütizme sebep olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları ve hiperandrojenizme sebep olan hastalıklar düşünülmelidir. Bazı ilaçların da hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabileceği akılda tutulmalıdır (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Hızlı gelişen hirsütizm ve virilizan bulgular neoplastik bir etyoloji açısından uyarıcı olmalıdır. Testesteron >200 ng/dl ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın >7.000 ng/ml olması adrenal ya da over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir.

Tablo 3: PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

Androjen salgılayan tümörler	Akromegali
Hipertekozis	Primer hipotalamik amenore
Eksojen androjen alımı	Primer ovaryan yetmezlik
Cushing sendromu	Tiroid patolojileri
Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi	Hiperprolaktinemi

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi tanısı; 17 hidroksi progesteron (17-OHP) düzeylerinin erken foliküler fazda <3 ng/mL

olması ile konulmaktadır. Bu değerlerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OHP düzeylerinin >10 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğini düşündürmelidir. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi bakılmalıdır. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %30'a varan oranlarda hafif ve orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar²⁶.

2. 1. 5. Etiyopatogenez:

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan ve sık görülen kompleks, endokrin bir bozukluktur.

Sendromun fizyopatogenezinde ileri sürülen mekanizmalar; gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları ve genetik ve çevresel faktörler olarak sıralanabilir.

• Gonadotropin sekresyon defektleri:

Polikistik over sendromunda hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar nedeniyle LH'nun salınım hızı ve genliğindeki artış nedeniyle serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere; GnRH salınma sıklığında artış, GnRH'ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir²⁷. Artmış LH düzeylerine cevap olarak androstenedion ve testosteron gibi androjenlerin salgısı da artmaktadır (iki gonadotropin iki hücre teorisi). Yine PKOS'lu hastalarda dolaşımda artan testosteron ve insülin gibi hormonların karaciğer üzerindeki direkt etkilerine bağlı olarak SHBG'de yaklaşık olarak %50 oranında azalma görülmektedir. Dolayısıyla SHBG düzeylerinde azalma, dolaşımdaki östradiol (E2) düzeyinde artma olmamasına rağmen serbest östrojen düzeylerinde artmaya yol açmaktadır. Düzeyleri artan serbest E2, serbest östron ve inhibin-B ise PKOS'lu hastalarda FSH düzeylerinin baskılanmasına ve LH düzeylerinin ise artmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla bu hastalarda bu kısır döngünün uzun süre devam etmesine bağlı olarak, uzun süreli östrojen maruziyeti sonucunda endometrial hiperplazi ve adenokanser riski ortaya çıkmaktadır. Artmış testosteron seviyeleri ise folikül gelişimini etkileyerek prematür atreziye, hirsutizme ve obeziteye neden olabilir.

Polikistik over sendromlu hastalarda LH'nın aksine hipofizer FSH düzeyleri erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir²⁸. Düşük FSH düzeylerinin nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback (geri bildirim) etkisine bağlı olarak artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonuna göre daha fazla artması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır^{29,30}.

- **Steroidogenez değişiklikleri:**

Polikistik over sendromunda over ve adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyleri overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17-OHP saptanması bu hücrelerde de-novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen over ekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'nın selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir³¹. Teka hücrelerinde insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü -2 (IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılmasının overlerin androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır³². İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Polikistik over sendromlu hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS ve 11 β (OH) androstenedion seviyeleri adrenal bezde artmış androjen üretimini göstermektedir³³. Ancak adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri normal kadınlardakine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH' ya yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığını düşündürmektedir. Polikistik over sendromunda DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir³⁴. Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

- **İnsülin salınım ve etki bozuklukları:**

İnsülin direnci; verilen belirli bir miktar insüline karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalmasıdır. Normalde insülinin görevi; karaciğerde glukoz yapımını baskılamak, kas ve yağ dokusunda ise glukoz kullanımını arttırmaktadır. İnsülinin etkisine direnç geliştiği zaman karaciğerde glukoz

yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna ise glukoz geçişi azalmaktadır. Sonuçta kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanımı artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir³⁵.

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi, hem zayıf, hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur. Ancak obez olmayanlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda insülin düzeylerinin daha yüksek olduğu; LH, SHBG ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur²⁰. Hiperandrojenizm ile hiperinsülinemi arasında da bir ilişki mevcuttur. Hiperinsülinemi üç yolla hiperandrojenizme sebep olur:

a. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri ile insülin reseptörleri aynı yapıdadır. IGF-1'in teka hücrelerinin LH'a karşı androjen cevabını arttırıcı etkileri mevcuttur. IGF-1 reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi teka hücrelerinde androjen sentezini arttırır ve biyolojik etkinlik göstermesini sağlar.

b. Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder³⁶. SHBG'nin azalması ise östrojen ve androjenin daha fazla biyolojik etkinlik göstermesini sağlar.

c. Yemek sonrasında olduğu gibi artmış insülin düzeyleri karaciğerde IGFBP-1 sentezini azaltarak dolaşımdaki IGFBP-1 miktarının azalmasına yol açar³⁷. IGFBP-1 düzeylerindeki azalma ise IGF-1 düzeylerinde artmaya, bu da teka androjen sentezinin artması ile hiperandrojenizme, endometriyumda büyümeye ve endometrium kanserine yol açar^{38,39}. Bununla birlikte PKOS'lu kadınların en az %50'sinde görülen insülin direnci için potansiyel mekanizmanın; insülin reseptörlerinin aşırı serin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İnsülin reseptörlerinin ekstrensek bir faktörle serin fosforilasyonu, insülinin reseptör aracılı etkisini engellenmesine neden olur³⁴. Aynı zamanda serin fosforilasyonunun, androjen sentezinde kilit rol oynayan P450c17 α enzim sisteminin hem adrenallerde, hem de overlerde etkisini düzenlediği kabul edilmektedir. Bu bölgelerdeki serin fosforilasyonundaki tek bir defekt PKOS'lu kadınların bir kısmında hem insülin direncinin gelişmesinden, hem de hiperandrojenizmden sorumludur⁴⁰. Sonuç olarak artmış serin fosforilasyonu enzim aktivitesinde ve androjen sekresyonunda artışla sonuçlanır.

İnsülin direnci mevcut olan hastalarda klinik bulgular, hedef dokudaki insülin direncinin pankreas tarafından kompanse edilip edilmemesine göre değişmektedir. Başlangıçta kompensasyon mekanizmaları etkin olup, tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Daha sonraları ise pankreasın beta hücreleri bu tempoya cevap veremez ve sonuçta insülin düzeyleri azalarak önce glukoz toleransında bozulmaya, sonra da tip 2 - insüline bağımlı olmayan diyabet gelişmesine neden olmaktadır⁴¹. Ayrıca; hiperandrojenizm ve insülin direncinde sıklıkla akantozis nigrikansa da rastlanmaktadır. Akantozis nigrikansın histolojik özellikleri hiperkeratoz ve papillamatozdur. Hiperandrojenik bir kadında akantozis nigrikans varlığı hiperinsülinemi varlığına ve hiperinsülineminin şiddetine bağlıdır. Akantozis nigrikansın oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak normal kadınlarda da görülebileceğinden hiperandrojenizmin kesin bir bulgusu olarak kabul edilmemektedir.

Polikistik over sendromunda insülin direncinin değerlendirilmesinde; çalışılan populasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metodları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir⁴². Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir⁴³. İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite, ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır^{43, 44}. Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz⁴².

Polikistik over sendromunda insülin direnci ve hiperinsülinemi overlerde androjen sentezini ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerini azaltarak serbest testesteron düzeylerinde artmaya neden olur. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normalken, insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır⁴⁴.

Öglisemik klemp tekniğiyle yapılan birçok çalışmada; hiperinsülinemik ve hiperandrojenemik kadınların periferik insülin direnci ve azalmış hepatik insülin ekstraksiyonundan dolayı, bu hastaların azalmış insülin klirens oranına sahip

oldukları gösterilmiştir⁴⁶. İnsülin direncinin klinik olarak önemi ise; yetersiz insülin etkisi sonucunda gelişen çeşitli bozukluklara (DM, Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), büyüme gecikmesi, lipoatrofi) ve aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlara (akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm gibi) neden olmasıdır^{45, 46}.

- **Genetik faktörler:**

Polikistik over sendromu hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur⁴⁷. Genetik faktörlerin sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerin gelişmesinde önemli katkısı vardır. Polikistik over sendromlu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerinde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir⁴⁸. Bununla birlikte, tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve VKİ yüksek bulunmuştur⁴⁸. İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir⁴⁹. Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır⁵⁰. Polikistik over sendromunun otozomal geçişli bir hastalık olduğu, iki alel tarafından kontrol edildiği ve monogenik bir özelliğe sahip olduğu da bildirilmiştir^{40, 51}.

2.1. 6. Polikistik Over Sendromunda Uzun Dönem Sağlık Problemleri

- **Glukoz intoleransı ve Tip 2 diyabetes mellitus (DM):**

Polikistik over sendromlu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadırlar. PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve pankreas β hücre disfonksiyonu; BGT ve tip 2 DM gelişiminde rol oynayan başlıca mekanizmalardır⁴⁰. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi ve artmış bel/kalça oranları, birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'lu hastalarda diyabet gelişimi açısından artmış risk faktörleridir⁵². Kırklı yaşlarda PKOS' lu hastaların %30-40'ında BGT, %10'unda ise tip 2 DM'ye rastlanır⁵³. PKOS hastalarında BGT ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur PKOS'unda tanı almamış diyabet sıklığı ise yaklaşık %10'dur⁵². PKOS' lu kadınlarda insülin aktivitesinde reseptör sonrası (postreseptör) defekt ve insülin sekresyonundaki defekt DM gelişiminde rol oynayan başlıca nedenlerdir⁵⁵. Bu nedenle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk

faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. Açlık glukoz düzeyleri tip 2 DM için zayıf belirleyicidir; bu nedenle PKOS' lu hastalara OGTT yapılmalıdır. PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glukozla uyarılmış glukoz seviyeleri, açlık glukoz düzeylerinden daha değerlidir⁵⁴. PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metod oral glukoz tolerans testidir (OGTT)'dir⁵⁵.

Yıldız ve arkadaşlarının⁴² yaptığı bir çalışmada, PKOS'lu hastaların anne, baba, kız ve erkek kardeşleri başta olmak üzere tüm birinci dereceden yakınlarının glukoz homeostaz bozuklukları açısından yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir⁴².

- **Dislipidemi:**

Dislipidemi; PKOS'unda en sık rastlanan metabolik anormallik olup; bu hastalarda total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek, HDL kolesterol ve Apolipoprotein A1 (ApoA1) düzeyleri ise düşük olarak gözlenmektedir^{56,57}. Lipid düzeyi değişikliklerinde rol oynayan en önemli faktörün hiperinsülinemi olduğu bildirilmektedir⁵⁸. Hepatik lipaz aktivitesinin PKOS'lu kadınlarda artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar daha aterosjenik özellikteki partiküllerdir. Bu da HDL'de azalma ve LDL'de artmayı açıklamaktadır⁵⁹. Testesteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci ise, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır⁵⁵.

- **Hipertansiyon:**

Obezite ve insülin direnci nedeniyle PKOS'lu hastalarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon riski 3 kat fazladır⁵⁵. Postmenopozal PKOS'lu kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bu hastalarda belirgin oranda tansiyon yüksekliği olduğu saptanmıştır⁴⁰. İnsülin, vasküler endotelial nitrik oksit sentezini düzenler. Vasküler dokuda bozulmuş insülin etkisi ile endotel disfonksiyonu, arteriyal kompliyansa azalma ve sonuçta da kardiyovasküler hastalık riskinde artma ortaya çıkar.

- **Kardiyovasküler Hastalıklar:**

Polikistik over sendromlu hastalarda hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir⁶⁰. Aşırı kilolu anovulatuvar kadınlarda anormal lipoprotein profilinin oluşmasında insülin direnci androjenlere göre daha önemli bir faktördür⁶¹. Zayıf anovulatuvar kadınlarda bile hiperinsülinemi diğer faktörlerden bağımsız olarak KVH riskini arttırmaktadır⁶². Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri insülin direnci ile ilişkilidir ve intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür⁴⁴.

Endotelin-1 (ET-1) plazma seviyeleri ile testesteron (T) seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir^{40,63}. Kronik inflamasyonun da KVH için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. Polikistik over sendromunda C reaktif protein (CRP) seviyesinin de arttığı tespit edilmiştir. Bu durum obezite ve insülin direnci ile bağlantılı iken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir^{63,64}.

Bütün bu predispozan faktörlerle PKOS' lu kadınlarda koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda artmış morbidite ve mortalite sözkonusudur. Bu metabolik bozukluklar androjen seviyelerinden daha çok yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir⁴⁰.

- **Metabolik Sendrom:**

Metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler; glukoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterosklerotik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır.

Metabolik sendromun bu kadar çok bileşeni olması nedeniyle çeşitli kurumlar tarafından sınıflamalar oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı, hem klinik pratikte, hem de bilimsel çalışmalarda uygulama kolaylığından dolayı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III; NCEP-ATP III) sınıflamasıdır^{65, 66},
13.

Metabolik Sendrom için NCEP-ATP III tanımı aşağıdaki beş kriterden en az üçünü içermelidir. Bunlar:

1. Abdominal obezite: Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm (son zamanlarda Uluslararası Diyabet Topluluğu (International Diabetes Foundation; IDF)' nun tanımında kullanılan bel çevresi için; erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm kriteri daha çok kullanılmaktadır.)

2. Artmış trigliserid düzeyi: ≥ 150 mg/dl

3. Azalmış HDL kolesterol düzeyi: erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl

4. Kan basıncı yüksekliği : $\geq 130/85$ mmHg

5. Artmış açlık kan şekeri düzeyi: ≥ 110 mg/dl (110-125 mg/dL)

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43 iken, aynı yaş grubu kadınlarda ise bu oranın %24 olduğu tespit edilmiştir ⁴⁴.

- **Uyku-apne sendromu:**

Yapılan çalışmalarda PKOS'da obstrüktif sleep apne prevalansının tek başına obezite ile açıklanamayacak şekilde yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Sleep apnenin derecesinin VKİ ile korele olmadığı bulunmuştur. İnsülin direnci, bu durum için yaş, VKİ veya dolaşımdaki trigliserid (TG) seviyelerinden daha güçlü belirleyici faktör olarak görülmektedir⁶⁷.

- **İnfertilite:**

Polikistik over sendromunda infertilitenin nedeni anovulasyondur. PKOS'lu kadınlarda nadiren ovulasyon oluştuğu için hastaların gebe kalma süreleri uzamaktadır. Ancak bunun dışında infertilite için birçok farklı nedenler vardır

- **Jinekolojik Maligniteler:**

Polikistik over sendromunda hastalarda kronik anovulasyon, kronik karşılanmamış östrojene maruziyet, obezite ve hiperinsülinemi PKOS'lu hastalarda endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracak faktörlerdir. Ancak PKOS hastalarında endometrial kanser sıklığının ya da endometrial kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir⁶⁸. PKOS ile meme ve over kanseri arasında bir ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunamamıştır ⁶⁹.

PKOS ile endometrium adenokanseri ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. PKOS' da; endometriumdaki androjen reseptörleri ve reseptör

koaktivatörleri aşırı olarak salgılanmakta, integrin ve glikodelin gibi implantasyonda rol oynayan endometrial reseptivite biyomarkırları ise düşük olarak tespit edilmektedir. Hiperinsülinemi; normal endometriyal stromal farklılaşmayı inhibe etmektedir. Progesteronla karşılanmamış östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF-1 ve androjenlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri endometrial disfonksiyona yol açmakta, bu durum da; infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı, hiperplazi ve endometrium kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır⁷⁰.

Endometriumun karşılanmamış östrojene maruz kalmasının endometrium kanseri gelişiminde rol oynayabileceği düşüncesi ilk olarak 1947 yılında ortaya atılmış, bunu anovulatuvar kadınlarda endometrium kanseri insidansının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar takip etmiştir. 1950 ve 1960'lı yıllarda erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve infertilitenin riskleri ortaya konulmuş, 1970'lerden itibaren anovulasyonun önemli bir sebebi olan PKOS'nun endometrium kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır⁷¹. Daha sonra seks hormonları ile genital kanserler arasındaki ilişki dikkati çekmiştir. Östrojenin mitotik aktivitesinin bilinmesine rağmen, insanlar üzerindeki karsinojenik aktivitesini gösteren bir kanıt bulunamamıştır. Sonraki çalışmalarda; uterusu östrojenle uyarılan IGF-1 gen ekspresyonu gösterilmiş, büyüme faktörlerinin hücrel otonomiyi arttırdıkları, damar kemotaksisine eğilim yarattıkları bildirilmiştir. Yağ dokusu ve stromal over hücrelerinin IGF-1, TGF, TNF gibi faktörlerin üretiminde yer aldıkları, obezite ve anovulasyon durumlarında, PKOS'da olduğu gibi, bu faktörleri konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği; bu yüksekliğin tümör oluşumunu tetiklediği öne sürülmüştür^{72,73}

Bir çalışmada; kronik anovulatuvar kadınlardan, patolojik, makroskopik ya da klinik olarak Stein-Leventhal Sendromu özellikleri göstermekte olanlar arasında endometrium kanseri rölatif riski; 3.1 bulunmuştur^{74,75}

Sonuç olarak; oligo-amenore nedeniyle başvuran kadınlarda endometrial hiperplazi gelişimini engellemek amacıyla; suni sikluslarla çekilme kanaması sağlanmalı, en azından üç ayda bir endometriumun dökülmesi sağlanmalıdır. Oligo-amenore şikayeti olup siklik hormon tedavisini reddeden hastalarda ise; menstrüel öyküye göre her 6-12 ayda bir endometriyal kalınlık ve morfoloji değerlendirilmesi için USG yapılmalıdır. Endometriumun 10 mm'nin üzerinde ölçülmesi durumunda; progesteron ile endometriyal dökülme sağlanmalı, kanama olmaması durumunda ise USG tekrarı ile endometrial biyopsi yapılmalıdır^{74,75,76}.

2. 1. 7. Polikistik Over Sendromu ve Obezite

Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülen bir durumdur ve obezite gelişimi genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve tek başına obeziteden daha önemli bir tahmin edici faktördür. PKOS'lu hastalarda android tipte obeziteye sıkça rastlanmaktadır. PKOS'da obezite görülme sıklığı %40-60 oranında bildirilmektedir¹⁰. Obezite, vücutta ovulasyonu bozan üç değişikliğe neden olmakta ve zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir.

Bu değişiklikler:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış,
2. Serbest E2 ve sT düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma,
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Android (santral) tipte obezite, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgu olup karın duvarı ve viseral mezenterik bölgelerde yağ toplanması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Vücudun bu kısımlarında bulunan yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. PKOS'lu hastalarda android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında da artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise SHBG düzeyini azaltarak serbest testesteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır⁷⁷. Santral obezite varlığında hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığı bilinmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL kolesterol komponenti olduğu bilinen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel/kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir⁷⁸. Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğu durumlarda android tipte yağ dağılımından söz edilir. Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir⁷⁹.

Vücut alt bölgelerinde obezite mevcut olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem

taşımaktadır. Başlangıç kilosunun %5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi azaltmaktadır⁸⁰.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezitenin tanısında ve sınıflandırılmasında VKİ değerinin kullanılmasını önermektedir. WHO kriterlerine göre VKİ yoluyla obezitenin değerlendirilmesi tablo 4'de gösterilmiştir⁸¹.

Tablo 4: WHO'nun Obezite Sınıflandırması

Vücut kitle indeksi (VKİ)	kg/m ²
Normal	18.5 - 24.9
Kilo fazlalığı	25.0 - 29.9
Obezite	30.0 - 39.9
İleri obezite	>40

2. 1. 8. PKOS ve İnsülin Rezistansı, Hiperinsülinemi ve Hiperandrojenizm

İnsülin direnci; belli bir miktar glukozu karşı gereken insülin yanıtının olmamasıdır. PKOS ve insülin direnci arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur. Pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin, hücrelere glukoz alımında görevli başlıca hormondur. İnsülin direnci durumunda pankreas β hücrelerinden insülin salgılanımı artar ve sonuçta kompensatuar hiperinsülinemi ortaya çıkar. İnsülin direnci geçmişte sendrom x, günümüzde ise metabolik sendrom olarak adlandırılan sendromun önemli bir komponentidir. Metabolik sendrom; insülin direncine ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile de karakterize bir durumdur⁸⁰.

İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması ve pankreasta duyarlılığın artması şeklinde sıralanabilir⁸¹.

Öglisemik klemp tekniği; glukoz infüzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu sabit bir normal glukoz düzeyi sağlamaktadır. Bu teknikte ortama insülin eklenerek hücrelere glukoz alımı ölçülmektedir (daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik direncin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır). Bu teknik kullanılarak yapılan araştırmalarda hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda periferik insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca

bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir⁸².

Hiperandrojenizm ile birlikte görülen periferik insülin direnci, insülin reseptör geninde mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir (Bu mutasyonlar hedef dokudaki insülin reseptörlerinde azalmayayol açmaktadır). PKOS'lu kadınlarda, insülin direncinin reseptör kinazın aktivasyonundan sonraki etapta bir defekte bağlı olduğunu (azalmış tirozin otofosforilasyonu) düşündüren deneysel bulgular mevcuttur⁸³. Bu durum, reseptörlerin sayısı ve fonksiyonunda bir anormallik bulunmadığını düşündürmektedir. Glukoz transportunu sağlayan insülin uyarısındaki bozukluk muhtemelen reseptör sonrası bir probleme bağlıdır. Aynı klinik bulgular mevcut olan farklı hastalarda, insülin direnci için farklı nedenler mevcut olabileceği de unutulmamalıdır.

Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Rezistansı:

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur⁸⁴. Etyolojisi için tüm dünyada kabul gören bir görüş olmamakla birlikte son dönemdeki çalışmalarda artmış androjen seviyeleri ve insülin direnci arasındaki ilişki dikkati çekmektedir. Achard ve ark. 1921 yılında diyabetik olan hirsütizimli bir kadını rapor etmişlerdir⁸⁵. Kahn ve ark. 1976 yılında üç zayıf adolesan kadında ciddi insülin rezistansı ve akantozis nigrikansın birlikte olduğunu göstermişlerdir⁸⁶. Akantozis nigrikans; boyun, koltuk altı gibi katlantılı cilt bölgelerinde deri kalınlığı ve pigmentasyon derecesinin artmasına verilen addır. İnsülin reseptörü genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşan insülin direnci ve akantozis nigrikansın birlikte olmalarına Tip A insülin rezistansı adı verilmektedir. Tip A insülin rezistansı sendromuna hiperandrojenizmin eklenmesine ise "HAIR-AN Sendromu" adı verilmektedir⁸⁷. Tip A sendromu ve HAIR-AN sendromunda insülin reseptör geninde mutasyonlar saptanmakla birlikte PKOS'da ise, insülin reseptör geninde mutasyonlar saptanmamıştır⁸⁸.

İnsülin direncinin bir sebebi insülin reseptör genindeki mutasyonlar olmakla birlikte insülin reseptörlerine karşı gelişen otoantikolar da insülin rezistansı sebebi olabilmektedir. Bu tip insülin rezistansına ise Tip B insülin rezistansı adı verilir⁸⁶. Tip B insülin rezistansı olan hiperandrojenizm ve akantozis nigrikans oluşabilir. Polikistik over sendromunda ise insülin reseptörlerine karşı gelişen otoantikoların var olmakla birlikte yaygın olarak bulunmadıkları gösterilmiştir⁸⁹.

Burghen ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları bir çalışmada PKOS ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi göstermişler ve akabinde PKOS' lu kadınlarda insülin rezistansının obeziteden bağımsız olarak bulunabileceği gösterilmiştir⁹⁰. Ancak Ovensen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada insülin rezistansı olmayan zayıf kadınlarda da PKOS' nun olabileceği öne sürülmüştür⁹¹.

Polikistik over sendromundaki insülin rezistansının patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamamıştır. Sebebin insülin reseptörü sayı ve afinitesinde azalma olmadığı düşünülmektedir⁹⁰. Dunaif ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada postreseptör düzeyde bir kusur olduğu ileri sürülmüştür⁸³. Genetik nedenlerle artmış olduğu düşünülen serin biriminin fosforilasyonunun insülin reseptöründeki tirozin birimlerinin fosforilasyonunu engellediği ve bunun da postreseptör düzeyde insülin rezistansına sebep olduğu öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra azalmış glukoz transporter proteini (GLUT 4) üretiminin sonucu olarak glukoz transportundaki azalma da PKOS' undaki insülin rezistansının bir sebebi olarak öne sürülmektedir⁹². İnsülin kendi reseptörünü down-regüle edebildiği gerçeğinden yola çıkılarak, PKOS'daki insülin rezistansının bir diğer sebebi insülin genindeki genetik mutasyon sonucunda pankreasın insülin sekresyonunun artışının olabileceği öne sürülmüştür⁹³.

Hiperandrojenizmin insülin rezistansına sebep olmadığı gösterilmiştir^{94,95}. Ancak hiperinsülineminin hiperandrojenizme sebep olduğu bilinmektedir. İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü üzerinden overlerde androjen üretimini artırır⁹⁶. İn vivo olarak ise insülinin 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 desmolaz enzim sistemi (P450c17) üzerinde stimüle edici etkisi olduğu gösterilmiştir⁹⁷.

İnsülin androjen seviyelerini indirekt olarak da etkileyebilir. Örneğin gonodotropik hormon salgılatıcı hormon (GnRH)'a karşı gonadotropik hormonların (LH, FSH) cevabını artırarak androjen seviyelerini arttırabilir⁹⁸. Bunun yanı sıra insülin, SHBG' nin karaciğerde üretimini azaltarak biyolojik olarak aktif androjen olan serbest testosteronun dolaşımdaki miktarını arttırarak da hiperandrojenizme sebep olabilir⁹⁹. İnsülin karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)' in yapımını engellerken IGF-1'in overlere bağlanmasını arttırabilir^{100,101}. IGF-1, hem LH'nın overlerde androjen üretimi üzerindeki etkisini artırır, hem de overlerden androjen salınımını artırır. Polikistik over sendromunda adrenallerde ve overlerdeki P450c17 enziminin liyaz

aktivitesinde artış olduğu düşünülmektedir⁹⁶. Bu enzimin aktivitesi serin fosforilasyonu ile artar¹⁰². Buna göre, serin fosforilasyonunun insülin rezistansı oluşumunda ve androjen üretiminin artmasındaki temel olay olduğu öne sürülmüştür⁸⁹.

İnsülin rezistansı olan bireylerde, artmış insülin seviyelerinin insülin etkisine direnç olmasına rağmen, nasıl diğer dokularda örneğin; overlerde insülin aracılı hiperandrojenizme sebep olduğu bir dönem tartışılmakla birlikte insülinin etkisine rezistansın bir bireydeki tüm hücre tiplerinde değil sadece bazı hücre tiplerinde olabileceği gösterilerek insülin dirençli bireylerde artmış olan insülinin insülin aracılı hiperandrojenizme sebep olabileceği ispatlanmıştır¹⁰³.

İnsülin Rezistansı ve İnsülin Sensivitesinin Değerlendirilmesi:

Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi görülebilir ancak tüm hiperandrojenik PKOS'lu kadınlar hiperinsülinemik değildirler. Obez kadınlarda hem hiperinsülinemi daha sıktır, hem de androjenik etkiler daha yoğundur. Obez olmayan hiperinsülinemik kadınlarda DM gelişme riski daha düşük ve daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır⁹¹.

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin sensitivitesini değerlendirmek için kullanılan en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem; zor uygulanması, invaziv olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir⁸⁰. Bu negatif yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur. Bunlar:

Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

- 1.Sık örneklenen IV glukoz tolerans testi (FSIVGTT)
- 2.İnsülin tolerans testi (ITT)
- 3.İnsülin sensitivitesi testi (IST)
- 4.Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme (CIGMA)

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
2. Açlık insülin düzeyi
3. Açlık glukoz/Açlık insülin oranı
4. Homeostatik model değerlendirme (HOMA)
5. Kantitatif insülin sensitivitesi indeksi (QUICKI)

Klemp Teknikleri ve İnsülin Yükleme Testleri:

a. Hiperinsülinemik - Öglisemik Klemp tekniği:

Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glukoz infüze edilirken sık sık plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır¹⁰⁴. İnsülin rezistans derecesi işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeli ile ters orantılıdır. Başka bir deyişle; işlem sırasında doku tarafından alınan glukoz ne kadar az ise, o hastada insülin rezistans derecesi o kadar yüksektir.

b. İnsülin sensivite testi:

Üç saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemesiyle beraber sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken, daha az sayıda damara giriş gerektirmektedir. Bu testte glukojenik hormonlar artabileceğinden yanlış sonuçlar verebilir, bunu önlemek amacıyla somatostatin eklenebilir.

c. İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin IV bolus olarak yapıldıktan sonra plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır.

Sadece Glukoz Yüklemesi Gerektiren Testler:

a. Sık Örneklenen İV Glukoz Tolerans Testi (FSIVGTT):

Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır. Bu nedenle kullanışlı bir test değildir.

b. Sürekli Glukoz İnfüzyonuyla Model Değerlendirme Testi (CIGMA):

Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır, 50, 55 ve 60. dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır.

c. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2-4 saat içinde değişik aralıklarla glukoz veya glukozla beraber insülin değerlerine bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90. dakikalardaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz / insülin oranlarına bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120. dakikalardaki insülin ve glukoz değerleri kullanılarak insülin sensivitesi indeksi (ISI 0,120) hesaplanabilir^{105,106}.

Açlıkta Uygulanan Testler:

a. Açlık İnsülin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 mikrounitenin üzerinde olan olgular, insülin rezistansı olarak kabul edilir¹⁰⁷. Bunun yanısıra 13 mikroünitenin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı ayrı zamanlarda üç kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler¹⁰⁸.

b. Açlık glukoz / açlık insülin oranı:

1998'den beri, PKOS olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen açlık glukozu (AG) (mg/dL)/açlık insülini (AI) (mikrounite/mL) oranı, gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4,5'in altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir¹⁰⁹. Glukoz mmol/L olarak alındığında 0.33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatic Model Assesment (HOMA):

HOMA İndeksi=(açlık insülin x açlık glukoz)/konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl alınmışsa konstant 405 alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22,5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8' in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir Türk toplumunda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bazı yayınlarda bildirilmiştir¹⁰⁹.

Quantitative Insulin Sensivity Check Index(QUICKI):

QUICKI= $1/\log(AI)+\log(AG)$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyel karşılaştırıldığında insülin direncini saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır¹¹⁰.

3. 1. 9. Tedavi:

PKOS'da tedavi seçenekleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bunlar:

1. Hiperandrojenizm tedavisi
2. Menstrüel disfonksiyon tedavisi
3. İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar
4. İnfertilite tedavisi

Tedavide Amaçlar:

- Yaşam tarzı modifikasyonu ve kilo kaybı
- İnsülin rezistansı sonuçlarını önleme
- Gebelik istemine yönelik tedavi
- Dolaşımdaki androjenleri azaltmak
- Reprodüktif fonksiyonu düzeltmek
- Endometriumun korunması

Yaşam tarzı değişiklikleri:

Vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı androjen seviyelerini düşürebilmekte ve ovulasyonun spontan geri dönmesini sağlayabilmektedir. Kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin rezistansı azalır. Düzenli egzersiz de insülin rezistansında azalmaya yardımcı olur^{111,112}.

İnsülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar:

Bu ilaçlar periferik insülin duyarlılığını artırır, dolaşan insülin seviyesini azaltırlar. Bu gruptaki ajanlar; Biguanidler ve Thiazolinedionlardır. Etkileri kişisel farklılıklar gösterir. İnsülin sekresyonunu arttırmazlar ve nadiren hipoglisemiye yol açarlar. Troglitazon grubu ise; hepatotoksitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Bu ilaçların PKOS tedavisinde kullanılması için FDA (Food ve Drug Administration) onayı yoktur.

Metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlanmıştır. Uzun dönem tedavide androjen seviyeleri de azalabilmektedir. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS olgularında; %37 oranında spontan ovulasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ovulasyon eşliğini düşürdüğü düşünülmektedir ve klomifene alternatif, hatta adjuvan ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir¹¹³⁻¹¹⁶.

İnfertilite:

Gebelik istemi olan olgulara ovulasyon indüksiyonu yapılır ve indüksiyonda seçilecek ilk ajan klomifen sitrattır. %80 olguda ovulasyon, %40 olguda ise gebelik elde edilebilir. Klomifen direnci var ise gonadotropinlere geçilir. Bu tedavi ile de %90 ovulasyon,%15-20 gebelik elde edilir.

Klomifene dirençli olgular için diğer tedavi yöntemleri; kortikosteroid kullanımı veya ovaryan drilling operasyonudur. Bu yöntemlerle hiperstimülasyon ve çoğul gebelik riski de alınmamış olunur. Bu olguların IVF sonuçları da iyidir¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Tablo 5: PKOS'da tedavi seçenekleri

İlaç	Önerilen Kullanım	Hedef*
Oral kontraseptifler	Ayda 21 gün	1.2.3
Medroksiprogesteron asetat	Ayda 10 gün-10 mg/gün	2
Spironolakton	50-200 mg/gün	1,2
Metformin	3x500-850 mg/gün	1.2.3.4.5.6
Klomifen sitrat	50-150 mg/gün,5 gün	2.3.4
Gonadotropinler	Çeşitli protokoller mevcut	2.3.4

*1; hiperandrojenizmin baskılanması, 2; menstrüel siklusun düzenlenmesi, 3; endometrial hiperplazinin önlenmesi, 4; ovulasyonun indüklenmesi, 5; kilo kaybı, 6; hiperinsülineminin azaltılması

Hirsutizm:

PKOS'lu hiperandrojenik olguların puberte döneminde henüz cilt bulguları yerleşmeden oral kontraseptif kullanmaları etkili olabilir. Tek potansiyel problem trigliserid düzeyini yükseltmeleridir ki; ciddi yükselme nadirdir. Spironalakton ise 5-alfa-redüktaz aktivitesini ve androjen reseptörünü inhibe eden, diğer antiandrojenler gibi hirsutizm ve akne üzerine güçlü doz cevap etkisi oluşturabilen bir ajandır. Ayrıca bir miktarda glandüler üretimi azaltıcı ve testosteronun klirensini artırıcı etkisi vardır. Beraberinde oral kontraseptiflerin kullanımı ile siklus kontrolü de sağlayabilir. Flutamid diğer bir antiandrojenik ajandır, spironalaktondan daha etkilidir, ancak %32' ye varan hepatotoksisite bildirilmiştir¹²⁰⁻¹²².

Disfonksiyonel uterin kanama:

Karşılanmayan östrojen etkisi ile endometrial hiperplazi ve uzun dönemde endometrium kanseri gelişme riski vardır. Bu nedenle en az 3 ayda bir endometrial dökülme sağlanmalıdır. Bunun için progesteron ya da oral kontraseptifler kullanılabilir. Ancak bu ajanların bir süre kullanıldıktan sonrası tedavi kesildiğinde siklusların düzelmesi beklenmemelidir ^{80,123}.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Temmuz 2012 - Temmuz 2013 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (MEÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvurmuş ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konulmuş 18 - 40 yaş arası 128 hasta ve 64 sağlıklı kontrol grubu üzerinden yürütüldü. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışma protokolü Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışma kapsamındaki tüm olgular aynı doktor tarafından değerlendirildi. Rotterdam kriterlerine göre ayrılan her bir PKOS fenotipi için en az 34 hasta alındı. Daha sonra, 68 sağlıklı kadın yaş eşleştirmeli hasta kohortundan randomize olarak seçildi. Randomizasyon işlemi bilgisayar tabanlı olarak yapıldı (ClinStat v.08.05.96). Bu kohort; infertilite (8 hasta), enfeksiyöz hastalık (27 hasta), genel kontrol (12 hasta), dismenore ve abdominopelvik ağrı (16 hasta) ve anormal Pap smear (5 hasta) dahil olmak üzere endokrin hastalıklar dışındaki nedenlerle polikliniklerimize başvuran kadınlardan oluştu. Kontrol grubundaki tüm kadınların mFG skorları sekizin altındaydı ve tranvajinal ve transabdominal sonografilerinde (Logic 500, General electric, Milwaukee, ABD) polikistik over görüntüsü yoktu. Rotterdam kriterlerine göre aşağıdaki üç kriterden ikisini taşıyanlar PKOS olarak kabul edildi. Bu kriterler;

1. Oligomenore ve/veya anovulasyon (OA)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA)
3. Ultrasonografide polikistik over görünümü (PKOM)

Rotterdam Kriterlerine göre PKOS'lu hastalar 4 alt gruba ayrıldı. Bu gruplar:

- 1.grup: OA+HA bulunan hastalar
2. grup: OA+PKOM bulunan hastalar
3. grup: HA+PKOM bulunan hastalar
4. grup: OA+HA+ PCOM (klasik form)' bulunan hastalardan oluştu.

Vakaların retrospektif bilgisayar kayıtları taranarak anamnezleri [yaşları, menstrüasyon düzenleri (oligomenore-yılda 6 veya daha az sayıda adet görme veya amenore-yılda iki veya daha az sayıda adet görme) kliniğe başvuru şikâyetleri, özgeçmişleri, soygeçmişleri] ,fizik muayene bulguları [kan basınçları, bel-kalça çevresi ve boy-kilo ölçümleri], ultrasonografi bulguları, Ferriman Galwey (mFG) hirsutizm skorlama sonuçları kaydedildi. Bel çevresi umbilikus

hizasından, kalça çevresi ise kalçanın en geniş yerinden ölçülerek hastaların bel/kalça oranları hesaplandı. Vücut ağırlığı (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek VKI hesaplandı. Hirsütizm skoru mFG metodu ile değerlendirildi. Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında puanlandırıldı. mFG skoru ≥ 8 olanlar hirsütizm olarak kabul edildi. Akne, ciltte yağlanma, ses kalınlaşması, kilo artışı ve androjenik alopesi olan hastalar klinik hiperandrojenizm olarak kabul edildi.

Tüm ultrasonografik incelemeler Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde aynı doktor tarafından, 5 MHz transabdominal veya 7 MHz transvajinal prob (Logic 500, General Electric, Milwaukee, USA) kullanılarak yapıldı. 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 ml) polikistik over olarak tanımlandı. Bu bulgunun tek overde olması yeterli kabul edildi. Overlerin mümkün olan en büyük büyütmede, tek bir düzlemde en geniş transvers ve longitudinal mesafe ölçümlerinden sonra prob 90 derece döndürülerek ön-arka mesafesi ölçüldü ve sonografi cihazının hesapladığı over hacimleri kaydedildi. İstatiksel analizde her iki overin hacimleri toplanarak ikiye bölündü ve bu şekilde ortalama over hacmi dikkate alındı.

Biyokimyasal ve hormonal ölçümler

Tüm biyokimyasal tetkikler 12 saat açlık sonrasında yapıldı. Hastalardan 12 saat açlık sonrasında açlık kan şekeri (AKŞ), HDL kolesterol ve TG için kan örnekleri alındı. Ardından tüm hastaların 75 gr OGTT ile glukoz ve insülin cevaplarına bakıldı. İnsülin direnci (IR); bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak homeostaz model değerlendirmesi (HOMA) metoduyla değerlendirildi. HOMA indeksi; açlık serum insülini ($\mu\text{U/ml}$) x açlık plazma glukozu (mmol/L) / 22.5 formülüyle hesaplandı. Menstrüel siklusun erken foliküler fazında (menstrüel siklusun 2-5.günleri) FSH, LH ve E2 seviyelerine bakıldı. Düzenli adet gören kadınlarda adet görmesi beklenirken, düzenli adet görmeyen kadınlarda ise medroksiprogesteron asetat ile indüklenmiş adet kanaması oluşturulduktan sonra laboratuvar tetkikleri için kan örnekleri alındı. Hastalarda ovulasyon olup olmadığını anlamak için luteal fazda (adetin 21-24. günleri) progesteron seviyelerine bakıldı; 4 ng/ml (10 mmol/L) olanlar anovulatuvar olarak değerlendirildi. Son olarak PKOS'lu hastalar ve kontrol grubunda metabolik sendrom varlığı araştırıldı.

Katılımcılar arasından, Uluslararası Diyabet Kurumu'nun (IDF) kriterlerine uyanlar MS'lu olarak sınıflandırıldı¹²⁹.

Aşağıdaki klinik karakterlerden üç veya daha fazlasını içerenler metabolik sendrom olarak kabul edildi. Bunlar:

1. Santral obezite: bel çevresi >80 cm
2. Artmış kan basıncı: sistolik \geq 130 ve diastolik \geq 85 mmhg
3. Artmış trigliserid düzeyi: \geq 150 mg/dl
4. Azalmış HDL kolesterol düzeyi: < 50 mg/dl
5. Artmış açlık kan şekeri düzeyi: \geq 110 mg/dl

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve İnsülin direnci (IR) ; homeostaz model değerlendirmesi (HOMA) aşağıda anlatıldığı gibi yapıldı.

Oral Glukoz Tolerans Testi

Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası, 10-12 saat açlığı takiben, hastalardan açlık glukozu ve insülin seviyeleri için venöz bazal kan örneği alındı (0. dakika kanı). Ardından 75 g glukoz 300 ml suda eritilip içirilerek oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Daha sonra 60. ve 120. dakikalarda glukoz ve insülin tayinleri için tekrar venöz kan örnekleri alındı.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nın 1997 kriterlerine göre hastalarda DM, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu tanısı tanımlandı¹²⁴.

ADA 1997 kriterleri;

- Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozu \geq 110 mg/dl ve < 126 mg/dl
- Bozuk glukoz toleransı: OGTT 120. dakika kan şekeri (KŞ) 140-199 mg/dl
- Diabetes mellitus: Açlık glukozu \geq 126 mg/dl veya OGTT 120.dakika veya rastgele bakılan KŞ \geq 200 mg/dl

İnsülin direnci (IR) ;bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak homeostaz model değerlendirmesi (HOMA) kullanılarak hesaplanır. HOMA indeksi; açlık serum insülini (μ U/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/L) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. Biz çalışmamızda konstantı 22.5 olarak aldık. Homa indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi; açlık glukoz/açlık insülin değerine göre önemli bir üstünlüktür.

3.8'in üzerindeki değerler insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir ¹²⁶. Türk toplumunda ise HOMA indeksinin 2.5'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bazı yayınlarda gösterilmiřtir¹²⁷. Son zamanlarda HOMA yönteminin geniş insülin duyarlılık aralığı olan deneklerin insülin dirençleri için iyi bir gösterge olduğu doğrulanmıştır ve bu yöntem öglisemik hiperinsülinemik glukoz klemp tekniğiyle hesaplanan insülin aracılı glukoz alımı ile iyi bir korelasyona sahiptir¹²⁸.

İnceleme yöntemleri:

Çalışmaya katılan tüm olguların kan örnekleri 10 ml'lik biyokimya tüplerine alındı. Ardından 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra biyokimyasal tetkikler, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez biyokimya laboratuvarında Cobas Integra 800 biyokimya otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya, mg/dl) enzimatik kolorimetrik yöntemler ile ölçüldü. Plazma glukoz seviyeleri, kan örnekleri alındıktan hemen sonra glukoz oksidaz yöntemi ile belirlendi. İnsülin seviyeleri ise; oto- analizör (Elecys 2010 RDM, Germany) ile yarışmalı elektro-kemoluminesan immünoassey yöntemiyle belirlendi. HDL kolesterol seviyeleri; Cobas Integra 800 biyokimya otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya, mg/dl) homojen enzimatik kolorimetrik yöntemler ile TG seviyeleri ise Cobas Integra 800 biyokimya otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya, mg/dl) enzimatik kolorimetrik (gliserolfosfat oksidaz-peroksidaz) yöntemler ile ölçüldü. Hormonal tetkikler için kan örneklerine derhal santrifüj işlemi uygulandı. Ardından serum analiz edilinceye kadar - 20°C saklandı. E2 otoanalizörde yarışmalı kemo-elektrolüminesan immün analiz yöntemi ile ölçüldü (Elecys 2010 RDM, Germany). FSH ve LH ise otoanalizörde sandiviç kemo-elektrolüminesan immün analiz yöntemi ile ölçüldü (Elecys 2010 RDM, Germany).

Daha sonra PKOS alt grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz

Yaş ayarlı kontrol grubunda MS prevalansının %15 ve her bir PKOS fenotipindeki MS prevalansının yaklaşık %45 olduğunu varsayarak, güç analizi; kontrol grubunda 64 kadının ve Rotterdam kriterlerine göre ayrılan PKOS alt tiplerinin her birinde 32 kadının olması gerektiğini %80 güç ve %5 anlamlılık seviyesi ile göstermiştir (G* Power 3. 1. 7, Franz Faul, Kiel Üniversitesi,

Almanya). Bütün istatistiksel analizler Windows uyumlu IBM SPSS Statistics V. 20 Demo (IBM Corp, New York, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Temel özellikler sürekli değişkenler için ortalama \pm SS olarak gösterildi; oranlar ve orantılar kategorik veriler için hesaplandı. Nicel veriler için dağılımın normalitesi Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde iki grup arasındaki farklar, sürekli değişkenler için eşlenmiş Student t-testi (varyansın eşitliği için test edildikten sonra: Levene testi) ve kategorik değişkenler için X^2 testi ve –uygun olduğunda – Fisher’ın kesin testi ile belirlendi. Varyansın eşitliğini test ettikten sonra, fenotiplerin karşılaştırılması için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Değişkenlerin eşit varyanslara sahip olduğu durumlarda Fisher’ın en az anlamlı fark (LSD) post hoc düzeltmesi ve değişkenlerin farklı varyanslara sahip olduğu durumlarda ise Dunnett post hoc düzeltmesi uygulandı. Gerektiğinde varyansların homojenliğinden emin olmak için ANOVA’ dan önce logaritmik ya da karekök transformasyonları uygulandı. 0.05 ya da daha küçük P değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 128 PKOS'lu kadın ve 64 sağlıklı kontrol grubu üzerinden yürütüldü. Rotterdam kriterlerine göre tanı konan PKOS subgrupları metabolik ve hormonal açıdan birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan kadınların demografik, klinik ve hormonal profilleri tablo 6'da gösterilmiştir. Buna göre;

Ortalama yaş ve boy dağılımı açısından karşılaştırma yapıldığında; PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu arasında ortalama yaş ve boy dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6, $P > 0.05$). Buna göre yaş dağılımı; 1. grupta 23 yaş (23.0 ± 6.0), 2. grupta 25 yaş (25.0 ± 5.1), 3. grupta 23.4 yaş (23.4 ± 4.2), 4. grup 25.7 yaş (25.7 ± 5.7), kontrol grubunda ise 24.3 yaş (24.3 ± 3.7) olarak bulundu. Boy dağılımı ise; 1. grupta 162.8 ± 6.7 cm, 2. grupta 162.3 ± 4.3 cm, 3. grupta 161.2 ± 7.3 cm, 4. grupta 162.4 ± 5.3 cm, kontrol grubunda 161.4 ± 5.2 cm olarak tespit edildi (Tablo 6).

Ortalama vücut ağırlığı (kg) açısından karşılaştırma yapıldığında; OA+PKOM ve OA+HA+PKOM fenotiplerinde vücut ağırlığının, diğer fenotiplere ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 6, $P < 0.05$). Buna göre vücut ağırlığı; 1. grupta 67.6 ± 13.2 kg, 2. grupta 68.5 ± 13.4 kg, 3. grupta 65.1 ± 13.4 kg, 4. grupta 71.6 ± 13.3 kg, kontrol grubunda 62.8 ± 14.5 kg olarak tespit edildi (Tablo 6).

Ortalama BMI (kg/m^2) açısından karşılaştırma yapıldığında; OA+PKOM ve OA+HA+PKOM fenotipindeki PKOS'lu kadınlarda BMI'si, diğer PKOS fenotiplerine ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan önemli ölçüde daha yüksekti (Tablo 6, $P < 0.05$). Buna göre BMI; 1. grupta 25.3 ± 4.2 kg/m^2 , 2. grupta 26.0 ± 4.6 kg/m^2 , 3. grupta 25.1 ± 4.7 kg/m^2 , 4. grupta 27.5 ± 5.3 kg/m^2 , kontrol grubunda ise 24.1 ± 3.3 kg/m^2 olarak tespit edildi (Tablo 6).

Ortalama bel çevresi (cm) açısından karşılaştırma yapıldığında; OA+HA+PKOM fenotipinde bel çevresi diğer fenotiplere ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 6, $P < 0.05$). Buna göre bel çevresi 1. grupta 81.1 ± 10.9 cm, 2. grupta 84.0 ± 11.6 cm, 3. grupta 81.8 ± 10.0 cm, 4. grupta 86.5 ± 12.1 cm, kontrol grubunda ise 81.4 ± 10.8 cm olarak tespit edildi (Tablo 6).

Ortalama kalça çevresi (cm) açısından karşılaştırma yapıldığında; HA+PKOM fenotipinde kalça çevresi diğer fenotiplere ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 6, $P < 0.05$). Buna göre kalça çevresi 1. grupta 105.2 ± 9.6 cm, 2. grupta 107.2 ± 10.4 cm, 3. grupta 102.6 ± 9.3 cm, 4. grupta 108.7 ± 10.6 cm, kontrol grubunda ise 107.1 ± 12.8 cm olarak tespit edildi (Tablo 6).

Ortalama bel/kalça (WHR) oranları açısından karşılaştırma yapıldığında; HA+PKOM ve OA+HA+PKOM alt gruplarında bel/kalça oranı; diğer PKOS alt gruplarına ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (Tablo 6, $P < 0.05$). Buna göre bel/kalça oranları; 1. grupta 0.77 ± 0.6 , 2. grupta 0.78 ± 0.06 , 3. grupta 0.80 ± 0.05 , 4. grupta 0.80 ± 0.06 , kontrol grubunda ise 0.76 ± 0.07 olarak tespit edildi (Tablo 6) .

Hormonal parametreler açısından karşılaştırma yapıldığında (Tablo 6) ; PKOS'lu kadınlarda FSH, LH ve E2 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı ölçüde farklıydı ($P < 0.05$, Tablo 6). Tek değişkenli varyans analizine göre fenotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0.05$). Buna göre; tüm PKOS alt gruplarında FSH değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte; OA+HA, OA+PKOM ve OA+HA+PKOM fenotiplerinde diğer PKOS alt grubuna ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 6, $P < 0.05$) . Buna göre FSH değerleri; 1. grupta 6.8 ± 2.3 mIU/ml, 2. grupta 6.4 ± 1.2 mIU/ml, 3. grupta 6.1 ± 2.3 mIU/ml, 4. grupta 6.4 ± 1.6 mIU/ml, kontrol grubunda ise 5.7 ± 0.7 mIU/ml olarak tespit edildi (Tablo 6). Ortalama LH (mIU/ml) ve E2-Östradiol (pg/ml) değerlerinin ise; bütün PKOS alt gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 6, $P < 0.05$). Buna göre ortalama LH değerleri; 1. grupta 6.6 ± 3.3 mIU/ml, 2. grupta 8.4 ± 4.9 mIU/ml, 3. grupta 7.7 ± 7.1 mIU/ml, 4. grupta 8.4 ± 3.3 mIU/ml, kontrol grubunda ise 4.0 ± 1.0 mIU/ml olarak bulundu. Ortalama E2 değerleri ise; 1. grupta 49.3 ± 31.5 pg/ml, 2. grupta 49.5 ± 38.9 pg/ml, 3. grupta 56.0 ± 49.0 pg/ml, 4. grupta 46.4 ± 17.4 pg/ml, kontrol grubunda ise 26.6 ± 5.7 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 6) .

Tablo 6. Kadınların temel karakteristik özellikleri (ortalama, SD)

	OA+HA n = 32	OA+PCOM n = 32	HA+PCOM n = 32	OA+HA+ PCOM n = 32	Kontrol n = 64
Yaş (yıl)	23.0 ± 6.0	25.0 ± 5.1	23.4 ± 4.2	25.7 ± 5.7	24.3 ± 3.7
Boy (cm)	162.8 ± 6.7	162.3 ± 4.3	161.2 ± 7.3	162.4 ± 5.3	161.4 ± 5.2
Ağırlık (kg)	67.6 ± 13.2	68.5 ± 13.4 ^a	65.1 ± 13.4	71.6 ± 13.3 ^a	62.8 ± 14.5
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.3 ± 4.2	26.0 ± 4.6 ^a	25.1 ± 4.7	27.5 ± 5.3 ^a	24.1 ± 3.3
Bel çevresi (cm)	81.1 ± 10.9	84.0 ± 11.6	81.8 ± 10.0	86.5 ± 12.1 ^a	81.4 ± 10.8
Kalça çevresi(cm)	105.2 ± 9.6	107.2 ± 10.4	102.6 ± 9.3 ^a	108.7 ± 10.6	107.1 ± 12.8
Bel/kalça oranı	0.77 ± 0.6	0.78 ± 0.06	0.80 ± 0.05 ^a	0.80 ± 0.06 ^a	0.76 ± 0.07
FSH (mIU/ml)	6.8 ± 2.3 ^a	6.4 ± 1.2 ^a	6.1 ± 2.3	6.4 ± 1.6 ^a	5.7 ± 0.7
LH (mIU/ml)	6.6 ± 3.3 ^a	8.4 ± 4.9 ^a	7.7 ± 7.1 ^a	8.4 ± 3.3 ^a	4.0 ± 1.0
Estradiol (pg/ml)	49.3 ± 31.5 ^a	49.5 ± 38.9 ^a	56.0 ± 49.0 ^a	46.4 ± 17.4 ^a	26.6 ± 5.7

^a kontrollerden belirgin olarak farklı, P < 0.05, Student's t test

tek değişkenli varyans analizine göre, fenotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yok

Polikistik over sendromu fenotiplerinin metabolik sendrom prevalansı ve komponentleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Buna göre PKOS'lu kadınlarda IDF'nin tanımladığı MS bulunma prevalansı şu şekilde bulunmuştur; OA+HA fenotipinde %28.1, OA+PKOM fenotipinde %28.1, HA+PKOM fenotipinde %12.5 ve OA+HA+PKOM fenotipinde %37.5 (Tablo 7). Kontrol grubunda ise MS prevalansı %17.2'ydi ve sadece klasik form PKOS'ta MS sıklığı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (P = 0.02, Tablo 7). Buna göre metabolik sendrom prevalansı; 1. grupta 9 (28.1), 2. grupta 9 (28.1), 3. grupta 4 (12.5), 4. grupta 12 (37.5), kontrol grubunda ise 11 (17.2) olarak tespit edildi.

MS'nin ayrı ayrı bileşenlerine gelince; kontrol grubundakilere kıyasla serum trigliserid seviyesi ve sistolik veya diastolik kan basıncı açısından sadece

klasik formda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ve bel çevresi açısından sınırda bir farklılık gözlemlendi ($P < 0.05$, Tablo 7).

Ortalama bel çevresi ($>80\text{cm}$) tüm fenotiplerde kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte sadece klasik formda sınırda bir farklılık gözlemlendi ($P = 0.057$). Buna göre ortalama bel çevresi (Tablo 7) ; 1. grupta 18 (%56.3), 2. grupta 20 (%62.5), 3. grupta 15 (%46.9), 4. grupta 23 (%71.9), kontrol grubunda ise 33 (%51.6) olarak saptandı.

Ortalama trigliserid seviyesi ($>150\text{ mg/dl}$) OA+HA+PKOM alt grubunda kontrol grubundakilere oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 7, $P < 0.05$). Buna göre trigliserid seviyesi; 1. grupta 9 (%28.1), 2. grupta 7 (%21.9), 3. grupta 5 (%15.6), 4. grupta 20 (%62.5), kontrol grubunda 12 (%18.8) olarak saptandı.

Tablo 7: Gruplar arası metabolik sendrom prevalansı ve komponentleri (n, %)

	OA+HA n = 32	OA+PCO M n = 32	HA+PCOM n = 32	OA+HA+PCOM n = 32	Kontrol n = 64
Metabolik sendrom	9 (28.1)	9 (28.1)	4 (12.5)	12 (37.5) ^a	11 (17.2)
Bel çevresi > 80 cm	18(56.3)	20 (62.5)	15 (46.9)	23 (71.9) ^b	33 (51.6)
Trigliserid \geq 150 mg/dl	9 (28.1)	7 (21.9)	5 (15.6)	20 (62.5) ^a	12 (18.8)
HDL < 50 mg/dl	7 (21.9)	4 (12.5)	3 (9.4)	6 (18.8)	8 (12.5)
Yüksek kan basıncı	12 (37.5)	11 (34.4)	9 (28.1)	18 (56.3) ^a	14 (21.9)
Açlık plazma glukoz \geq 100 mg/dl	5 (15.6)	6 (18.8)	3 (9.4)	6 (18.8)	8 (12.5)

^a kontrollerden belirgin olarak farklı, $P < 0.05$

^b kontrollerden belirgin olarak sınırda fark; $P=0.057$

Ortalama HDL seviyesi (<50mg/dl) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7). Buna göre HDL seviyesi; 1. grupta 7 (%21.9), 2. grupta 4 (%12.5), 3. grupta 3 (%9.4), 4.grupta 6(%18.8), kontrol grubunda 8 (%12.5) saptandı.

Ortalama yüksek kan basıncı (mmhg); 1. grupta 12 (%37.5), 2. grupta 11 (%34.4), 3. grupta 9 (%28.1), 4. grupta 18 (%56.3), kontrol grubunda ise 14 (%21.9) olarak tespit edildi. Buna göre OA+HA+PKOM alt grubunda kan basıncı kontrol grubundakilere oranla istatistiksel açıdan belirgin olarak yüksek bulundu (Tablo 7, P < 0.05). Gruplar arasında en düşük kan basıncı ölçümü ise HA+PKOM alt grubunda izlendi.

Ortalama açlık kan şekeri (AKŞ) (≥ 100 mg/dl); 1. grupta 5 (%15.6), 2. grupta 6 (%18.8) mg/dl, 3. grupta 3 (%9.4) mg/dl, 4. grupta 6 (%18.8) mg/dl, kontrol grubunda 8 (%12.5) olarak saptandı. Buna göre PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubu arasında AKŞ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 8: Grupların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması (ortalama, SD)

	OA+HA n = 32	OA+PCOM n = 32	HA+PCOM n = 32	OA+HA+ PCOM n = 32	Kontrol n = 64
Açlık glukoza (mg/dl)	90.0 \pm 11.1 ^a	91.6 \pm 9.3 ^a	88.3 \pm 8.9 ^a	92.2 \pm 10.1 ^a	82.0 \pm 7.1
75 g OGTT glukoz (mg/dl)	90.3 \pm 28.3	94.2 \pm 19.6 ^a	94.3 \pm 20.9 ^a	98.8 \pm 33.9 ^a	84.5 \pm 15.9
Açlık insülin (μ U/ml)	8.5 \pm 5.5	8.9 \pm 4.6	8.3 \pm 4.8	9.2 \pm 6.2	7.6 \pm 4.5
HOMA	1.0 \pm 0.7	1.1 \pm 0.5 ^a	0.9 \pm 0.5	1.1 \pm 0.6 ^a	0.8 \pm 0.6
Trigliserid (mg/dl)	108.1 \pm 58.6 ^a	114.3 \pm 57.8 ^a	94.9 \pm 52.8	137.3 \pm 65.1 ^{ab}	84.0 \pm 38.5
HDL (mg/dl)	48.7 \pm 12.5 ^{ac}	54.4 \pm 14.6	63.9 \pm 18.8	54.0 \pm 17.9	58.6 \pm 14.5

^a kontrollerden belirgin olarak farklı, P < 0.05, Student's t test

^b tek değişkenli varyans analizine göre, OA+HA ve HA+PCOM'dan belirgin olarak farklı

^c tek değişkenli varyans analizine göre , HA+PCOM'dan belirgin olarak farklı

Grupların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir. Buna göre;

Açlık glukozu (mg/dl) ; 1. grupta 90.0 ± 11.1 mg/dl, 2. grupta 91.6 ± 9.3 mg/dl, 3. grupta 88.3 ± 8.9 mg/dl, 4. grupta 92.2 ± 10.1 mg/dl, kontrol grubunda ise 82.0 ± 7.1 mg/dl olarak saptanmış olup açlık glukozu tüm PKOS fenotiplerinde, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 8, $P < 0.05$).

75 gr OGTT glukoz (mg/dl) ; 1. grupta 90.3 ± 28.3 mg/dl, 2. grupta 94.2 ± 19.6 mg/dl, 3. grupta 94.3 ± 20.9 , 4. grupta 98.8 ± 33.9 mg/dl, kontrol grubunda ise 84.5 ± 15.9 mg/dl olarak saptanmış olup, 75 g OGTT glukozu OA+PKOM, HA+PKOM ve OA+HA+PKOM gruplarında (OA+HA fenotipi hariç olmak üzere), kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti (Tablo 8, $P < 0.05$).

Açlık insülini (μ U/ml) ; 1. grupta 8.5 ± 5.5 (μ U/ml) , 2. grupta 8.9 ± 4.6 (μ U/ml), 3. grupta 8.3 ± 4.8 (μ U/ml) 4. grupta 9.2 ± 6.2 (μ U/ml) , kontrol grubunda 7.6 ± 4.5 (μ U/ml) olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında açlık insülin seviyeleri açısından farklılık bulunmadı.

HOMA; 1. grupta 1.0 ± 0.7 , 2. grupta 1.1 ± 0.5 , 3. grupta 0.9 ± 0.5 , 4. grupta 1.1 ± 0.6 , kontrol grubunda ise 0.8 ± 0.6 olarak tespit edilmiş olup, HOMA OA+PKOM fenotipinde klasik formdan ve kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu (Tablo 8, $P < 0.05$).

Serum trigliserid seviyeleri (mg/dl) ; 1. grupta 108.1 ± 58.6 mg/dl, 2. grupta 114.3 ± 57.8 mg/dl, 3. grupta 94.9 ± 52.8 mg/dl, 4. grupta 137.3 ± 65.1 mg/dl, kontrol grubunda ise 84.0 ± 38.5 mg/dl olarak tespit edilmiş olup; ortalama trigliserid seviyeleri HA+PKOM dışındaki bütün gruplarda kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek bulundu. Ayrıca, klasik form PKOS'lu hastalardaki ortalama serum trigliserit seviyeleri OA+HA ve HA+PKOM fenotiplerindeki hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($P = 0.02$, Tablo 8). Ancak tüm PKOS fenotiplerinde ortalama trigliserid seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 8).

HDL kolesterol seviyeleri (mg/dl) ; 1. grupta 48.7 ± 12.5 mg/dl, 2. grupta 54.4 ± 14.6 mg/dl, 3. grupta 63.9 ± 18.8 mg/dl, 4. grupta 54.0 ± 17.9 mg/dl, kontrol grubunda ise 58.6 ± 14.5 mg/dl olarak saptanmış olup; OA+HA fenotipinde HDL kolesterol seviyesinin diğer PKOS fenotiplerine ve kontrol

grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük olduğu izlendi (Tablo 8, P < 0.05).

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu; üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluk olup; oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve birçok hastada insülin direnci ile karakterize heterojen bir bozukluktur. Hiperinsülinemiye takiben gelişen insülin direncinin ve overlerde LH bağımlı androjen yapımındaki artışın PKOS patogenezinde temel rol oynadığı bilinmektedir.

Bu çalışmamızda; Rotterdam kriterlerine göre tanı konan dört PKOS fenotipinin metabolik ve hormonal farklılıklarını karakterize etmeyi ve bu farklılıkların prevalanslarını kontrol denekleriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Biz çalışmamızda; klasik PKOS fenotipindeki kadınların (OA+HA+PKOM) kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat artmış metabolik sendrom (MS) riski taşıdığını bulduk. OA+HA ve OA+PKOM gruplarında ise MS prevalansı kontrol grubundakilere kıyasla daha yüksek olsa da, bu fark istatistiksel açıdan önemli boyutta değildi. HA+PKOM grubundaki hastalarda ise MS prevalansı kontrol grubundakine benzer olarak bulundu. Bu bulgularla uyumlu olarak, Tablo 7 ve 8'de gösterildiği gibi, PKOS'un klasik formu bulunan hastalarda metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri artmıştır.

PKOS'lu kadınlarda bildirilen metabolik sendrom prevalansı, PKOS ve metabolik sendrom için kullanılan kriterlere bağlı olarak %30 ile %47^{130, 131} arasında değişmektedir. Abridonidze ve arkadaşları¹³ tarafından yapılan en geniş çalışmada, genel PKOS popülasyonundaki MS prevalansı %43 olarak bulunmuş ve bu değerler normal popülasyonun iki katı çıkmıştır. Ancak PKOS fenotiplerini Rotterdam kriterlerine göre değerlendirmemişlerdir. Aslında, PKOS'lu kadınları MS'lu ve MS'suz olarak karşılaştırıp, aynı anda MS bulunan PKOS'lu kadınlarda MS bulunmayan PKOS'lu kadınlara kıyasla, insülin direnci için varsayımsal bir biyomarker olarak akantozis nigrikansın daha sık bulunduğu ve artmış serum serbest testosteronu ve düşük serum SHBG konsantrasyonu ile kendini gösteren hiperandrojeneminin daha ciddi olduğu sonucuna vardılar. Yıldız ve arkadaşları¹³² da PKOS için kullanılan tanı kriterlerinden bağımsız bir şekilde PKOS'ta MS riskinin arttığını ileri sürmüşlerdir.

Rotterdam kriterleri ile belirlenen PKOS fenotipleri arasında MS prevalansını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Shroff ve arkadaşları yaptıkları alıřmada¹³³ non-hiperandrojenik PKOS fenotipi (OA+PKOM, %20) dışındaki diğer u PKOS grubunun, kontrol grubuna kıyasla, anlamlı ölçüde daha yüksek MS riski (%35-%44) taşıdığını buldular. Aksine, biz MS prevalansının (%37.5) sadece PKOS'un klasik formunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış gösterdiğini gözlemledik. OA+HA ve OA+PKOM gruplarında ise MS riski (her iki grup için de %28.1) daha yüksek bulunmuş olsa da, fark istatistiksel açıdan önemsizdi. HA+PKOM bulunan kadınlarda MS sıklığı(%12.5) kontrol grubuyla neredeyse aynıydı (%17.5). Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptığı bir çalışmada MS prevalansı OA+HA ve OA+HA+PKOM fenotiplerinde %22, HA+PKOM fenotipinde %10.5, OA+PKOM fenotipinde %5.6 olarak, kontrol grubunda %11.1 oranında tespit etmişlerdir. Buna göre en yüksek MS oranının OA+HA grubunda(%22.2), en düşük MS oranının ise OA+PKOM grubunda(%5.6) olduğunu buldular, ancak PKOS'un klasik formu üzerinde çalışma yapmadılar. Çalışkan ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptıkları bir çalışmada ise metabolik sendrom prevalansı, PKOS' lu kadınlarda %8.2 – %14.3 arasında, yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubundaki kadınlarda ise %2.7 - %6.6 arasında bulmuşlardır. Bu alışma ve yukarıda adı geçen çalışmalardaki MS oranları arasındaki tutarsızlığın birkaç nedeni olabilir, ancak genel olarak konuşacak olursak PKOS'un klasik formu sıklıkla MS ile birlikte dir.

Obezite¹³⁶, IR ve diyabet¹³⁷, hatta MS için kabul edilen farklı tanısal kriterler dahil olmak üzere PKOS'lu kadınlardaki MS prevalansını birçok faktör etkileyebilir. Ayrıca, bu çalışmalardaki MS oranları arasındaki farklılıklar, farklı ülkelerdeki genetik faktörler ve coğrafi dağılım, beslenme özellikleri ve yaşam tarzından kaynaklanabilir. Bu konuyla ilgili yapılan en geniş çalışmada, Panidis ve arkadaşları¹³⁸ bu çalışma ile benzer bulgular edinmişlerdir. OA+PKOM fenotipinde açlık glukoz seviyelerinin OA+HA alt tipine göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Açlık insülin seviyeleri ve HOMA skoru klasik formda ve OA+PKOM fenotipinde en yüksek olarak bulunmuş olsa da, bu parametreler açısından fenotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak alt grup analizlerinde Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ bulgularının aksine bu farklar BMI'si yüksek olan kadınlarda daha belirgin olarak bulundu.

PKOS hastalarında özellikle santral obezite metabolik sendromun önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir¹³⁹. Santral obezitenin göstergesi; BMI ve bel/kalça oranlarıdır. Bizim çalışmamızda BMI; tüm PKOS alt gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte; OA+PKOM ve OA+HA+PKOM alt gruplarında BMI'si diğer PKOS alt gruplarına ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine bizim çalışmamızda bel/kalça oranı; tüm PKOS alt gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmakla birlikte; HA+PCOM ve OA+HA+PKOM alt gruplarında diğer gruplara göre istatistiksel açıdan belirgin olarak yüksek bulundu. Hsu ve arkadaşlarının¹⁴⁰ yaptıkları bir çalışmada; klasik PKOS fenotiplerinde(OA+HA ve OA+HA+PKOM) nonklasik fenotiplere göre anlamlı olarak artmış BMI ve bel/kalça oranı izlenmiştir. Yine kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise androjen artışı olmayan PKOS grubunda(PKOM+OA); BMI, mFG skoru ve akne görülmesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Chae ve arkadaşlarının¹⁴¹ yaptıkları bir çalışmada Koreli PKOS'lu kadınlarda OA+HA ve OA+HA+PKOM gruplarında OA+PKOM grubuna göre daha yüksek BMI ve bel/kalça oranı olduğu gösterilmiştir. Belosi ve arkadaşları¹⁴² ile Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptıkları çalışmalarda da benzer bulgular izlenmiştir. Bizim çalışma sonuçlarımız ise HA+PCOM ve OA+HA+PKOM alt gruplarının obeziteye meyilli olabileceğini göstermektedir.

PKOS fenotiplerinin metabolik parametreler açısından karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Literatürde, PKOS'lu kadınlarda glukoz, insülin seviyeleri ve lipit profilleri de dahil olmak üzere metabolik parametreleri konu edinen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. PKOS fenotipleri açısından yapılan en önceki çalışmalar, klasik fenotipe sahip kadınların,ovulatuvar¹⁴³⁻¹⁴⁸ ya da normoandrojenik ^{149, 150, 151} fenotipe sahip kadınlara göre insüline daha dirençli olduklarını bildirmiştir. Ancak birçok çalışma bu bulguları desteklememiştir^{133, 138}. Ovulatuvar ve normoandrojenik fenotiplerin karşılaştırılması daha da uyumsuz sonuçlar vermiştir¹⁵¹. Ayrıca, PKOS bulunmayan kontrol grubundaki kadınlarla yapılan karşılaştırmalarda, klasik fenotip alt grubunun genellikle insülin dirençli olduğu gözlenmiştir^{132, 134, 143.148.149.150}.

İnsülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendromun fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır¹⁵⁰. İnsülin

direnci ve buna bağlı gelişen kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur ve bu durumun BMI'den bağımsız olduğu bilinmektedir. PKOS'unda insülin direncinin değerlendirilmesinde, çalışılan hasta popülasyonun özellikleri, etnik köken ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. PKOS'unda insülin etki anormalliklerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

İnsülin direncini değerlendirmede HOMA-IR ve glukoz/insülin oranı sık kullanılan testlerdir. Diamanti-Kandarakis ve arkadaşlarının¹⁵¹ yaptığı bir çalışmada BMI uygun kontrol grubu ve PKOS subgrupları karşılaştırıldığında; biyokimyasal hiperandrojenemisi olan grupların en yüksek insülin direncine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu durumda hiperandrojenemi gibi faktörlerin insülin direncine katkıda bulunduğu ve PKOS popülasyonunda bu faktörlerle insülin direnci arasında pozitif ilişki olduğu düşünülebilir. Yine aynı çalışmada obezite derecesi aynı olan ovulatuar ve anovulatuar PKOS'lu kadınlar değerlendirildiğinde; anovulatuar grupta insülin direncinin daha fazla olduğu gösterilmiş, insülin direnci indeksi ile androjen düzeyleri ve PKOM morfolojik parametreleri (ovaryan volüm ve ovaryan folikül sayısı) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Carmina ve arkadaşları¹⁴³ 326 PKOS'lu hastada yaptığı çalışmada ovaryan volüm ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon gösterilirken, Legro ve arkadaşlarının¹⁵² 88 PKOS'lu hasta üzerinde yaptığı çalışmada; ovaryan volüm ve veya PKO morfolojisi ve androjen seviyesi ile insülin direnci arasında ilişki bulunmamıştır. Pehlivanov ve arkadaşlarının yaptııkları bir alıřmada¹⁵³; klasik form PKOS (OA+HA ve HA+OA+PKOM) ile OA+PKOM ve HA+PKOM gruplarının karşılaştırıldığı 70 PKOS'lu hastayla yapılan bir çalışmada klasik formda daha fazla hiperandrojenemi ve daha fazla insülin direnci tespit edilmiştir. Chae ve arkadaşları¹⁴¹ Koreli kadınlarda yaptığı bir çalışmada HOMA-IR değerinin; PKOS alt gruplarında farklılık göstermediğini ancak kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada tüm PKOS alt gruplarında 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sonrası 2. saat glukoz değerleri açısından farklılık izlenmemiş, açlık insülini OA+PKOM grubunda OA+HA+PKOM grubuna göre daha düşük bulunmuştur. OGTT 2. saat insülin seviyeleri ise OA+HA+PKOM ve OA+HA grubunda OA+PKOM grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Bizim alışmamızda

ise tüm PKOS alt gruplarında HOMA skoru kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte, HOMA değeri istatistiksel açıdan sadece OA+PKOM ve OA+HA+PKOM fenotiplerinde kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu durum PKOS'lu kadınlarda postprandial hiperinsülineminin hiperandrojenizm ve ovaryan fonksiyonlar üzerinde önemli etkinliği olduğu söylenebilir.

Açlık insülin seviyeleri açısından karşılaştırma yapıldığında; bizim çalışmamızda ise istatistiksel açıdan PKOS subgruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte tüm fenotiplerde açlık insülin seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve gruplar arasında açlık insülin seviyesi en yüksek OA+HA+PKOM alt grubunda olduğu izlenmiştir. Belosi ve arkadaşlarının¹⁴² yaptıkları bir çalışmada klasik PKOS gruplarında açlık insülin seviyeleri diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptıkları bir çalışmada ise androjenik seviyelerden bağımsız olarak oligoanovulatuvar hastalarda yüksek insülin seviyeleri bulunmuştur. Yine aynı çalışmada en yüksek insülin seviyeleri OA+HA ve OA+HA+PKOM fenotipinde bulunurken, OA+PKOM fenotipinde orta derecede yüksek, HA+PKOM ve kontrol grubunda düşük olarak bulunmuştur. Shroff ve arkadaşlarının¹³³ yaptıkları bir çalışmada ise insülin düzeyleri; OA +PKOM fenotipi haricindeki fenotiplerde OA +PKOM fenotipine göre yüksek düzeyde, birbirleri arasında ise benzer olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bütün fenotiplerde ortalama açlık glukoz seviyeleri açısından küçük ama istatistiksel açıdan önemli farklar olduğunu bulduk. Benzer şekilde, 75 g OGTT glukoz seviyeleri de, OA+HA fenotipi dışında kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha yüksekti. Ancak açlık insülin seviyeleri açısından istatistiksel öneme sahip bir farklılık gözlemleyemedik. İnsülin duyarlılığının başka bir göstergesi olan HOMA skoru ise; OA+PCOM ve OA+HA+PKOM (klasik form) grubunda kontrol grubundan daha yüksekti, ancak fenotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Bu durumda gruplar arasında OA+PKOM ve OA+HA+ PKOM alt gruplarında insülin direnci olduğu söylenebilir. Bununla birlikte PKOS'da görülen insülin direncinin hiperandrojenizm ve polikistik ovaryan morfolojisiyle pozitif korelasyon olduğu teorisini destekliyor gibi görünmektedir. Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptığı bir çalışmada, açlık glukoz seviyeleri açısından üç PKOS alt grubu arasında bir fark bulamadılar, ancak açlık insülin seviyelerinin OA+HA grubunda en yüksek olduğunu (11.7 ± 10.7

$\mu\text{U/ml}$) ve OA+PKOM ($9.9 \pm 17.6 \mu\text{U/ml}$) grubunda insülin seviyelerinin – bu açıdan birbiri arasında fark bulunmayan- HA+PKOM fenotipi ($6.6 \pm 3.8 \mu\text{U/ml}$) ve kontrol grubundan ($6.5 \pm 4.0 \mu\text{U/ml}$) daha yüksek olduğunu gözlemladiler. Shroff ve arkadaşları¹³³ HA+OA ve HA+PKO gruplarında kontrol grubuna göre yüksek kan şekeri seviyeleri bulmuşlardır. Panidis ve arkadaşları¹³⁸ OA+PKOM bulunan hastalar dışındaki PKOS fenotipleri ve kontrol grubu arasında açlık glukozu açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamadı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, Panidis ve arkadaşları²⁴ OA+HA, OA+PKOM fenotiplerinde ve PKOS'un klasik formunda HOMA skorunu kontrol grubundan daha yüksek olarak buldular, ancak fenotipler arasında bir fark tespit etmediler.

PKOS fenotipleri lipid profilleri açısından değerlendirildiğinde; bizim çalışmamızda neredeyse bütün fenotiplerde trigliserid seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti. Klasik formdaki PKOS'lu hastalarda ise trigliserid seviyeleri en yüksek olarak bulundu. Ancak ilginçtir ki, daha düşük HDL kolesterolü yalnızca OA+HA fenotipli hastalarda gözlemlendi. Gluszak ve arkadaşlarının¹⁵⁴ yaptıkları bir çalışmada, fenotip grupları arasında lipit profilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştı, ancak PKOS'un klasik formunda toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri genel olarak normalden daha yüksekti. Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar gözlemlendi. Çalışkan ve arkadaşlarının¹³⁵ yaptıkları bir çalışmada; PKOS'lu hastalarda kolesterol, TG ve LDL seviyeleri istatistiksel olarak kontrol grubundan yüksek bulunurken, HDL seviyeleri kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Chae ve arkadaşlarının¹⁴¹ yaptıkları bir çalışmada hiperandrojenemisi olan PKOS' lu grupta hiperandrojenemisi olmayan gruba göre TG seviyelerinin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Shroff ve arkadaşlarının¹³³ yaptıkları bir çalışmada ise kolesterol ile ilgili olarak alt fenotipler ile kontrol grubu arasında fark izlenmemiş ve TG düzeyi en yüksek OA+HA fenotipinde bulunurken diğer PKOS fenotiplerinde de kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptıkları bir çalışmada bu çalışmayı destekler bulgular bulunmuştur ve OA+HA ve OA+HA+PKOM fenotiplerinde diğer fenotiplere ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada HA+PKOM ve OA+PKOM fenotiplerinde kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Shroff ve arkadaşlarının¹³³ yaptıkları bir çalışmada ise HDL düzeyleri en yüksek kontrol grubunda, en düşük ise OA+ HA+PKOM ve HA+PKOM

fenotiplerinde bulunmuştur. Pehlivanov ve arkadaşlarının¹⁵³ yaptıkları bir çalışmada ise hastalar tanı kriterlerine göre iki gruba ayrılmış; ilk grup HA+OA+PKOM ve HA+PKOM'dan oluşurken, 2. grup PKO+OA ve HA+PKO'dan oluşturulmuş ve bu iki grup arasında HDL açısından fark izlenememiştir. Bizim çalışmamızda ise HDL kolesterol seviyesi; OA+HA alt grubunda diğer PKOS alt gruplarına ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. PKOS subgrupları içinde ise en yüksek HDL kolesterol seviyesi HA+PKOM sub grubunda izlenmiştir. Ayrıca OA+HA grubunda HDL seviyesi varyansın univaryate analizi bakımından HA+PKOM alt grubundan belirgin olarak düşük izlenmiştir. Bizim çalışmamızda tüm PKOS subgruplarında TG seviyeleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte; OA+HA, OA+PKOM, OA+HA+PKOM subgruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. En yüksek TG düzeyi ise OA+HA+PKOM sub grubunda izlenmiştir. Ayrıca OA+HA+PKOM alt grubu TG seviyesi açısından varyansın univaryate analizi bakımından OA+HA ve HA+PKOM alt gruplarından belirgin olarak yüksek saptanmıştır.

PKOS gruplarındaki hipertrigliseridemi ve artmış HOMA-IR ile uyumlu bu özellikler, bu kadınların kardiyovasküler sorunlar açısından da artmış risk taşıdığını gösterebilir⁴. PKOS'da KVH riskinde görülen artışın, LDL seviyelerinden daha çok yüksek TG ve azalmış HDL seviyeleriyle ilişkili olduğu söylenebilir.

Polikistik over sendromu fenotipleri hormon profilleri açısından değerlendirildiğinde Welt ve arkadaşlarının¹³⁴ yaptıkları bir çalışmada; LH seviyeleri tüm fenotiplerde kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunurken, FSH oranları ise tüm gruplarda birbirine benzer olarak bulunmuştur. Chae ve arkadaşlarının¹⁴¹ çalışmasında tüm PKOS hastalarında yüksek LH seviyeleri tespit edilmiştir. Barber ve arkadaşlarının¹⁵⁰ yaptığı bir çalışmada PKO+OA grubunda serum LH seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise LH seviyelerinin tüm subgruplarda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine bizim çalışmamızda FSH seviyeleri tüm PKOS alt gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmakla birlikte, OA+HA, OA+PKOM, OA+HA+PKOM alt gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. PKOS alt grupları arasında ise en düşük FSH seviyesi

HA+PKOM grubunda izlenmiştir. PKOS tanısında artmış LH seviyesi ve LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması yüksek duyarlılığa sahip iken tanı için şart değildir. Ayrıca bu bulgular PKOS patofizyolojisinde gonadotropinlerin primer rol oynamadığını, tekel androjen artışının ön planda olduğu teorisini desteklemektedir. E2 seviyeleri değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda; E2 seviyesi tüm PKOS subgruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olmakla birlikte, PKOS alt grupları arasında ise en yüksek E2 seviyesi HA+PKOM sub grubunda izlenmiştir. Bu sonuçlar bize tüm PKOS alt gruplarının östrojen yüksekliğine bağlı endometrial hiperplazi ve endometrial adenokanser gelişimi açısından risk taşıdığını, en yüksek riskin ise HA+PKOM alt grubunda olduğu göstermektedir,

SONUÇ VE ÖNERİLER

Metabolik bir sendrom olarak da kabul edilen ve üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan endokrin patoloji olan PKOS; DM, HT ve KVH gibi uzun dönem sağlık problemlerine sebep olabilir.

Çalışmamızda, PKOS'lu hastalarda metabolik ve hormonal parametrelerin araştırılması gerekliliğini ve ileride gelişebilecek insülin direnci, hiperandrojenizm ve hiperlipideminin erken tanısı ve farkındalığının sağlanmasını amaçladık.

Çalışmaya alınan olgular 2003 Rotterdam kriterlerine göre fenotipleri temsilen dört alt gruba ayrılmış olup; çalışma, 128 PKOS'lu hasta ve 64 sağlıklı kontrol grubu üzerinden yürütüldü. PKOS alt grupları metabolik ve hormonal parametreler açısından değerlendirildi:

1. Ortalama yaş ve boy dağılımı açısından PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6, $P > 0.05$). Kalça çevresi sadece HA+PKOM fenotipinde kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı. Vücut ağırlığı ve VKİ; OA+PKOM ve OA+HA+PKOM fenotiplerinde kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (Tablo 6, $P < 0.05$). WHR ise; HA+PKOM ve OA+HA+PKOM alt gruplarında kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde daha yüksekti ($P < 0.05$).

2. Gruplar hormonal parametreler açısından değerlendirildiğinde; PKOS'lu kadınlarda FSH, LH ve E2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($P < 0.05$, Tablo 6). Tek değişkenli varyans analizine göre ise; fenotipler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu sonuçlar bize tüm PKOS subgruplarının endometrial hiperplazi ve adenokanser gelişimi açısından risk altında olduğunu gösterebilir.

3. Gruplar biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında; HDL kolesterol seviyesi OA+HA sub grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük, TG seviyesi ise OA+HA, OA+PKOM ve OA+HA+PKOM sub gruplarında diğer gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$, Student's t test). Sonuç olarak kardiovasküler risk artışının LDL seviyesinden daha çok TG yüksekliği ve düşük HDL seviyeleri ile daha yakından ilişkili olduğu söylenebilir

4. Gruplar Metabolik sendrom prevalansı ve komponentleri açısından değerlendirildiğinde metabolik sendrom prevalansı OA+HA+PKOM sub grubunda diğer gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$, student's t test). Bel çevresi (>80 cm); OA+HA+PKOM sub grubunda kontrol grubundan sınırda farklı bulundu ($p=0.057$). OA+HA+PKOM sub grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek kan basıncı düzeyi saptandı ($p < 0.05$).

5. Gruplara ait çeşitli metabolik parametreler açısından karşılaştırma yapıldığında (Tablo 8); PKOS'lu kadınların açlık glukozu ve 75 g OGTT glukozu (OA+HA fenotipi hariç olmak üzere), kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksekti ($P < 0.05$, Tablo 8). Grupların açlık insülin seviyeleri arasında farklılık bulunmadı. HOMA OA+PKOM fenotipinde klasik formdan ve kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu ($P < 0.05$). Benzer şekilde, serum trigliserid seviyeleri HA+PKOM dışındaki bütün gruplarda kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek bulundu. Ayrıca, klasik formlu hastalardaki ortalama serum trigliseritleri OA+HA ve HA+PKOM fenotiplerindeki hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti ($P = 0.02$, Tablo 8). Sadece OA+HA'lı hastalarda HDL kolesterol seviyeleri HA+PKOM ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç olarak PKOS 'lu hastaların farklı metabolik ve hormonal problemleri bulunmaktadır. Bizim çalışma sonuçlarımızdan anlaşılacağı gibi; PKOS'un spesifik bir fenotipini belirleme çabaları birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya koydu. Hem ESHRE/ASRM Rotterdam çalıştayının hem de AE-PCOS'un ortak olarak ifade ettiğine göre, PKOS bir sendrom olarak kalmaktadır ve bu yüzden de hiçbir tanısal özellik klinik teşhis ve metabolik bozukluklara yatkınlığın öngörülmesi açısından tek başına yeterli değildir. Ancak, mevcut literatürün ve bu çalışmanın ışığında, klasik formdaki PKOS'ta daha fazla metabolik anormallik gözlemlendiği sonucuna varabiliriz. Son zamanlarda, PKOS'lu bütün obez kadınların MS açısından takip edilmesi önerilmiştir. Bu öneriye PKOS klasik formunu ekleyebiliriz. Gelecekte PKOS'un etiyopatogenezini ve patofizyolojisini tam olarak anlamak MS riski altındaki PKOS hastalarını belirlememize yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36
2. Carmina E, Lobo RA. PCOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 1999; 84(6): 1897-9
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
4. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, et al. Obesity-Related Lipid Profile and altered insulin secretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Adolescent Health* 2010 Oct.474-481.
5. IF Stein ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *Am. JA Obstet Gynecol*, 1935; 29: 181-191
6. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome. Towards a rational approach. *Blackwell Scientific* 1992;377-84.
7. Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA. Cohort size rather than follicle stimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83,423-26.
8. Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19- 25.
9. Carmina E, Chu MC, Longo RA, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-07.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
11. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107–11.
12. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38.
13. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35

14. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, et al. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:202-6.
15. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
16. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723:121-34.
17. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity adolescents and young adults. *Ann Hum Biol* 1985; 12: 275-86.
18. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350-5.
19. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-87.
20. Dunaif A, Graf M, Mandeli J. Characterization of groups of hyperandrogenic with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-507
21. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol endocrinol* 1987;1: 235
22. Anttila L, Karjala K, Penttinen RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-16
23. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
24. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
25. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.

26. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7:602-5.
27. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120.
28. Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-9.61
29. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.
30. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, et al. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropinreleasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-4.
31. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
32. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
33. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, et al. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
34. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, et al. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.
35. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993; 329: 1988–92. 51
36. Nestler HE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83–9.
37. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, et al. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355–9.
38. Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding profiles in plyctstic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 695–9.

39. San Roman GA, Magoffin DA. Insulin-like growth factor binding proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian disease: cellular source and levels in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1010–6.
40. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1–17.
41. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005 Apr;26(2):251-82.
42. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:649-56.
43. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-6.
44. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
45. Menke MN, Strauss JF 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Aug;19(4):355- 359.
46. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004; 115: 125–33.
47. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, et al. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 217–56.
48. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 203 16.54
49. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, et al. Searching for the polycystic ovarysyndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5: 1311–3.
50. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 1117.
51. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, et al. Polycystic Ovary Syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2006; 5:17–34.
52. Legro RS, Kuneslman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic

ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.

53. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–6.

54. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001; 1: 99–109

55. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:177-84.

56. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, et al. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72: 990–5.

57. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1191–6.

58. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 277–84.

59. Pirwani I, Sattar N, Packard CJ, et al. Lipoprotein subfraction changes in women with oligomenorrhea: relationship to metabolic, hormonal and anthropometric indices. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4 (suppl): 90A.

60. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302–12.

61. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1191–6.

62. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150–6.

63. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M, et al. Insulin, Leptin, IGF-1 and insulin dependent protein concentrations after insulin sensitising therapy in

obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 509–15.

64. Kandarakis DE, Baillargeon JP, Iourno MJ, et al. A modern medical quandry: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J ClinEndocrinol Metab* 2003; 88: 1927–32.

65. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003; 52: 908–15.

66. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–421.

67. Apter D, Butzow T, Yen SS, et al. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 119–25.

68. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810–2.

69. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581–6.

70. McGoldrick J.A. 1981. Stein-Leventhal Syndrome complicated by endometrial carcinoma: a case report. *P N G Med* 24: 195-197

71. Balen A.H. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod*, 2001;vol7no.6. 522-525

72. Murphy, Ghahary. Uterine insulin like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen induced uterine proliferation. *Endocr. Rev.*,1990; 11: 443-453.

73. Cross, Dexter. Growth factors in development, transformation and tumorigenesis. *Cell* 1991; 64: 271-280.

74. Coulam JB. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983;61.403

75. Ron L. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol.*1987;125,780-790
76. Chamlian D, Taylor L. Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet. Gynecol.*1970; 36: 659-666.
77. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, et al. Androgenestrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab*,1990;70:473.64
78. Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, et al. The ratio of waistto- hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Engl.J Med.* 1990;322:229.
79. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935.*New Engl. J Med.* 1992;327:1350.
80. Speroff L, Class RH, Kase NG. Anovulation and The Polycystic Ovary. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 2005;2:465-91.
81. Alp B. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri Ltd. Şti,2002.
82. O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspán JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS, Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1241.
83. Dunaif A, Xia J, Book C.B, et al.. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest.* 1995;96.801.
84. Dewailly D.Polycystic ovary syndrome.*J Gynecol Obstet*-2000;29(3):298-301.
85. Achard MC, Thiers MJ. Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolitique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Nat Med* 1921;86:51- 85.
86. Kahn CR, Flier JS, Bar RS. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976 ;294:739-45.
87. Barbieri RL. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: 10 years of progress. *J Reprod Med* 1994;39.327-36.

88. Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M. Molecular scanning of insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1979-83.
89. Zacur HA. Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism and insulin resistance. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(1):21-33.
90. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980 ;50:113-116.
91. Ovinsen P, Moller J, Ingerslev HJ. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1636-1640.65
92. Rosenbaum O, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993 ;264:197-202.
93. Waterworth OM, Bennett SJ, Ghargni N. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349:986-90.
94. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-33.
95. Singer F, Bhargava, G Poretsky L. Persistent insulin resistance after normalization of androgen levels in a woman with congenital adrenal hyperplasia. *J Reprod Med* 1989; 34:921-922.
96. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983;40:237-241.
97. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, et al. European group for the study of insulin resistance (EGIR). Insulin action and age. *Diabetes* 1996;45:947-53.
98. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SSC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone released by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981 ;108:1441-49.
99. Nestler JE, Jakubowicz OJ, Reamer P. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1314-20.

100. Pao CJ, Farmer PK, Begovic S. Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein I gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7:1561-68.
101. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, et al. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755-67.
102. Zhang B, Berger J, Hu E. Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor alpha. *Mol Endocrinol* 1996;10:1457-66.
103. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG. Lack of insulin resistance in fibroblasts from subjects with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998; 47:940-46.66
104. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5457-64.
105. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187: 1362-69.
106. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-84.
107. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.*1999;22:1462-70.
108. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8. *J Aust.*1998;169:537-540.
109. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003;7(2): 023-26.
110. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:144-47.
111. Norman J. The role of lifestyle modification in PCOS. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2002;13:251-257

112. Giziak DS, Wing R, Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil-Steril* 1994;61: 598-604
113. Shobokshi A. Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy. *J. Soc. Gynecol. Investig.*2003;10:99-104
114. Castello L. A systematic review of the reproductive system effects of Metformin in patients with PCOS. *Fertil and Steril* 2003;79;1-13
115. Vandermolen DT. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with PCOS who are resistant to cc. *Fertil –Steril* 2001;75:310-315
116. Glueck JC. Continuing Metformin throughout pregnancy in women with PCOS appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study . *Fertil Steril* 2001;75:46-52 67
117. Hamilton –Fairly D. Low dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Hum Reprod* 1991;6, 1095-1099
118. Nestler JE. Effects of Metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the PCOS. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880
119. Shepard MK. Relationship of the weight to successful induction of ovulation with cc. *Fertil Steril* 1979;32:641-645
120. Falsetti L. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in PCOS. *Hum Reprod.* 2001;16:36-42
121. Moghetti P. Comparison of Spirinolactone, Flutamide and Finasterid efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94
122. Ron C. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J. Epidemiol*,1987;125,780-790
123. Pasquali R. Effect of long term treatment with Metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-2774
124. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1: S37–42.

125. Kauffman RP, Baker VM, DiManiro P. Polycystic ovarian syndrome and insülin resistance in white and Mexican American women:a comparison of two distinct populations. *Am J. Obstet Gynecol.* 2002;187:1362-69
126. Gutt m, Davis CL, Spitzer SB. Validation of the insülin sensivity index (ISI(0.120)) comparison with other measues. *Diabetes Res. Clin Pract,* 2000; 47:177-84
126. Hatun çocukluk çağında obezite ve insülin resistansı. *Turkish Journal of Endokrinology and Metabolism* 2003; 7(2); 023-26
127. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Repeatablitiy charesteristics of simple indices of insülin resistance; implication for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5457-64
128. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
129. Alberti KGMM, Zimmet P. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine.* 2006;23:469-80.
130. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-7.
131. Glueck CJ, Papanna R,Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15.
132. Yıldız BO, Bozdağ G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012;27;3067-73
133. Shroff R, Syrop CH, Davis W, et al. Risk of metabolic complications in the new PCOS phynotypes based on the Rottedam criteria. *Fertil Steril* 2007; 88: 1389–95.
134. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and matabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4842–8.

135. Çalışkan E, Kılıç T, Bodur H, Zeteoğlu Ş. The Frequency of Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovaries at Reproductive Age end of Comparison of Different Diagnostik Criteria for Metabolic Syndrome. *J Turkish-German Gynecol Assoc*,2007,8:402-407
136. Dokras A, Bochner M,Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-7
137. Gluleck CJ, Papan R, Wang P, et al .Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15
138. Panidis D, Tziomalas K, Misichronis G, et al. İnsulin resistance and endocrine charecteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective studey. *Hum Reprod* 2012;27:541-9
139. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Bart JH. Plasma homocystein in PCOS. Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol* 2004; 60: 560–7.
140. Hsu MI, Liou TH, Chou SY et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertil Steril.* 2007; 88: 727–9.
141. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women.*Hum Reprod* 2008;23:1924–31.
142. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, et al. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma *Hum Reprod* 2006; 21: 3108–15.
143. Carmina E, Chu MC, Lobo RA, et al. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2545-9.
144. Barber TM, Wass JAH, McCarthy MI, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:513-7.
145. Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod* 2009;24:2286-92.

146. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, et al. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1020-6.
147. Melo AS, Vieira CS, Maltoni Romano LG, et al . The frequency of metabolic syndrome is higher among PCOS Brazilian women with menstrual irregularity plus hyperandrogenism. *Reprod Sci* 2011;18:1230-6.
148. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3922-7.
149. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* 2010;94:2197-201.
150. Barber TM, Wass JAH, McCarthy MI, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66:513-7.
151. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007;67:735-42.
152. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2571–9.
153. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgaria population. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 604–9.
154. Gluszak O, Stopinska-Gluszak U, Dunaif A, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:569862.

KISALTMALAR

PCOS	: Polikistik Over Sendromu
OA	: Oligomenore-anovulasyon
HA	: Hiperandrojenemi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NIH	: National Institutes of Health
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
ASR	: Androgen Excess Study
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
ADA	: American Diyabet Enstitüsü
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
BMI	: Beden kitle indexi
mFGS	: Modifiye Ferrimen Gallwey Skorlaması
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
NKAH	: Non Klasik Adrenal Hiperplazi
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
LH	: Lüteinizan Hormon
E2	: Estradiol
PRL	: Prolaktin
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
P	: Progesteron
T	: Testosteron
17-OH P	: 17-Hidroksi Progesteron
AS	: Androstenodion
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat

SHBG : Sex Hormon Bağlayıcı Globulin
K : Kolesterol
TG : Trigliserid
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>		<u>Sayfa no</u>
Tablo 1	: PKOS Tanı Kriterleri	14
Tablo 2	: PKOS belirti ve bulgularının görülme sıklığı	15
Tablo 3	: PKOS ile Ayırıcı Tanıya giren Hastalıklar	17
Tablo 4	: WHO obezite sınıflandırması	27
Tablo 5	: PKOS'da tedavi seçenekleri	35
Tablo 6	: PKOS'lu kadınların temel karakteristik özellikleri	40
Tablo 7	: Gruplararası metabolik sendrom prevalansı ve komponentlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 8	: Grupların matabolik parametrelerinin karşılaştırılması...	43

KISALTMALAR

PCOS	: Polikistik Over Sendromu
OA	: Oligomenore-anovulasyon
HA	: Hiperandrojenemi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
NIH	: National Institutes of Health
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
ASR	: Androgen Excess Study
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
ADA	: American Diyabet Enstitüsü
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
BMI	: Beden kitle indexi
mFGS	: Modifiye Ferrimen Gallwey Skorlaması
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
NKAH	: Non Klasik Adrenal Hiperplazi
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
ACTH	: Adrenokortikotrop Hormon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
LH	: Lüteinizan Hormon
E2	: Estradiol
PRL	: Prolaktin
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
P	: Progesteron
T	: Testosteron
17-OH P	: 17-Hidroksi Progesteron
AS	: Androstenodion

DHEAS : Dehidroepiandrosteron Sülfat
SHBG : Sex Hormon Bağlayıcı Globulin
K : Kolesterol
TG : Trigliserid
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>		<u>Sayfa no</u>
Tablo 1	: PKOS Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 2	: PKOS belirti ve bulgularının görülme sıklığı.....	15
Tablo 3	: PKOS ile Ayırıcı Tanıya giren Hastalıklar.....	17
Tablo 4	: WHO obezite sınıflandırması.....	27
Tablo 5	: PKOS'da tedavi seçenekleri.....	35
Tablo 6	: PKOS'lu kadınların temel karakteristik özellikleri.....	40
Tablo 7	: Gruplararası metabolik sendrom prevalansı ve komponentlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 8	: Grupların matabolik parametrelerinin karşılaştırılması...	43

Ek-1:

GRUP : AH AP HP AHP

PCOS FORMU

... / ... /

ADI-SOYADI :
KAN GRUBU :

SOSYAL DURUM :
YAŞ - D.YERİ :

ADRES :
TELEFON :

SAT : / /
MENARŞ :

ADET DÜZENİ : / /
DÜZENSİZLİK YAŞI :

G : P : A₁ : A_S : E : Ç : Y :

HİKAYE	AÇIKLAMA
Amenore	
Oligomenore	
Anormal vajinal kanama	
İnfertilite	
Medikasyon (OKS, Metformin ve diğer)	
Rapid onset	
Obstetrik öykü (Her gebelik için gebe kalma yöntemi, obstetrik ve neonatal komplikasyonları belirtiniz)	

ÖZGEÇMİŞ	AYRINTILAR	SOYGEÇMİŞ	AYRINTILAR
Diyabet		Diyabet	
Hipertansiyon		Hipertansiyon	
Kalp hastalığı		Kalp hastalığı	
Böbrek hastalığı		Böbrek hastalığı	
Nörolojik hastalık		Nörolojik hastalık	
Psikiyatrik		Psikiyatrik	
Karaciğer hast.		Karaciğer hast.	
Tiroid bozukluğu		Tiroid bozukluğu	
Dislipidemi		Dislipidemi	
Alışkanlıklar		Kellik/Hirşutizm	
Kadın hastalığı		Kadın hastalığı	
Alerji		Alerji	
Diğer		Diğer	

GENEL MUAYENE	AYRINTILAR	GENEL MUAYENE	AYRINTILAR
Kan basıncı		Akne	
Boy		Tiroid bulgusu	
Ağırlık		Seste kalınlaşma	
BMI		Galaktore	
Bel/Kalça		Stria	
Obesite (santral / periferik)		Akantozis nigrikans	
Temporal balding		Abdominopelvik kitle	
Saç dökülmesi		Klitoromegali	
Moon face		Jinekolojik muayene	
		Diğer	

FERRİMEN – GALLWEY HİRŞUTİZM SINIFLANDIRMASI

YER	1	2	3	4
Üst dudak	Seyrek, dış kenarda	Üst dudağın yarısından azına uzanan küçük bir bıyık	Yarıya kadar veya dış kenara kadar uzanan bıyık	Üst dudağın çoğunu kaplayan bıyık
Favori	Seyrek	Seyrek ancak yoğun alanlar var	Hafif ama tümünü kaplamış	Ağır ve tümünü kaplamış
Çene	Seyrek	Seyrek ancak yoğun alanlar var	Hafif ama tümünü kaplamış	Ağır ve tümünü kaplamış
Boyun	Seyrek	Seyrek ancak yoğun alanlar var	Hafif ama tümünü kaplamış	Ağır ve tümünü kaplamış
Üst sırt	Seyrek	Seyrek ancak yoğun alanlar var	Hafif ama tümünü kaplamış	Ağır ve tümünü kaplamış
Alt sırt	Orta hatta	1/2 – 3/4 laterale uzanım	3/4'ini kaplamış	Tamamen kaplı
Üst kol	1/4'ünden az	1/4'den fazla	Hafif ama tümünü kaplamış	Ağır ve tümünü kaplamış
Uyluk	1/4'ünden az	1/4'den fazla	Hafif ama tümünü kaplamış	Ağır ve tümünü kaplamış
Göğüs	Orta hatta / periareolar	Orta hatta / periareolar	3/4'ünü kaplamış	Tamamen kaplı
Üst abdomen	Orta hatta, seyrek	Orta hatta, orta derecede	1/2'sini kaplamış	Tamamen kaplı
Alt abdomen	Orta hatta, seyrek	Orta hatta ince bir band	Pubik kıl genişliğinin yarı uzunluğundan kısa bir band	Pubik kıl genişliğinin yarı uzunluğundan uzun bir band
Tarih				
Skor				
Açıklama				

OVERLERİN SONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

	SAĞ	SOL
Over hacmi (> 10 cm ³)		
Over yüzey alanı (0.8 x uzunluk x genişlik)		
Folikül sayısı (2-9 mm >12 adet)		
Longitudinal		
Horizontal		
Anteroposterior		
Total		
Dominant folikül gelişmişse tarama bir sonraki sıklusa ertelenmelidir. Normal adet gören kadınlarda adet 2-5.ci günleri arasında, oligo-amenoreik hastalarda ise progesteron çekilme kanamasının 3-5.ci günlerinde ölçüm yapılmalıdır.		

LABORATUAR DEĞERLENDİRME

					YORUM
FSH					
LH					
E2					
PRG					
TSH					
PROLAKTİN					
DHEA-S					
SHBG					
TOTAL TESTOSTERON					
ANDROSTENEDİON					
17-OH PROGESTERON					
AKŞ					
OGTT 1 KŞ					
OGTT 2 KŞ					
OGTT 3 KŞ					
BAZAL İNSÜLİN					
OGTT 1 İNSÜLİN					
OGTT 2 İNSÜLİN					
OGTT 3 İNSÜLİN					
TRİGLİSERİD					
KOLESTEROL					
HDL					
LDL					
LİPOPROTEİN A					