

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA DROSPİRENON-  
ETİNİL ESTRADİOL VE DROSPİRENON-ETİNİL  
ESTRADİOL+METFORMİN'İN OVER ULTRASONOGRAFİK  
BELİRTEÇLERİ, VÜCUT YAĞ KÜTLESİ, SERUM LEPTİN VE GHRELİN  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr.Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
Bilim Uzmanlığı

2009

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA DROSPİRENON-  
ETİNİL ESTRADİOL VE DROSPİRENON-ETİNİL  
ESTRADİOL+METFORMİN'İN OVER ULTRASONOGRAFİK  
BELİRTEÇLERİ, VÜCUT YAĞ KÜTLESİ, SERUM LEPTİN VE GHRELİN  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr.Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
Bilim Uzmanlığı

Doç.Dr.Birol VURAL  
Tez Danışmanı

Prof.Dr.İzzet YÜCESOY  
Anabilim Dalı Başkanı

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU  
PROJE NO:2007/36, ÖN ONAY: 6/14  
SON ONAY VE KARAR NO: 13/01/2009-2/14

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin yapımında bana değerli katkılarda bulunan tez danışmanım Doç.Dr. Birol VURAL başta olmak üzere, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. İzzet YÜCESOY ve değerli öğretim üyeleri Prof.Dr. Semih ÖZEREN, Prof.Dr. Aydın ÇORAKÇI, Doç.Dr. Gülseren YÜCESOY, Yard.Doç.Dr.Sebiha ÖZDEMİR ÖZKAN, Yard.Doç.Dr.Eray ÇALIŞKAN 'a teşekkürlerimi sunarım. Aynı zamanda tezimin gerçekleşmesinde büyük katkıları olan Nükleer Tıp AD'nda görevli Doç.Dr.Fatma ŞEN BERK, Yard. Doç.Dr. Serkan İŞGÖREN, Teknisyen Serkan ÇELİK, Biyokimya AD'nda görevli Doç.Dr.Mustafa ÇEKMEN, Doç.Dr.Hale MARAL, ELISA laboratuvar teknikeri Mehmet PAMUK'a ayrıca teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her türlü desteklerini benden esirgemeyen eşim, babam, annem, abim, ablam'a sonsuz teşekkürler.

Ayrıca, ilkokuldan üniversiteye kadarki eğitim sürecinde beni yetiştiren çok sayıda değerli öğretmenime teşekkür borcum büyüktür.

Dr.Ahmet Yiğit Çakıroğlu

OCAK-2009

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ .....	3
İÇİNDEKİLER .....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	5
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	6
TABLO DİZİNİ .....	7
1- AMAÇ VE KAPSAM .....	9
2- GENEL BİLGİ .....	10
2-1 GİRİŞ .....	10
2-2 TANIM .....	10
2-3 EPİDEMİYOLOJİ .....	11
2-4 ETİYOLOJİ .....	12
2-5 TANI .....	14
2-6 KLİNİK .....	15
2-7 AYIRICI TANI .....	20
2-8 TANIDA YAPILMASI GEREKENLER .....	24
2-9 POLİKİSTİK OVER SENDROMU- LEPTİN .....	33
2-10 POLİKİSTİK OVER SENDROMU- GHRELİN .....	36
2-11 POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR .....	39
2-12 TEDAVİ .....	44
3- GEREÇ VE YÖNTEM .....	53
3-1 VAKA SEÇİMİ .....	53
3-2 ÇALIŞMA PROTOKOLU .....	53
3.3 KLİNİK DEĞERLENDİRME .....	55
3-4 LABORATUVAR İNCELEME .....	55
3-5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	59
4- BULGULAR .....	60
5- TARTIŞMA .....	81
6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	93
7- ÖZET .....	95
8- ABSTRACT .....	96
9- KAYNAKLAR .....	97
10- EKLER .....	117
10-1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU TAKİP-DEĞERLENDİRME FORMU .....	117

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

- PKOS-** Polikistik Over Sendromu  
**NIH-** Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü  
**ESHRE-** Avrupa İnsan Üreme ve Embryoloji Derneği  
**ASRM-** Amerikan Üreme Sağlığı Derneği  
**ILGF-I-** -İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I  
**DM-** Diabetes Mellitus  
**KAH-** Konjenital Adrenal Hiperplazi  
**3-beta-HSD-** 3-Beta-Hidroksi Steroid Dehidrogenaz  
**11-beta-OH-** 11-Beta-Hidroksilaz  
**LH-** Luteinizan Hormon  
**FSH-** Folikül Stimülan Hormon  
**SHBG-** Seks Hormon Bağlayıcı Globulin  
**T-** Total testosteron  
**SAİ-** Serbest androjen indeksi  
**DHEAS-** Dehidroepiandrostenedion Sülfat  
**DHEA-** Dehidroepiandrostenedion  
**VKİ -** Vücut Kitle İndeksi  
**VYD-** Vücut Yağ Dağılımı  
**TSH-** Tiroid Stimule Edici Hormon  
**T4-** Troksin  
**T3-** Triiodotronin  
**OGTT-** Oral Glukoz Tolerans Testi  
**HbA1C-** Hemogloblin A1C  
**HDL-** Yüksek Dansiteli Lipoprotein  
**LDL-** Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**VLDL-** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**2-D USG-** İki boyutlu ultrasonografi  
**3-D USG-** Üç boyutlu ultrasonografi  
**MRI-** Magnetik Rezonans Görüntüleme  
**MFO-** Multifoliküler over  
**Ör-** Örneğin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2-1</b> Ghrelin yapı ve amino asid dizilimi .....	37
<b>Şekil 3.1</b> Çalışma Protokolu.....	54
<b>Şekil 3.2</b> Modifiye Ferriman- Galleway skorlama sistemi .....	55
<b>Şekil 3.3</b> Ultrasonografik olarak over stromal alan ölçümü .....	58
<b>Şekil 3.4</b> Ultrasonografik olarak over kan akımı rezistans indeks (RI) ölçümü ..	58
<b>Şekil 4.1</b> Tedavi öncesi serum leptin düzeylerinin vücut kütle indekslerine göre grafikselsel olarak gösterilmesi (p<0.001) .....	62
<b>Şekil 4.2</b> Tedavi öncesi serum ghrelin düzeylerinin vücut kütle indekslerine göre grafikselsel olarak gösterilmesi (p=0.005) .....	63
<b>Şekil 4.3</b> Tedavi öncesi serum ghrelin ve leptin düzeyleri arasındaki ters bağıntıyı gösteren grafik .....	64
<b>Şekil 4.4</b> Tedavi sonrası serum ghrelin ve leptin düzeyleri arasındaki ters bağıntıyı gösteren grafik .....	64

## TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 4.1-</b> Hastalara ait sosyodemografik veriler ve hiperandrojenizme ait klinik bulgular .....	60
<b>Tablo 4.2-</b> Hastalara ait bazal hormonal ve biyokimyasal parametrelerin aşırı kilolu ve normal kilolu gruplar arasında karşılaştırılması .....	61
<b>Tablo 4.3-</b> Tedavi öncesi serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve hiperandrojenizme ait klinik bulgular arasında bağıntı katsayıları (r) ..	65
<b>Tablo 4.4-</b> Tedavi öncesi serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile hiperandrojenizm ve glukoz intoleransına ait laboratuvar bulguları arasında bağıntı katsayıları (r) .....	66
<b>Tablo 4.5-</b> Tedavi öncesi serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile DEXA vücut yağ kütle miktarı arasında bağıntı katsayıları (r) .....	67
<b>Tablo 4.6-</b> Tedavi öncesi tüm hastalara ait serum leptin ve ghrelin düzeylerinin her iki over stromal alan-ekojenite ve abdominal vücut yağ kütlesi ile arasında bağıntı katsayıları (r).....	68
<b>Tablo 4.7-</b> Tedavi öncesi bazal ultrasonografik parametrelerin aşırı kilolu ve normal kilolu gruplar arasında karşılaştırılması.....	69
<b>Tablo 4.8-</b> Serum leptin, ghrelin, hormonal ve biyokimyasal parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.....	70
<b>Tablo 4.9-</b> Sağ overe ait USG parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.....	72
<b>Tablo 4.10-</b> Sol overe ait USG parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.....	74
<b>Tablo 4.11-</b> Vücut kütle indeksi, bel-kalça oranı, Ferriman-Galleway skoru ve vücut yağ dağılımının tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.....	75
<b>Tablo 4.12-</b> Over stromal alan ve ekojenite ile tedavi öncesi ve sonrası abdominal ve toplam vücut yağ kütleleri arasında bağıntı katsayıları (r).....	77
<b>Tablo 4.13-</b> Over stromal alan ve ekojenite ile tedavi öncesi ve sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).....	78
<b>Tablo 4.14-</b> Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).....	79
<b>Tablo 4.15-</b> Vücut yağ dağılımı ile tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve	

AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r) .....	79
<b>Tablo 4.16-</b> Vücut yağ dağılımı ile tedavi öncesi ve sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).....	80



## 1- AMAÇ VE KAPSAM

Bugüne kadar PKOS fizyopatolojisinde rol alabilecek leptin ve ghrelin düzeyleri incelenmiş ancak oral kontraseptif-oral antidiabetik uygulanması ile bu hormonların düzeylerindeki etkileşimler ve klinik sonuçlar henüz araştırılmamıştır. Bu tezde, polikistik over sendromlu hastalarda Drospirenon-Etinil estradiol ve Drospirenon-Etinil estradiol + Metformin'in over ultrasonografik belirteçleri, vücut yağ kütlesi, serum leptin ve ghrelin düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu tez çalışması 1 Temmuz 2007 ve 1 Eylül 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuru sonucunda polikistik over sendromu tanısı konulan, yaşları 17-37 arasında değişen 42 olgu üzerinde ve randomize-prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışmasında, hastalar randomize olarak 2 gruba (Grup I (n=22): Oral kontraseptif=Drospirenon-Etinil Estradiol=DDEE); Grup II (n=20): Oral Kontraseptif=DDEE + Metformin (Oral antidiabetik) birlikte kullanılmış) ayrılarak 6 aylık tedavi uygulanmıştır. Bu arada her iki gruptan 3'er hasta çalışma dışı kalmıştır. Bu 2 grupta kendi arasında 2 gruba ayrılmıştır ( Grup I (n=19), Vücut Kütle İndeksi (VKİ)  $\geq 25$  kg/ m<sup>2</sup> (n=10) ve Vücut Kütle İndeksi  $\leq 25$  kg/ m<sup>2</sup> (n=9); Grup II (n=17), Vücut Kütle İndeksi  $\geq 25$  kg/ m<sup>2</sup> (n=9) ve Vücut Kütle İndeksi  $\leq 25$  kg/ m<sup>2</sup> (n=8)). Bu hastaların tümüne tedavi öncesi ve 6 aylık tedaviden sonra fizik muayene, leptin-ghrelin-biyokimyasal-hormonal inceleme, ultrasonografik inceleme ve vücut yağ kütlesi miktarı değerlendirmeleri yapılmıştır.

## 2- GENEL BİLGİ

### 2.1 GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), açıklanamayan hiperandrojenik kronik anovulasyon olarak tanımlanmakla birlikte üreme çağındaki kadınlar arasında en sık endokrinopati olarak kabul edilmektedir (1). Etiyoloji hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur ve tedavi sıklıkla semptomaya yönelik ve ampirik olmaktadır. PKOS tanısı artmış infertilite riski, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, endometrial neoplazi ve olası kardiovasküler hastalık açısından önem taşımaktadır. Hirsutizm, akne, menstruel düzensizlik ve obezite şikayetleri ile başvuran tüm hastalarda PKOS akla getirilmelidir.

### 2.2 TANIM

Polikistik over sendromu klasik olarak Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmış olup amenore ile birlikte polikistik overler ve değişen derecede hirsutizm ve obezite birlikteliği şeklinde tanımlanmıştır (2). Günümüzde PKOS'un aslında hastalıklar spektrumu olduğu ve aşağıdaki durumlarla karakterize olduğu bilinmektedir:

- Menstruel düzensizlik (ör: oligo- amenore, düzensiz adet kanaması)
- Hiperandrojenizm (ör: hirsutizm, akne ve/veya alopesi)
- Polikistik overler
- Santral obezite

Polikistik over sendromunun aslında bir hastalık olmadığı ve gerçekte bir sendrom olduğu akılda tutulmalı ve farklı etyopatolojik faktörler neticesinde ortaya çıkan farklı klinik durumlar olabileceği unutulmamalıdır.

Klinik heterojenite nedeniyle ve birçok PKOS vakasında tüm bulguların aynı anda mevcut olmaması nedeniyle PKOS tanısı bazen güç olabilmektedir. Bu nedenle PKOS bazı durumlarda şu şekilde de tanımlanmaktadır:

- Klasik PKOS: Adet düzensizliği, hiperandrojenizm, polikistik over sendromu
- Klasik-olmayan PKOS: Anovulasyon ya da over disfonksiyonuna ait ultrasonografik bulgular olmaksızın hiperandrojenizm
- Atipik PKOS: Anovulasyon ya da over disfonksiyonuna ait ultrasonografik bulgular olmaksızın hiperandrojenizm olması, ancak hiperandrojenizmin over ya da adrenal disfonksiyonuna ait laboratuvar bulgularıyla birlikte olması.

### 2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Polikistik over sendromu, en sık endokrin/ metabolik bozukluklar arasında tanımlanmaktadır. Tüm kadınların yaklaşık %6.5 ile %8'ni etkilemektedir (3). Prevalansı aslında tanı için hangi kriterlerin kullanıldığına göre değişmektedir. Örnek olarak, Dünya Sağlık Örgütü klas II oligo-ovulasyon (östrojenik normogonadotropik disfonksiyon) grubuna giren 827 kadından oluşan bir çalışmada Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 kriterleri kullanıldığında 456 (%55) hasta PKOS tanısı alırken, Rotterdam 2003 kriterleri kullanıldığında 754 (%91) hastanın PKOS tanısı aldığı saptanmıştır (4).

Polikistik over sendromu ile ilgili prevalans çalışmaları sıklıkla NIH 1990 kriterleri kullanılarak yapılmıştır. Ülkemizde PKOS prevalans çalışması henüz yapılmamıştır. Aşağıdaki toplumlarda benzer oranda, %6 ile %8 oranında prevalans bildirilmiştir:

- Birleşik Devletlerde Güneydoğu Bölgesi'nde seçilmemiş bir grup olarak iş başvurusunda bulunan beyaz ve zenci kadınların muayenesi sonucunda,
- Yunanistan'da, Lesbos Adası'nda, rutin muayene için başvuran kadınlarda,

- İspanya’da, Madrid’de, gönüllü kan bağışı yapan kadınlarda,
- İngiltere’de, Oxford’da, üniversite öğrencileri ve sağlık kuruluşlarına başvuran bayan hastalarda.

Birtakım durumlar ise artmış PKOS prevalansı ile karakterizedir (Yüksek Riskli Grup):

- Oligo-ovulatuvar infertilite tanılı kadınlar
- Obesite ve/veya insülin direnci
- Tip I Diabetes Mellitus, Tip II Diabetes Mellitus ya da Gestasyonel Diabetes Mellitus
- Prematür adrenarş öyküsü olması
- PKOS tanılı hastaların birinci derece akrabaları

## 2.4 ETİYOLOJİ

Polikistik over sendromu nedeni net olarak bilinmemektedir, ancak kanıtlar göstermektedir ki PKOS puberte başlangıcında ilk olarak kendisini gösteren kompleks genetik bozukluklar neticesinde oluşmaktadır. Kalıtsal olan ve kalıtsal olmayan faktörler PKOS’un fenotipik ekspresyonuna katkıda bulunur. Bugün kabul edilen hipoteze göre PKOS’un, bir ya da daha fazla sayıda konjenital ya da çevresel faktörün intrensek genetik ovaryen faktörler ile etkileşerek steroid sentezinde bozukluğa yol açması neticesinde oluştuğu düşünülmektedir.

Normal görünümlü hastalarda polikistik overler subklinik taşıyıcı özellik gösterebilir. PKOS’lu hastaların asemptomatik annelerinden polikistik overleri otozomal dominant geçişle aldıkları gözlenmektedir (5,6). İntrensek genetik bozuklukla birlikte kabul edilen diğer bir faktör de etkilenmiş kız çocuğunda PKOS’un klinik fenotipine (anovulasyon ve/veya hiperandrojenemi) neden olur.

Polikistik over sendromlu hastaların kız kardeşlerinin yaklaşık yarısında artmış plazma total testosteron seviyeleri saptanmıştır (7). Buna karşılık, fazla

androjen düzeylerine sahip bu kızkardeşlerden sadece yarısında adet düzensizliği mevcutken, diğer yarısı asemptomatik seyretmiştir. Bu bulgular, fazla androjen düzeylerine sahip asemptomatik hastaların presipite edici başka bir faktör(ler) varlığında sadece semptomatik olabildiklerini düşündürmektedir.

Polikistik over sendromuna yol açtığı düşünülen intrinsek ovaryen faktörlere ait altta yatan spesifik genlerin belirlenmesine yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. Hipotalamo-hipofiz-over aksını düzenleyen ve insulin direncinden sorumlu olabilecek genler vaka- kontrol çalışmaların temelini oluşturmuştur (8). Bu çalışmalarda steroid enzim polimorfizmi, seks hormon bağlayıcı globulin, insulin reseptörleri ve sitokrom p450 subuniteleri (steroid sentez regülasyon bölgeleri) gibi PKOS ile ilişkili olabilecek çok sayıda gen bölgesi bildirilmiştir. PKOS'un patogenezinde rol alan gen ürünlerinin belirlenmesinde daha fazla sayıda bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tip II DM ve PKOS arasındaki ilişki araştırmaların diğer odağını oluşturmuştur. İskelet kası insulinin etkilerine dirençli iken diğer dokular (hipotalamus, adrenal, over) insulinin etkilerine duyarlıdır. Kompensatuvar hiperinsulinemi SHBG düzeylerinde azalmaya yol açabilir ve bu şekilde adrenal bez ve overlerde androjen üretimi için bir uyarıcı oluşturabilir. İnsulinin ayrıca hipotalamusta, iştah ve gonadotropin salgılanması gibi direkt etkisi olabilir. PKOS tanılı hastaların insulin sekresyonu, insulin sensitivitesi ve glukoz intoleransı açısından daha yüksek prevalansa sahip oldukları gözlenmiştir. Ek olarak, bir araştırmada PKOS'lu hastaların yaklaşık yarısının ailesinde DM öyküsü saptanmıştır (9). Bu durumun aksine, tip II DM'lu premenapozal kadınlarda polikistik over ve PKOS prevalansı oldukça yüksektir (10). Anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overlere sahip kadınların aile bireylerinden kadınlarda hiperinsulinemi, erkeklerde ise prematür kellik insidansı yüksek olarak saptanmıştır (11,12)

Antiepileptik bir ilaç olan valproik asid over sitokrom p450c17 subunitelerini ve diğer steroid sentez enzimlerinin transkripsiyonunu arttırarak PKOS'nu indükler (13).

Diğer olası presipite edici faktörler arasında prematür adrenarş, konjenital adrenal hiperplazi açısından heterozigosite ve intrauterin gelişme kısıtlılığı sayılabilir. Prenatal androjenizasyon dışı fetusu programlayarak LH fazlalığı, over ve adrenal hiperandrojenizm, amenore ve pubertede insulin direnci gelişmesine yol açabilir.

## **2.5 TANI**

PKOS üzerinde çalışan otörler ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm, polikistik overler ve birtakım diğer bozuklukların ekarte edilmesi neticesinde polikistik over sendromu tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır.

### **Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konsensus kriterleri:**

Polikistik over sendromu ile ilişkili ilk uluslararası kongre 1990 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından Bethesda, Maryland'de, Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleştirilmiştir. Bu toplantıda PKOS tanı kriterleri ortaya konulmuştur:

- Oligo- anovulasyon ile ilişkili menstruel düzensizlik
- Klinik (hirsutizm, akne ya da erkek tip saç dökülmesi) ve/veya biyokimyasal (yüksek serum androjen konsantrasyonları) hiperandrojenizm
- Konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi gibi hiperandrojenizm ve menstruel düzensizliğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi

### **Rotterdam Kriterleri:**

1990'lı yıllardan 2000'li yıllara gelindiğinde, Avrupa İnsan Üreme ve Embryoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (ASRM) grupları

biraraya gelerek 2003 yılında Rotterdam kriterlerini ortaya koymuşlardır. Tekrar gözden geçirilen kriterlerden tanı için üç tanesinden en az iki tanesi gereklidir:

- Oligo ve/veya anovulasyon
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- Polikistik overler (ultrasonografi eşliğinde)

Ek olarak diğer etyolojik faktörlerin (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing Sendromu ... gibi) ekarte edilmesi gerekir.

Polikistik over sendromu ultrasonografi kriterleri ilk olarak 1986 yılında tanımlanmış ve o zamandan itibaren oldukça değişikliğe uğramıştır. Rotterdam kriterlerine göre her bir overde, boyutları 2 ile 9 mm arasında değişen en az 12 ya da daha fazla folikülün varlığı ve/veya artmış over hacmi ( $\geq 10$  ml;  $0.5 \times \text{boy} \times \text{en} \times \text{X}$  kalınlık formülü ile hesaplanabilir) ultrasonografik olarak polikistik over tanısı için gereklidir.

Gerek NIH, gerek Rotterdam kriterleri PKOS'lu hastalarda karşılaşılabilecek tüm spektrumu kapsamamaktadır. Örneğin, klinik olarak over disfonksiyonu düşünülmeyen ancak santral obesiteli hiperandrojenik bir hasta bu kriterlere uymamaktadır. Aynı şekilde PKOS tanısı olmayan kız çocuklarında menarş sonrası ilk iki yıl içerisinde anovulasyon menstruel siklusların yaklaşık yarısında ortaya çıkabilmektedir. Benzer olarak, normal erişkinlerde karşılaşılabilen multifoliküler over görüntüsü PKOS'lu erişkin bir hastanın polikistik overleri ile karıştırılabilir. Bu sebeplerden dolayı günümüzde tanı kriterleri üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir.

## **2.6 KLİNİK**

Polikistik over sendromu birçok etyopatogenetik faktör sonucunda ortaya çıkabilen ve farklı klinik prezentasyon şekilleri olabilen bir sendromdur. PKOS'da

temel özellikler oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizmdir. PKOS'lu hastalarda aynı zamanda hipotalamik-hipofizer anormallikler, pelvik ultrasonografide polikistik overler, oligoanovulasyon nedeniyle infertilite, obesite ve insulin direnci da saptanabilir.

### **Menstruel düzensizlik**

Menstruel düzensizlik tipik olarak peripubertal dönemde başlar. Etkilenmiş kadınlarda normal ya da hafifce gecikmiş menarş ve ardından düzensiz sikluslar gözlenebilir. Diğer bazı kadınlar başlangıçta düzenli adet görürler, ancak daha sonrasında kilo artışıyla birlikte adet düzensizliği ortaya çıkar. Her ne kadar mekanizma net olarak belli değilse de hastaların büyük kısmında az miktarda kilo verilmesi sonrası adetler düzenli hale gelebilir.

Menstruel düzen oligomenore (yılda altıdan daha az sayıda adet görme) ya da amenore (ard arda üç ay süre ile adet görmeme) ile karakterize olabilir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %30'nda adetler düzenli, %50'nde oligomenore ve %20'nde amenore saptanabilir (14). Oligomenoreli kadınların %85-90'nda, amenoreli kadınların %30-40'nda PKOS'u saptanabilir (15). Adet düzensizliğinin yanısıra sikluslar sıklıkla ya da her zaman anovulatuvar özelliktedir ve bu şekilde aşırı kanama ve endometrial hiperplazi açısından artmış riske sahiptirler.

Amenorenin nedeni kronik anovulasyon ve progesteronun olmaması nedeniyle progesteron çekilme kanamasının olmamasıdır. Oligomenore ve aşırı kanamaların nedeni ise anovulasyona sekonder kronik östrojen maruziyeti ve progesteron olmamasıdır. Östrojen etkisiyle sürekli proliferen olan ancak progesteron eksikliği nedeniyle stromal destekten yoksun endometrium kanamaya oldukça meğillidir ve fragilitesi artmıştır.



## Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, PKOS'un ikinci karakteristik bulgusudur. PKOS'lu birçok kadında hiperandrojenizme ait hem klinik hem de biyokimyasal bulgular mevcuttur, ancak tanı için birinin varlığı yeterlidir.

Hiperandrojenizm klinik olarak hirsutizm, akne vulgaris, sebore, hiperhidrozis, hidradenitis süpurativa ve erkek tipte saç dökülmesi ile tanımlanabilir. Nadiren kas kütlelerinde artış, seste kalınlaşma, kliteromegali gibi bulgular ile karşılaşılabılır, ancak bu durumda over ya da adrenal beze ait bir neoplazm gibi virilizasyonun diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Hirsutizm, aşırı miktarda terminal (kalın, pigmente) kıl folikülünün erkek tipte dağılımı olarak tanımlanır ve sıklıkla üst dudak, çene, areola etrafı (periareolar), midsternum ve alt abdomende linea alba boyunca yerleşim gösterir. Dermal papillada kıl folikülünün boyutunu ve üretilen saç miktarını doğrudan etkileyen androjen reseptörleri mevcuttur.

Hiperandrojenik kadınların yaklaşık 2/3'ünde hirsutizm ve varyantları ortaya çıkar. Hiperandrojenik kadınların yaklaşık 1/3'ünde hirsutizme rastlanmaması pilosebace ünitelerinin androjenlere düşük duyarlılıkta olması nedeniyledir. Bunun yanısıra hirsutizm konusunda belirgin etnik farklılıklar söz konusudur; örneğin Asya'lı kadınlarda daha az oranda hirsutizm ile karşılaşılr (16).

Hirsutizm vakalarının tamamı hiperandrojenizm nedeniyle oluşmaz. Hafif hirsut kadınların yaklaşık yarısı ve orta derecede hirsut kadınların 1/6'nda androjen fazlalığı yoktur ve bu durum idiopatik hirsutizm olarak tanımlanır.

Hirsutizm skorlandırılmasında sıklıkla Ferriman- Gallwey Sistemi kullanılır. Bu skorlama sisteminde androjen sensitif 9 ayrı bölge 1 ile 4 arasında puanlandırılır. Bu bölgeler: yüz, göğüs, meme başı, linea alba, sırt üst kısımları, sırt alt kısımları,

kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölge. Erişkin bir kadında <8 normal, 8-15 hafif hirsutizm, >15 orta-ağır hirsutizm şeklinde skorlandırılır.

Hirsutizm ile hipertrikozis ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hipertrikozis, generalize, aşırı miktarda kıllanma şeklinde tanımlanır ve bazen herediter, bazen de glukokortikoid, fenitoin, diazoksid ya da siklosporin kullanan kadınlarda ortaya çıkar. Hipertrikozis seksüel dağılım şekli göstermez (alın ve omuzlarda yaygın dağılım) ve fazla androjenden kaynaklanmaz.

Adolesan hiperandrojenemisinin erişkin PKOS'un erken başlangıç şekli olduğu düşünülür ve PKOS'un klinik bulguları sıklıkla peripubertal başlangıçlıdır. Peripubertal kız çocuklarında yapılan iki çalışmada artan vücut kütle indeksinin (VKİ) serum total T, serbest T ve DHEAS konsantrasyonlarında artışla ilişkili olması nedeniyle obesitenin hiperandrojenemide katkısı olduğu gösterilmiştir (17).

Ölçüm ve uygulama tekniğine bağlı olarak PKOS'lu kadınların %50 ile %90'nda artmış serum androjen seviyeleri saptanabilir (18). Overden kaynaklanan fazla miktardaki androjene adrenal korteks de katkıda bulunabilir.

Androjenik alopesi, skalp terminal kıl foliküllerinin erkek tipte dökülmesi olarak tanımlanır. Dolaşımdaki androjen seviyeleri yüksek olan tüm kadınlarda androjenik alopesi ortaya çıkmayacaktır, çünkü ailesel yatkınlık söz konusudur. Androjenik alopesi saptanan kadınların %67'nde PKOS saptanmış ve %21'inin aynı zamanda hirsut olduğu gösterilmiştir (19).

Akne, kıl folikülünün inflamatuvar bir bozukluğudur ve sebasöz ve apokrin bezlerle ilişkilidir. PKOS'lu hastaların yaklaşık 1/3'nde saptanabilir (20,21). Androjenik alopesi ve hirsutizmin aksine akneli kadınlarda temel problem artmış sebasöz sekresyondur ve serum androjen seviyeleri genellikle yüksek değildir. Başlangıç yaşı açısından tipik olmayan (puberte öncesi), yaygın, persiste ya da standart tedaviye yanıt vermeyen inflamatuvar akne durumunda hiperandrojenizm akla getirilmelidir.

## **Obesite**

Her ne kadar PKOS- obesite ilişkisi konusunda kontrollü bir çalışma henüz yapılmış olmasa dahi, PKOS vakalarının yaklaşık %35 ile %50 kadarı aşırı kiloludur (VKİ>25 kg/m<sup>2</sup>) ya da obesite (VKİ>30 kg/m<sup>2</sup>) mevcuttur (22,23). Obesite erkek tipte santral obesite şeklindedir ve bel/kalça oranı artmış olarak saptanır.

Obesite ve PKOS ilişkisi net olarak anlaşılammakla birlikte serum insulin, LH, androjenler, hipotalamik endorfinler ve leptin anovulatuvar aşırı kilolu kadınlarda artmış olarak saptanır.

## **Anovulatuvar infertilite**

İnfertilite, PKOS'un Stein ve leventhal tarafından ilk orijinal tanımlandığı halinde yer almaktadır. PKOS'lu kadınlarda ovulasyon nadiren oluştuğu için gebe kalma süreleri uzamaktadır. Tamamı olmamakla birlikte PKOS'lu ve oligoanovulasyonlu ve gebelik istemi olan kadınların büyük kısmına ovulasyon indüksiyon protokolleri uygulanmaktadır. PKOS'lu kadınlar hipotalamik amenoreli kadınlarla karşılaştırıldığında, klomifen sitratla ovulasyon indüksiyonu uygulandıklarında daha az gebelik oranları bildirilmiştir (24).

PKOS'lu kadınlar gebe kaldıkları zaman, henüz tam bilinmeyen bir mekanizma sonucunda daha fazla oranda ovaryen hiperstimulasyon sendromu, çoğul gebelik ve erken gebelik kaybı, şanssızlığına sahiptirler (25).

## **Akantozis Nigrikans**

Sıklıkla aksilla, cilt fleksiyon bölgeleri ve boyun arka kısmında rastlanan mukokütanöz erupsionlardır. Artmış pigmentasyon ve papillomatozisle karakterizedir. PKOS'lu hastaların %1 ile %3'nde mevcut olduğu düşünülmektedir ve adolesan PKOS vakalarında daha sık rastlanabilir (20,21). İnsulin rezistansı ve kompensatuar artmış insulin sekresyonu için bir belirteçtir.

## 2.7 AYIRICI TANI

Erişkin kadınlarda androjen fazlalığının %90'ndan fazlası PKOS ile ilişkili iken, bu durum haricinde birkaç hastalıkla ilişkili olarak da androjen fazlalığı söz konusu olabilir. Sıklıkla bu hastalıklar benzer klinik özellikler gösterir ve PKOS'dan ya da hiperandrojenizmin diğer sebeplerinden ayırt etmek güçtür. Hiperandrojenizmin ayırıcı tanısında değerlendirme aşamasında pelvik ultrasonografi bulguları ve spesifik bazı endokrin testler (ör. prolaktin, insulin benzeri büyüme faktörü-I, kortizol, 17- hidroksiprogesteron seviyeleri, deksametazon supresyon testi) yardımcı olabilir.

### **Konjenital adrenal hiperplazi:**

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal bezde kortikosteroid hormon biyosentezinde rol alan adrenokortikal enzim sisteminde herhangi bir basamakta ortaya çıkan otozomal resesif eksiklik nedeniyle oluşur. Klasik olmayan ("Geç başlangıçlı") KAH, erişkinlerde ortaya çıkan androjen fazlalığının en sık ikinci nedenini oluşturur; hiperandrojenizmin yaklaşık %5'ni oluşturur (26). Klasik olmayan KAH, sıklıkla 21-hidroksilaz enziminde hafif derecede eksiklik neticesinde oluşur ve klasik KAH'nin ambigus genitale bulgularını ortaya çıkarmaz. Etkilenmiş hastalar prematür pubarş, adolesan ya da erişkin başlangıçlı hirsutizm, ve/veya anovulasyon semptomları ile prezente olabilirler. Klasik olmayan KAH tanılı kadınlarda polikistik overler ve artmış serum LH seviyeleri saptanabilir. Glukokortikoid tedavisine cevap verirler.

Ek olarak, 3-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (3-beta-HSD) ve 11-beta-hidroksilaz (11-beta-OH) enzimlerinde hafif dereceli eksiklikler de klasik olmayan KAH tipleri olup nadiren adolesanlarda hiperandrojenizm semptomları ile prezente olabilirler.

Klasik 21-hidroksilaz eksikliği mevcut KAH, en iyi bilinen KAH formudur. Tipik olarak etkilenmiş kişilerde virilizasyon ile karşımıza çıkar ve her iki cinste de

yenidoğan döneminde tuz-kaybettirici krizler ile karşılaşılabilir. Eğer glukokortikoid tedavisi ile kontrol edilemezse, virilizasyon ve progesterin fazlalığı luteinizan hormon (LH) pulsatilitesini inhibe ederek over disfonksiyonuna yol açar. Aşırı ekstraovaryen androjen fazlalığının overler üzerindeki direkt etkisi polikistik over indüksiyonuna yol açar (27).

Hem klasik olmayan KAH, hem de klasik KAH, menstruel düzensizlik ve glukokortikoid tedavisi ile kontrol altına alınabilen insulin direncine sebep olan klasik olmayan PKOS (over disfonksiyonuna ait ultrasonografik bulguların olmadığı hiperandrojenizm) ile ilişkilidir. Bu şekilde sekonder PKOS in-utero virilizasyon nedeniyle oluşabilir.

### **Over Steroid Sentez Enzim Eksiklikleri**

Overdeki steroid sentez yolağındaki enzim eksiklikleri (3-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz, 17-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz, aromataz) polikistik over ve artmış LH seviyeleri ile ilişkili olarak hiperandrojenizme yol açabilir.

### **Adrenal Beze Ait Diğer Bozukluklar**

Hiperandrojenizmin deksametazon'a dirençli formları arasında Cushing Sendromu, kortizol rezistansı ve aşıkar kortizon redüktaz eksikliği sayılabilir. Bu formlar adolesanlarda genellikle gözlenmez. Cushing Sendromu'nun klinik bulguları santral obesite, dorsal yağ depolanması, hipertansiyon, kolay yorulma, stria ve proksimal kas gusuzluğu şeklinindedir. Bu bulgular PKOS insulin direnci'nin pseudo-Cushing Sendromu'nda da ortaya çıkabilir. Çok sık olmamakla birlikte polikistik overler bazen Cushing Sendromu'nda da görülebilir.

### **Hiperprolaktinemi**

Hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık %40 kadarında androjen fazlalığı söz konusudur. Hirsutizm, galaktore ve amenore kombinasyonu Forbes- Albright Sendromu'nu çağrıştırır. Hastaların bir kısmında ultrasonografide polikistik overler

saptanabilir ve hiperprolaktinemili hastaların sadece yarısında galaktore ortaya çıkabilir. Fazla miktardaki prolaktin hipofiz adenomundan kaynaklanabilir ve bu tip hastalarda adet düzensizliğine ek olarak baş ağrısı, görme bulanıklığı, galaktore gibi bulgularla başvurabilir.

### **Akromegali**

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I) fazlalığı nedeniyle ortaya çıkan akromegali de PKOS ile ilişkili olabilir. Akromegali'nin pseudo-akromegali ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

### **İnsulin Rezistansı ile İlişkili Durumlar**

İnsulin reseptör mutasyonu gibi herediter durumlar dahil insulin-rezistan hiperinsulineminin söz konusu olduğu tüm durumlara PKOS eşlik edebilir. Ek olarak insulin direncinin daha hafif formları olan tip I ve tip II diabetes mellitus da PKOS ile ilişkili olabilir.

### **Virilizan Tümörler**

Her ne kadar virilizan tümörler hiperandrojenizmin nadir nedenleri arasında yer alıyor olsa da, tanı konuldukları zaman oldukça ciddi durum söz konusu olup yaklaşık yarısı maligndir(28). Hirsutizmde ani artış, ses değişikliği, ambigus genitale olmaksızın kliteromegali, Cushingoid değişiklikler ve/veya abdominal ya da pelvik kitle durumlarında virilizasyon akla gelmelidir. Bu tümörlerin az bir kısmı başlangıçta sinsi seyrederek ve PKOS'u taklit edebilir. 2 ng/ml'nin üzerinde total testosteron (T) seviyeleri ve 700 µg/dl'nin üzerinde dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyeleri sırasıyla over ve adrenal tümör açısından şüphe uyandırmalıdır, ancak bu eşik değerlerin özgüllük ve duyarlılıkları oldukça düşüktür. Gebelikte virilizasyonun nedeni koryonik-gonadotropin bağımlı over kistlerinden (luteoma ya da hiperreaksiyo luteinalis) aşırı miktarda salgılanan androjen olabilir. Akantozis

nigrikans her ne kadar PKOS'nu daha fazla çağrıştırırsa da, virilizan tümörlerle birlikte de gözlenebilir.

### **Tiroid Disfonksiyonu**

Troid disfonksiyonu seks hormon metabolizması ile etkileşir ve menstruel düzensizliğe yol açabilir. Hipotroidizm menstruel düzensizliğe, kistik over değişikliklerine, düşük seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerine neden olabilir.

### **İlaçlar**

Anabolizan steroidler kadınlarda virilizasyona yol açabilir ve virilizan tümörlerdekine benzer bulgularla başvurabilirler. Valproik asid direkt olarak steroidogenik bir gen olan sitokrom P450c17 transkripsiyonunu artırır. Bu durum fazladan androjen üretimine yol açar.

### **Diğer Nedenler**

PKOS ayırıcı tanısında yer alan diğer nadir durumlar:

Hermafroditizm: Nadiren fenotipik olarak dişi bireyler hem over hem de testise (ya ovotestis ya da over ve testis) sahip olabilirler. Bu çocuklardaki iç ve dış genital organların gelişimi androjen üretimi ve maruz kalınmasına bağlı olmakla birlikte değişkenlik gösterebilir.

Portohepatik şant: Portal hipertansiyon ya da portosistemik şant sonucunda bozulmuş steroid metabolizması bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.

### **İdiyopatik**

Hiperandrojenik hastaların yaklaşık %8 kadarında yapılan tüm incelemelere rağmen belirgin bir sebep saptanamaz; bu tip hastalar idiopatik hiperandrojenizm

olarak tanımlanır. Bu hastaların az bir kısmında adet düzensizliği ortaya çıkar. Bu vakaların bir kısmında obesite sorumlu olabilir, çünkü adipoz dokunun androstenedion'dan total testosteron üretme kapasitesi mevcuttur. Obesite amenore, akantozis nigrikans ve hiperandrojenemiye yol açarak PKOS'u taklit edebilir ve bu tabloların neredeyse tamamı kilo verilmesi ile düzelir. Diğer idiopatik nedenler arasında periferik steroid metabolizmasında herediter bozukluklar yer alabilir.

## 2.8 TANIDA YAPILMASI GEREKENLER

### Fizik Muayene

- Kan Basıncının Ölçülmesi
- Vücut kütle indeksinin hesaplanması (kilo/m<sup>2</sup>)  
25-30: aşırı kilolu  
>30: obes
- Bel/kalça oranı  
≥0.72: anormal
- Hiperandrojenizm ya da insulin direncine ait bulguların varlığı  
Akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantozis nigrikans

### Laboratuvar Değerlendirme

#### Hiperandrojenizmin değerlendirilmesi

Normal androjen seviyeleri genellikle adolesanlarda PKOS tanısının ekarte edilmesine yardımcı olur. Ancak, PKOS'a ait ovaryen hiperandrojenizm menarş sonrası ilk birkaç yıl içerisinde ortaya çıkmayabilir. O nedenle, PKOS tanısı, menarş başlangıcı sonrası takip sürecinde androjen seviyelerinin uzun süre normal değerlerde kalması ile ekarte edilebilir. Artmış androjen seviyeleri saptanan hastaların daha ileri incelenmesi gerekir.



Hiperandrojenemi varlığından söz etmek için en duyarlı tetkik serbest total testosteron miktarında artıştır (28,29). Hem artmış insülin seviyeleri hem de artmış androjen seviyeleri seks hormon bağlayıcı globulin'in hepatik sentezini inhibe eder. Sonuçta fazla miktardaki serbest total testostere karşılık total testosteron seviyeleri normal bulunabilir.

Özel laboratuvar ortamında serbest total testosteron düzeyini belirleme şansının olmadığı durumlarda değerlendirmeye total testosteron düzeylerinin belirlenmesi ile başlanabilir. Düzeylerin yüksek saptanması hiperandrojenizm açısından belirteç olarak kabul edilebilir. Total testosteron düzeylerinde sınırda artış saptanan hastalarda (normalin üst limitinin 20 ng/dl ya da 0.69 nmol/L sınırları içerisinde) hiperandrojenizmin kanıtlanması için serbest testosteron seviyelerinin belirlenmesi gereklidir.

Kadınlarda plazma total testosteron için kabul edilen üst limit 70-90 ng/dl (2.4-3.1 nmol/L) dir. Kabul edilen üst limitin bu şekilde geniş bir aralıkta yer almasının nedeni kullanılan laboratuvar kitleri arasındaki farklılıklar ve/veya normal total testosteron değerlerinin belirlenmesi sırasında genel popülasyona yüksek androjen düzeyleri mevcut olup farkında olunmayan kişilerin dahil edilmesi nedeniyle olabilir. PKOS tanılı hastaların büyük kısmında serum total testosteron konsantrasyonları 150 ng/dl'nin (5.2 nmol/L) altında saptanır. >200 ng/dl (6.9 nmol/L) total testosteron düzeyleri virilizan bir neoplazi olasılığını artırır. Serbest testosteron için ortak kabul edilmiş bir laboratuvar kiti mevcut değildir, o nedenle normal değerler seçilmiş örneğe göre belirlenir. En güvenilir serbest testosteron kitleri serbest testosteronu total testosteron ve SHBG'den direkt olarak hesaplayabilen kitlerdir. Serbest testosteronu direkt olarak ölçen kitler güvenilir değildir.

PKOS'un klinik özelliklerine sahip olup normal testosteron seviyeleri saptanan hastalarda test tekrarı önerilmelidir. Bu aşamada bir biyokimya ya da endokrin uzmanı ile konsulte ederek örnek alınma zamanı, SHBG seviyeleri gibi altta yatan diğer faktörler tekrar gözden geçirilmelidir.

Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), adrenal kaynaklı hiperandrojenizm açısından bir belirteç olarak kullanılabilir. Çoğu hastada PKOS'un başlangıç aşamasında ölçülmesi gerekli değildir. DHEAS seviyelerinin ölçülmesindeki temel amaç nadir görülen virilizan adrenal bir bozukluğu sıklıkla da adrenal bir tümörü, kısmen de klasik olmayan KAH'yi hızlıca tanıyabilmektir. Virilizan bir tümöre sahip kızlarda virilizasyon bulguları sıklıkla çok hızlı şekilde ortaya çıkar ve eğer tümör adrenal kaynaklı ise DHEAS seviyeleri sıklıkla çok belirgin olarak artar (>700 mcg/dl, 13.6 mmol/L). Bunun yanısıra nadiren sessizce seyir gösterebilir ve PKOS bulguları ile başvurabilirler.

### **Hiperandrojenizmin Diğer Sebeplerinin Ekarte Edilmesi**

Hiperandrojenik bir kadının değerlendirilmesindeki amaç androjen fazlalığına yol açan nedenin belirlenmesidir. PKOS tanısı bu anlamda hiperandrojenizme ait diğer bulguların ekarte edilmesinden sonra yapılmalıdır. Aşağıda bahsedilecek olan laboratuvar incelemeleri PKOS vakalarında normal olarak saptanmalıdır, aksi halde anormal bir sonuç varlığında hiperandrojenizme neden olabilecek diğer nedenler tekrar gözden geçirilmelidir.

#### **Tiroid fonksiyon testleri:**

Serum tiroid stimule edici hormon (TSH) ve serbest tiroksin (T4) düzeyleri hipotiroidizmin ekarte edilmesi açısından değerlendirilmelidir.

#### **Prolaktin:**

20 ile 200 ng/ml (20-200 mcg/L SI unit) arasında serum prolaktin değerleri hiperprolaktinemiye yol açabilecek herhangi bir durumda saptanabilir. >200 ng/ml serum prolaktin düzeyleri genellikle hipofizer laktotrop adenom varlığını düşündürür.

## **17- Hidroksi-Progesteron:**

Örnek sabah 8'den önce ve siklusun foliküler fazında ya da hasta anovulatuvar olduğu dönemde alınmalıdır. >400 ng/dl (12 nmol/L) KAH'yi düşündürürken, >1200 ng/dl (36 nmol/L) değeri tanıyı koydurur. Nadir görülmekle birlikte virilizan tümörler de yüksek düzeylere yol açabilir.

## **Kortizol:**

Rastgele ölçülen serum kortizol konsantrasyonunun <10 mcg/dl (276 nmol/L) olması endojen Cushing Sendromu aleyhine bir bulgudur.

## **Deksametazon Supresyon Testi**

Androjen fazlalığının ACTH-kaynaklı adrenal nedenli mi yoksa diğer androjen kaynakları sebebiyle mi olduğunun ortaya konulması amacıyla deksametazon supresyon testi uygulanabilir. Deksametazon supresyon testine androjen (T, DHEAS, 17-OH-P) ve kortizol cevabı hiperandrojenizmin altta yatan nedeninin ortaya konulmasında fayda sağlar:

- Eğer hem androjen düzeyleri hem de kortizol düzeyleri baskılanmazsa, Cushing sendromu, adrenal tümörler ve diğer adrenal bozukluklar değerlendirilmeli. Androjen düzeyleri adrenal tümör düşündürecek kadar yüksek seviyelerde ise komputörize tomografi gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.
- Kortizol ve DHEAS düzeyleri baskılanırken, total testosteron baskılanmazsa PKOS tanısı güçlenir.
- Androjen düzeyleri baskılanması halinde KAH açısından kosintropin (ACTH) testi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır.

## Metabolik Bozuklukların Değerlendirilmesi

### Glukoz Metabolizması:

PKOS tanısı konulması halinde anormal glukoz toleransının belirlenmesi önem kazanır, çünkü PKOS tip II DM, metabolik sendrom ve bunlarla ilişkili kardiovasküler hastalıklar açısından risk taşır. Hem zayıf, hem de obes hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi gözlenebilir. Ek olarak birçok obes PKOS hastasına bozulmuş glukoz tolerans testi (yaklaşık %35) veya tip II DM (yaklaşık %10) tanısı konulmuştur (30).

Açlık glukoz seviyesinin açlık insülin değerine oranı önerilen yöntemlerden birisidir. Bu oran 4.5'in altında olduğu hallerde insülin direncinden bahsedilir, ancak bu oran farklı etnik gruplar arasında farklılıklar gösterir (31). O nedenle günümüzde 75g oral glukoz tolerans testi (OGTT) tercih edilir.

75 g OGTT sonrası 2. saatte kan glukoz ve insülin değerleri incelenir:

<140 mg/dl	Normal
140-199 mg/dl	Bozulmuş glukoz cevabı
>200 mg/dl	İnsüline bağımlı olmayan DM
100-150 MU/ml	Şüpheli İnsülin Rezistansı
151-300 MU/ml	İnsülin rezistansı
>300 MU/ml	Aşırı insülin direnci

OGTT'nin yapılamadığı durumlarda açlık glukoz düzeyi ile birlikte Hemoglobin A1C (HbA1C) düzeyi bakılabilir. Herhangi birinin yüksek olması halinde bozulmuş glukoz toleransı ve DM ayırımı açısından OGTT mutlaka yapılmalıdır.

PKOS hastalarının birinci derece akrabalarının yaklaşık 1/3'ünde tip II DM saptanmıştır. O nedenle PKOS hastalarının birinci derece akrabalarına OGTT yaptırılmasını önermekte fayda vardır.

### **Lipid Metabolizması:**

PKOS'lu hastalarda serum HDL düzeyleri kısmen düşük, LDL ve trigliserid düzeyleri ise kısmen yüksek saptanabilir. Bı nedenle, yeni tanı almış PKOS hastalarına açlık lipid profili bakılmasında fayda vardır.

### **Radyolojik Görüntüleme**

#### **İki Boyutlu (2D) Ultrasonografi**

PKOS hakkında Rotterdam'da, ASRM/ ESHRE konsensus toplantısında, 1-3 Mayıs 2003 tarihleri arasında literatür derlemelerine ve tartışmalara dayandırılarak Uluslararası Konsensus Tanımlaması oluşturulmuştur:

1. Polikistik bir over şunlardan en az birisine sahip olmalı: 2-9 mm arasında en az 12 folikül ya da artmış over hacmi ( $>10 \text{ cm}^3$ ). Dominant folikül ( $>10 \text{ mm}$ ) ya da korpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki siklus tekrar edilmeli.
2. Subjektif olarak polikistik over görüntüsü bu tanımda yer almamalı. Folikül dağılımı ve stromal ekojenite ve/veya hacimde artış göz ardı edilmelidir. Her ne kadar stromal ekojenite ve/veya hacimde artış PKO'e spesifik olsa da, over hacminin ölçülmesi stromanın değerlendirilmesi açısından klinik pratikte bilgi verebilir.
3. Bu tanıma uyan tek over varlığı ya da yukarıdaki kriterlerden birisinin görülmesi PKO tanısı konulması için yeterlidir. Dominant folikül ( $>10 \text{ mm}$ ) ya da korpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki siklus tekrar edilmeli. Anormal bir kist ya da homojen bir kisti düşündürecek over asimetrisi izlenmesi halinde daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.

4. Bu tanımlama oral kontraseptif kullanan kadınları içermemektedir, zira bu kadınlarda her ne kadar “polikistik” görüntü devam etse de over boyutları azalmıştır.
5. Ovulasyon bozukluğu ya da hiperandrojenizm olmaksızın PKO’ya sahip olan kadınlar (“asemptomatik PKO”), bu durumla ilgili daha fazla bilgi olmadığı sürece PKOS olarak kabul edilmemelidir.
6. PKO tanısındaki rolüne ek olarak ultrasonografi PKOS’lu hastalarda fertilité sonuçlarının öngörülmesinde de (klomifen sitrata cevap, ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS), oositlerin in vitro maturasyonuna karar verilmesi) fayda sağlar. Polikistik over görüntüsünün in vitro fertilizasyon (IVF) için over stimülasyonu uygulanan hastalarda da PKOS’a ait belirtiler olmaksızın görülebileceği fark edilmiştir. Ultrasonografi aynı zamanda endometrial hiperplazinin görüntülenmesine de imkan sağlar.
7. Aşağıdaki teknik önerilere uyulmalıdır:
  - Uygun ekipman gereklidir ve yeterli eğitim almış personel tarafından kullanılmalıdır.
  - Mümkün olduğu her zaman, özellikle de obes hastalarda transvaginal uygulama tercih edilmelidir.
  - Düzenli adet gören kadınlar erken foliküler fazda (3-5 günler arasında) incelenmelidir. Oligo/amenoreik kadınlar ya da herhangi bir zamanda ya da progesteron uygulandıktan sonra kanamanın 3-5 günlerinde incelenmelidir.
  - Dominant folikül (>10 mm) ya da korpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki siklus tekrar edilmeli.
  - Over hacmi, elips için kolaylaştırılmış formül ile hesaplanmalıdır (0.5 X uzunluk X en X kalınlık).
  - Folikül sayısı longitudinal, transvers ve antero-posterior kesitlerde değerlendirilmelidir. Folikül boyutu üç boyutta yapılan ölçümün ortalaması alınarak ifade edilmelidir.

3-D ultrasonografi, Doppler ve MRI’nın PKO tanısında yararlılığı henüz kanıtlanmamıştır ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç göstermektedir.

## **Over Hacmi:**

PKOS'lu hastalarda ortalama over hacmi genellikle artmış olarak hesaplanmıştır. Literatürde over hacmi üst limiti oldukça geniş aralıkta yer almaktadır (8-15.6 cm<sup>3</sup>). Rotterdam kriterlerinde PKO ile normal over ayırımı için over hacim eşik değeri 10 cm<sup>3</sup> olarak bildirilmiştir (32). Artmış over hacmi birçok çalışmada üzerinde en çok uzlaşılan parametre olmuştur (33,34). 10 cm<sup>3</sup> eşik değeri %98.2 gibi iyi bir spesifiteye sahipken, sensitivitesi %39 civarındadır.

## **Folikül Sayısı**

PKOS'da ultrasonografik olarak polifoliküler pattern izlenir. Rotterdam kriterlerine göre folikül sayısı 2-9 mm arasında en az 12 folikül şeklinde tanımlanmıştır. Ancak Rotterdam kriterlerinde "multifoliküler over (MFO)" olarak tanımlanan durum tarif edilmemiştir. MFO tanımı için ortak bir görüş olmasa da, normal stromal ekojeniteli overlerde, 4-10 mm boyutlarında, çok sayıda (>6) folikül olması MFO olarak tanımlanmıştır (35). MFO'ler ile sıklıkla pubertede ya da hipotalamik amenoreli kadınlarda karşılaşılır. PKO ve MFO görüntüleri her ne kadar teorik olarak farklı iseler de, bazı durumlarda karışabilir ve bu durumlarda PKOS için tarif edilen diğer kriterleri değerlendirmekte fayda vardır.

## **Polikistik Overin Eksternal Morfolojik Bulguları**

1970lerde ultrasonografi ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde over eksternal morfolojik bulguları değerlendirilmiştir. Uzunluk (üst limit 4 cm), uterus en/over uzunluk (PKO'de <1), over en/over uzunluk (PKO'de >0.7) gibi bazı formüller kullanılmış, ancak günümüzde nadiren uygulanmaktadır.

## **Over Alanı**

Over alan ölçümü, over hacminden daha nadir kullanılmaktadır ve konsensus toplantısında kriterler içerisinde yer almamaktadır. Overlerin tam olarak elips

şeklinde olmamaları nedeniyle hacim hesaplanması, alan hesaplamasından daha güvenilirdir.

### **Artmış Over Stroması**

Stromal hipertrofi ve hiperekojenite PKO ile MFO ayırımında önerilmiştir. Stromal hipertrofi, overin merkezi kısmının ölçülerek hesaplanması ile objektif olarak belirlenebilir. Normal stromal limit net olarak tarif edilmemekle birlikte literatürde  $380 \text{ mm}^2$  /over normalin üst limiti olarak ifade edilmiştir (36). Stromal ekojenite semi-kantitatif bir ölçüm şekli olup normal, hafifce artmış, belirgin artmış şeklinde skorlandırılmıştır (37). Bu skorlandırma sistemi stromal alan ölçümüne göre daha subjektif olup ultrasonografi uygulayıcısına bir miktar daha az bağımlıdır.

### **Üç Boyutlu (3-D) Ultrasonografi**

Over şeklinin belirlenmesi ve daha net ölçüm yapılabilmesi amacıyla 3-D-USG ileri sürülmüştür. Üç boyut ve over hacminin bu şekilde daha net belirlenebileceği savunulmuş. Ancak günümüzde 3-D USG'nin 2-D USG'e üstünlüğü henüz gösterilememiştir.

### **Doppler Ultrasonografi**

PKOS'lu hastalarda Doppler kan akımları incelenmiş. Erken foliküler fazda PKOS'lu hastalarda kan akımı daha net (%88) izlenirken, normal hastalarda daha az oranda (%50) izlenmiş (38). Over pulsatilite ve rezistans indeksleri PKOS vakalarında daha düşük saptanabilir (39). PKO'de over Doppler incelemesinde artmış stromal alana genellikle artmış pik sistolik velosite ve azalmış pulsatilite indeksi eşlik etmektedir. Ancak günümüzde PKOS'da rutin Doppler incelemesi yapılmamaktadır.



## **Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)**

Bu teknikle pelvik boşluk içerisinde overlere ait birden çok planda görüntü alınabilir. Transvers ve koronal kesitler en uygun olup, T2-ağırlıklı sekanslar over morfolojisi hakkında en iyi görüntü sağlar. Ancak MRI, PKO görüntülenmesinde USG'den daha fazla bilgi sağlamaz. Ağır hiperandrojenizimli hastalarda, aşırı obes ve virgo hastalarda USG'ye üstün olabilir. Esas uygulanma amacı USG'de şüphelenilen virilizan over tümörünün daha net tanınmasıdır.

## **2.9 POLİKİSTİK OVER SENDROMU-LEPTİN**

Leptin, 167 amino asitten oluşan, 16 kDa ağırlığında protein yapıda bir hormondur (40). Esas olarak obesite geni tarafından kodlanır ve yağ dokusundan salgınır. Bu hormon, santral sinir sisteminde özel bir reseptör ve çok sayıda nöropeptid yolak üzerinden etki göstererek gıda alımını baskılar ve enerji tüketimini artırır.

### **Leptin Sekresyonu**

Leptin esas olarak yağ dokusu tarafından ve az miktarda da plasentadan salgılanır (41). Leptin seviyeleri kızlarda yaşla birlikte artış gösterirken, erkeklerde tam tersi saptanır. Sekresyonu 24 saatlik siklus gösterir ve gece saatlerinde (01:00) daha fazla oranda salgılanırken, sabah saatlerinde (09:00) daha az oranda salgılanır (42). Leptin'in geceleri artış göstermesi muhtemelen gıda alım zamanı ve ardından ortaya çıkan gün boyunca hiperinsulinemi ile ilişkilidir.

Leptin düzeyleri ile cinsiyet arasında ilişki gösterilmiştir; kadınlarda erkeklerden daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (43). Leptin düzeyleri özellikle pubertenin ikinci döneminde belirginleşir ve yaşam boyunca değişmeden yüksek oranda saptanır.

## **Kanda Leptin Dolaşımı**

Leptin, diğer büyüme faktörleri ve sitokinlerde olduğu gibi kanda proteinlere bağlı olarak dolaşır (44). Bu proteinler leptin'in yarı ömrü ve biyolojik etkisi üzerine etki eder. Zayıf insanlarda leptin daha fazla oranda proteine bağlı olarak dolaşımında bulunurken, obes insanlarda daha fazla oranda serbest olarak bulunur (45).

## **Leptin Sekresyonunu Etkileyen Faktörler**

Leptin sekresyonuna etki eden en önemli faktör vücut ağırlığıdır (46). Aslında serum leptin düzeyleri ile toplam vücut yağ kitlesi arasında vücut kütle indeksine oranla daha fazla pozitif bağıntı söz konusudur (47). Herbir vücut kütle indeksi değeri için farklı serum leptin seviyesinin hesaplanması, başka faktörlerin de leptin düzeyleri üzerinde etki gösterdiğini akla getirmiştir.

Genel olarak serum leptin seviyeleri beslenme ve hormonal faktörlerle ilişki gösterir. Açlık leptin sekresyonunda azalmaya yol açarken, aşırı gıda alımı artmış leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Bu sebepten dolayı 24 saatlik açlık düzeyleri leptin düzeylerinde %30 oranında azalmaya sebep olur ve benzer olarak 12 saat süre ile aşırı gıda alımı leptin düzeylerinde %50 artışa yol açar (48).

Leptin sekresyonu birçok hormonal faktörden etkilenir. Glukokortikoidler in vitro ve in vivo olarak leptin sekresyonunu arttırmırlar (49). Diğer taraftan katekolaminler serum leptin düzeylerinde azalmaya yol açarlar (50). İnsulin-leptin ilişkisi ile ilgili farklı bilgiler ve sonuçlar mevcuttur. Kısa süreli hiperinsulinemi muhtemelen leptin sekresyonu üzerinde etkili değildir. Uzun dönem hiperinsulinemi ya da insulin direnci ise artmış leptin düzeylerine yol açar (51). Ek olarak leptin salgılanmasında östrojenin etkisi ile ilgili veriler de çelişkilidir. Yağ dokusunda östrojen reseptörünün varlığı östrojenlerin leptin sekresyonu ile ilişkili olabileceği fikrini doğurmuştur. Oofektomize farelerde serum leptin düzeylerinin düşmesi ve postmenapozal kadınlarda düşük leptin seviyeleri bu savı desteklemektedir. Ancak, oral kontraseptif uygulanan üreme çağındaki kadınlarda serum leptin düzeylerinde

değişiklik saptanmaması ve postmenapozal hormon replasman tedavisi ile leptin düzeylerinde artış elde edilmemesi bu savın tam aksini düşündürmektedir (52). O nedenle, östrojenlerin leptin düzeyleri üzerine etkileri bugün için net değildir. Androjenlerin leptin salınımını azalttığı düşünülmektedir. Erkeklerde leptin düzeyleri kadınlardan belirgin oranda daha düşük saptanır (53). Ayrıca, hipogonadal erkeklere androjen uygulanması serum leptin düzeylerini azaltır.

### **Leptin Reseptörü**

Leptin reseptörü *db* genleri tarafından üretilir (54). Uzun ve kısa tip olmak üzere iki adet reseptör belirlenmiştir (55). Leptin reseptörleri hipotalamusda, pankreasın endokrin bölgesinde, over ve testiste, kumulus ooforus granuler hücrelerinde, uterusda, böbreklerde, akciğerlerde, karaciğerde ve iskelet kaslarında saptanmıştır.

Koryonik pleksusda 34 amino asidden oluşan küçük leptin reseptörü saptanmıştır (56). Bu reseptör aracılığıyla leptin kan-beyin bariyerini aşar. Ardından leptin hipotalamusda yer alan 302 amino asidden oluşan daha büyük başka bir reseptöre bağlanır ve iştah artışından sorumlu nöropeptid Y üretimini azaltır.

### **Leptin'in Etkileri**

Leptin'in esas etkisinden sorumlu olan bölge hipotalamusdur; nöropeptid Y salgılanmasını inhibe ederek gıda alımını azaltır (57). Obes hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda normalden daha fazla oranda nöropeptid Y düzeyleri saptanmıştır. Nöropeptid Y çok güçlü bir iştah açıcıdır ve hipotalamusdaki bu eksiklik obes farelerde gıda alımı için artmış isteği açıklayabilir. Hipotalamusda artmış nöropeptid Y düzeyleri hiperinsulinemiye ve artmış glukokortikoid düzeylerine yol açar. Hiperinsulinemi lipid düzeylerini arttırır ve kaslarda insulin direncine yol açar. Ek olarak artan glukokortikoid düzeyleri de yüksek trigliserid düzeylerine ve kaslardaki insulin direncine katkıda bulunur. Bu açıdan bakıldığında

birçok obezite bozukluğunun hipotalamusda yüksek nöropeptid Y düzeyleri ile ilişkili olduğu söylenebilir (58).

Leptin ağır kronik hastalıklarda anoreksi ve belirgin kilo kaybından sorumludur. Bu hastalıklarda inflamatuvar sitokin artışı leptin düzeylerinde orantısız artışa yol açar ve bu şekilde kilo kaybına neden olur (59).

Leptin aynı zamanda üretkenlik üzerine de etki eder. Leptin eksikliği gösterilmiş farelerde obezite, tip II DM ve infertilite gösterilmiştir (60). Rekombinan leptin uygulaması ile GnRH ve gonadotropin salgılanmasında artış saptanarak fertilite üzerine olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ek olarak, fertilize yumurta implantasyonunda da leptin'in rolü vardır (61).

Leptin, otonom sinir sistemi, kardiovasküler ve üropoetik sistem üzerinde etki eder ve hemopoezde rol alır (62). Her ne kadar bu sistemler üzerinde direkt etkisi bilinmese de leptin salgılanmasında bozukluk olması halinde obes kişilerde sempatik sistem, kardiovasküler sistem ve böbreklerde birtakım değişiklikler ortaya çıkabilir.

### **Leptin Direnci**

Obes insanların büyük kısmında yüksek leptin düzeyleri saptanır. Leptin eksikliği (leptin gen mutasyonu) ya da leptin'in yetersiz etkisi (leptin reseptör gen mutasyonu) hipotalamusda nöropeptid Y düzeylerinde artışa yol açar. Bu artış önce insulin ve glukokortikoidin aşırı salınmasına ve ardından leptin aşırı salgılanmasına neden olur. Bu leptin uygunsuz olduğu takdirde nöropeptid Y salgılanmasını azaltamaz. Bu şekilde obeziteye yol açar (58).

### **2.10 POLİKİSTİK OVER SENDROMU-GHRELİN**

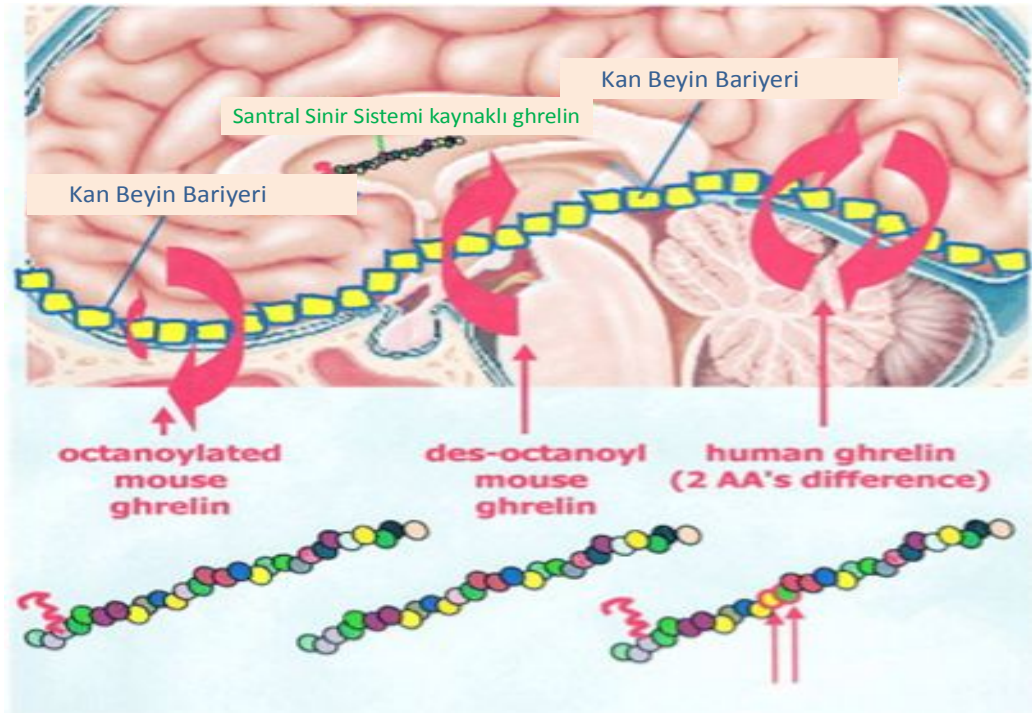
Günümüzde açlığı uyararak gıda alımını indüklediği gösterilen tek hormon ghrelin'dir (63). 1996 yılında büyüme hormonu sekretuar reseptörü (GHS) hipotalamus ve hipofizde gösterilmiştir. İlginç olarak midede GHS reseptörü için

endojen bir ligand tanımlanmıştır ve “ghrelin” olarak isimlendirilmiştir (64). “Ghre-“ büyüme kelimesinden, “-relın” büyüme hormonu salgılatıcı etkisinden gelmektedir.

### Yapı, Reseptör, Dağılım

Ghrelın, 3. pozisyonunda oktanile serin kalıntısı içeren 28 amino-asidden oluşan bir peptiddir (65). Bu yan zincirin, ghrelının iştah artışı ve GH salgılatıcı etkilerinden sorumlu olduğu düşünölmektedir. Mide fundusunda yerleşmiş X/A benzeri hücreler ghrelın üretim ve salınımından esas sorumlu hücre grubudur (66). Fare çalışmalarıında fundusun çıkartılması neticesinde serum ghrelın konsantrasyonlarının yaklaşık %80 oranında azaldığı gösterilmiştir (67). GHS reseptörleri duodenum, ileum, çekum, kolon, pankreas, böbrekler, plasenta, lenfatik doku, gonadlar, troid, adrenal bezler, myokard, yağ dokusu, kemik, T-hücre, hipofiz ve hipotalamus gibi diğer dokularda da saptanmıştır (68). Bu şekilde geniş yayılım göstermesi ghrelının birçok endokrin ve endokrin-olmayan etkilerinden sorumludur.

Şekil 2.1- Ghrelın yapı ve amino asid dizilimi.



## **Ghrelin'in Metabolik Etkileri**

Ghrelin, gastrointestinal sistem üzerinde gastrik asidite ve motiliteyi arttırıcı etki gösterir (69). Aynı zamanda farelerde post-operatif gastrik ileus tablosunun geri çevrilmesinde de rolü olduğu gösterilmiştir. Ghrelin'in intra-serebroventriküler uygulamasının kemirgenlerde kısa süreli iştahı arttırdığı gösterilmiştir (70). Ghrelin'in kemirgenlerde kronik olarak periferal uygulanması halinde hiperfaji ve kilo artışı belirlenmiştir. Aynı zamanda gıda alımından bağımsız olarak, muhtemelen metabolik hız ve yağ katabolizmasını azaltarak yağ depolanmasını hızlandırır.

## **Ghrelin Salınımının Düzenlenmesi**

Ghrelin düzeyleri yemeklerden önce artar ve yemek sonrası 60-120 dakika içerisinde normal düzeylere tekrar geri gelir (71). Günde üç öğün yeme alışkanlığı olan insanlarda öğün arası ghrelin düzeyleri diüurnal varyasyon gösterir ve gece yarısı 01:00'da pik yaparken, sabah 09:00'da en düşük düzeylere ulaşır.

Ghrelin'in yemek sonrası baskılanması vagus sinir uyarısına ihtiyaç göstermez, ancak vagal afferentler açlık durumunda ghrelin artışı için gereklidir (72). Alınan öğün karbohidrattan zengin olması durumunda ghrelin düzeyi daha fazla baskılanırken, protein-yağdan zengin diet sonrası daha az oranda baskılanır. Ghrelin düzeyi aynı zamanda kalori miktarı ile de paralellik gösterir. Fazla kalorili öğün sonrası ghrelin düzeylerinde daha fazla oranda düşüş gösterirken düşük kalorili diet sonrası daha az oranda düşüş gösterir (73). Aynı zamanda supra fizyolojik insulin dozları ghrelin düzeylerini baskılayabilir ve insulin ve ghrelin 24 saatlik profillerde zıt etki gösterirler (74).

## **Obesite ve Anoreksi Durumunda Ghrelin**

Obes hastalarda açlık ghrelin seviyeleri düşük saptanırken, diet nedeniyle kilo kaybı sonrasında ghrelin seviyeleri artar (75). Leptin adipozite durumunda artarken, ghrelin seviyeleri düşme eğilimindedir; bu durum her ikisinin de uzun dönem kilo

düzenlemesinde rol aldığını düşündürmektedir. Obes insanlara periferal olarak ghrelin uygulaması sonrasında gıda tüketimi artar, ki bu da leptin'in aksine ghrelin'e dirençli olmadıklarını düşündürür (76).

Kilo kaybı anoreksi ve kaşeksi nedenli ise, tersine ghrelin seviyeleri artış gösterir (77). Bu durum kompensatuar bir etki olarak kabul edilebilir ve bu vakalarda terapötik amaçlı ghrelin uygulamasının tekrar iştahın kazanılmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Gastrektomi sonrası da insanlarda ghrelin düzeyleri azalmış olarak saptanır ve bu hastalarda ghrelin uygulamasının iştahın düzenlenmesinde rolü olacağı düşünülebilir (78).

## **2.11 POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK DURUMLAR**

### **GLUKOZ METABOLİZMA BOZUKLUĞU**

Polikistik over sendromu grubunda yer alan hastaların artık bugün için insulin-rezistant bir grup olduğu ve diabet açısından yüksek risk grubunda yer aldığı kabul edilmektedir.

#### **İnsulin Direnci**

İnsulin direnci diabet gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür ve diabet gelişecek vakaların öngörülmesinde en erken farkedilebilecek bozukluktur.

İnsulin direncine yol açan metabolik faktörler bugün için henüz netlik kazanmamıştır. PKOS vakalarında saptanan insulin direnci obesite ve tip II DM'den farklı mıdır? İnsulin aktivitesinde değişiklik ve eş zamanlı hedef dokularda post-reseptör moleküler bozuklukla karakterizedir (79). Son yıllarda üzerinde en çok durulan mekanizma kas dokusu, yağ dokusu, over dokusu gibi hedef dokularda post-reseptör sinyal dağılımı sonucunda insulin aktivite bozukluğudur. Özellikle folikül içerisinde insulin aracılı glukoz alımında bozukluk olası patofizyolojik sebeplerin

başında gelmektedir. Ek olarak, PKOS hastalarının adipositlerinde glukoz transport protein ekspresyonunda azalma gösterilmiştir (80). Adipositlerdeki bu bozukluk obesiteden bağımsızdır ve portal serbest yağ asitlerini arttırarak hepatik glukoz üretimini arttırabilir ve bu şekilde glukoz intoleransına olumsuz katkıda bulunabilir.

PKOS vakalarında açlık glukoz seviyeleri tamamen normal iken, aynı hastalara glukoz tolerans testi yapıldığında bozulmuş glukoz tolerans testi ya da diabet tanısı konulabilir. O nedenle açlık glukoz düzeyinin bu hastalarda glukoz intoleransı ya da diabet tanısını ekarte etmek için yeterli olmayacağı ve özellikle obes ve ailesinde DM öyküsü olan PKOS hastalarında glukoz yükleme testinin yapılmasında fayda olacağı akılda tutulmalıdır.

## **Tip II Diabetes Mellitus**

Prospektif klinik çalışmalarda gösterilmiştir ki PKOS vakalarında %31-35 oranında bozulmuş glukoz toleransı, %7.5-10 oranında tip II Diabetes Mellitus (DM) saptanmaktadır (81,82). Bu hastaların genç bir populasyon grubu olduğu ve beklenen oranın %0.7 olduğu göz önüne alınırsa, bu oldukça yüksek bir orandır. Ayrıca PKOS vakalarında bozulmuş glukoz toleransından aşikar DM gelişme riski 5-10 kat arasında artmıştır. (83). Benzer olarak PKOS vakalarında normal glukoz tolerans testinin bozulmuş glukoz tolerans testine dönüşme oranı yaklaşık %16'dır (84).

PKOS tanı kriterleri arasında yer alan oligomenorenin tip II DM gelişimini öngörüsünde önemli rol aldığı ve oligomenore varlığının 2-2.5 katlık artışa yol açabileceği gösterilmiştir (85). Bu durum oligomenoreik hastaların obes ya da zayıf olmasından bağımsızdır.

Premenapozal dönemde olup tip II DM tanılı hastalarda PKOS sıklığı yaklaşık %27 olarak saptanmıştır (86). Bir başka çalışmada yine premenapozal dönemde olup tip II DM tanısı alan hastalarda ultrasonografik polikistik over görüntü prevalansı %82 olarak belirlenmiştir (87).



Bu bulgular göstermektedir ki PKOS aslında prediabetojenik bir geçiş sürecidir. Bu nedenle erken dönemde tarama ve tanı, yaşam şeklinde değişiklikler bu süreci yavaşlatabilir. Bu amaçla PKOS tanılı tüm hastalara 30 yaş civarında oral glukoz tolerans testi ile tarama önerilmektedir (88).

## **KARDİOVASKÜLER SİSTEM**

Siklik adet gören kadınlarla karşılaştırıldığında aynı yaştaki PKOS tanısı almış kadınlarda dislipidemi, hipertansiyon gibi birtakım kardiovasküler risk faktörlerine daha sık oranda rastlanmaktadır. Bu bulgular neticesinde PKOS hastaları, erken başlangıçlı kardiovasküler hastalıklar açısından daha fazla risk taşırlar.

### **Dislipidemi**

Dislipidemi, PKOS vakalarında en sık metabolik bozukluk olup, sınırda ya da yüksek düşk dansiteli lipoprotein (LDL) saptanma olasılığı %70lere ulaşmaktadır (89). Obes ve zayıf PKOS hastalarında yaklaşık %70 oranında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ve sıklıkla yüksek trigliserid düzeyleri saptanır (90). Bilindiği üzere kardiovasküler hastalıkların risk belirlemede LDL alt grupları önem taşır. Küçük, dens LDL partikülleri koroner arter hastalık rölatif riskini yaklaşık 3-7 kat arttırır. Küçük, dens LDL partikülleri PKOS hastalarında normal kadınlara oranla daha yüksek oranda saptanır.

### **Koroner Arter Hastalığı**

Dislipidemi ve hiperinsulinemi kombinasyonu PKOS hastalarında vaskuler hastalık riskinin yüksek olacağını akla getirmektedir. Koroner arter ve periferik arter damar kan akımları ve damar çapları, intima kalınlıkları ile ilgili birtakım çalışmalar yapılmıştır. Normal overlere sahip kadınlarla karşılaştırıldığında koroner arter segmentlerinde daha fazla oranda %50'den fazla darlık belirlenmiştir (91). Koroner arter kalsifikasyonu diabetik olmayan PKOS'lu hastalarla karşılaştırıldığında

yaklaşık 3 kat, obes PKOS olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 2 kat daha sık saptanmıştır (92). Benzer olarak karotid arter ile ilgili çalışmalarda da PKOS hastalarında intima kalınlığının belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

## **Hipertansiyon**

PKOS ve hipertansiyon konusunda veriler çelişkili olmakla birlikte yaşın artmasına paralel olarak PKOS hastalarında hipertansiyon sıklığı da artmaktadır. Özellikle sistolik ve ortalama kan basıncı artışı PKOS hastalarında vücut kütle indeksi, vücut yağ dağılımından bağımsız olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (93).

## **METABOLİK SENDROM**

Polikistik Over sendromu ve metabolik sendromunun her ikisinin de patofizyolojisinde insulin direnci yer alması nedeniyle bu iki klinik durumun ortak birçok özelliği mevcuttur. PKOS'un, metabolik sendromun kadınlarda karşılaşılan formu olduğunu savunanlar dahi olmuştur (94). Genel populasyonda metabolik sendrom prevalansı %24 civarında saptanırken, yeni tanı almış PKOS vakalarında metabolik sendrom prevalansı %11-46 arasındadır (86-88). PKOS vakalarında yaklaşık iki katlık bu artışın olasılıkla insulin direncinin rol aldığı mekanizmalar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. PKOS vakalarında metabolik sendroma ait diğer bulgular arasında düşük dansiteli lipoprotein artışı (LDL), artmış vücut kütle indeksi (VKİ), kan basıncı yüksekliği, hipertrigliseridemi ve yüksek açlık kan şekeri sayılabilir.

## **ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ/ KANSER**

PKOS vakalarında karşılaşılan anovulasyon süreci, progesteronun yetersiz salınımına yol açar. Bu şekilde endometriumun kronik olarak progesteron tarafından karşılanmamış östrojene maruz kalması endometriumun devamlı olarak mitojenik

uyarımla karşı karşıya kalmasına yol açar. Böylece bu hastalarda aralıklı ya da devamlı tarzda kırılma kanaması ve disfonksiyonel uterin kanama ortaya çıkar.

PKOS vakalarında kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri sıklığında artışa yol açabilir. Ancak kronik karşılanmamış östrojen PKOS'da endometrial patoloji gelişiminde suçlanacak tek faktör değildir. Bunun yanısıra kronik hiperinsulinemi, serum insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) düzeylerinde artış, hiperandrojenemi ve obezite de endometrial patolojiye katkıda bulunan diğer faktörlerdendir (96).

Ultrasonografi, PKOS tanı kriterleri arasında yer almakla birlikte aynı zamanda endometrial patolojilerin de değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Oligoanovulatuvar PKOS vakalarında <7 mm endometrial kalınlık değerinin endometrial hiperplazi ile ilişkili olamayacağı savunulmuştur. 56 PKOS'lu hastanın değerlendirilmesinde en fazla 3 ayda bir adet gören ve endometrium <7 mm olan 36 kadında proliferatif endometrium, 5 aydan daha uzun aralıklarla adet gören 20 kadında endometrial hiperplazi saptanmıştır (97). Bu vakalardan atipisiz hiperplazi saptanıp tedavi edilmeyen kadınların %2'nde, atipili hiperplazilerin %23'nde endometrium kanseri geliştiği belirlenmiştir.

Endometrial örnekleme yapılacak hastalarda yaş kriter olmamalı, karşılanmamış östrojene maruz kalınma süresi bu kararı belirlemede dahi etkili olmalıdır. Genç, anovulatuvar kadınlarda da endometrium kanseri bildirilmiştir (98-100). Endometrial kalınlık normal (5-12) mm olarak değerlendirilse dahi karşılanmamış östrojen maruziyet süresi uzun olması halinde endometrial örnekleme düşünülmelidir. Diğer taraftan endometrial kalınlık >12 mm saptanması halinde klinik olarak hastalık riskinin az olduğu düşünülse dahi endometrial örnekleme yine yapılmalıdır (101).

## **İNFERTİLİTE**

PKOS vakalarının çoğunda kronik anovulasyon nedeniyle infertilite ile sık olarak karşılaşılır. Özellikle bir folikülün seçilerek 10 mm çapı geçmesi genellikle

gözlendiğinden, bu hastalarda ovulasyon gerçekleşmez ve ovulasyon indüksiyonuna ihtiyaç duyulur. Bu hasta grubunda konvansiyonel ovulasyon indüksiyonu protokollerinden genellikle olumlu sonuç alınmaktadır.

## 2.12 TEDAVİ

Polikistik over sendromunun tedavisinde günümüzde kabul edilmiş standart bir yaklaşım olmamakla birlikte hastanın gebelik arzusu olup olmamasına göre farklı tedavi yaklaşımları belirlenmektedir. Genellikle tüm hasta gruplarında yaşam tarzı değişiklikleri, diet, egzersiz ve kilo verilmesi en başta gelen tedavi yaklaşımıdır.

### **Kilo verme/Diet/Egzersiz**

Obesite, PKOS'lu kadınların üreme ve metabolik fonksiyonları üzerinde olumsuz etki gösterir. Aşırı kilolu ve obes hastalarda tek başına kilo verilmesi dolaşımdaki androjen seviyelerini azaltarak ve mensesin spontan oluşmasını sağlayarak PKOS'lu kadınlarda endokrin fonksiyonları regüle eder. Kilo verilmesi ile benzer olarak ovuluar fonksiyonlar iyileşir ve gebelik oranları artar. Bu değişiklikler vücut ağırlığında %5'lik kilo kaybıyla dahi bildirilmiştir (102). Kilo kaybı ile birlikte serbest testosteron seviyelerinde azalma SHGB düzeylerinde artış sonucunda ortaya çıkar (102). Dolaşımdaki luteinizan hormon seviyelerinde dahi azalma söz konusu olabilir (103). Hipokalorik diet uygulanan 18 PKOS'lu kadında ortalama ağırlık 77 kg'dan 57 kg'a gerilerken ortalama plazma testosteron konsantrasyonunun 0.75 ng/ml'den 0.39 ng/ml'e gerilediği gösterilmiştir (104). Ayrıca birçok kadında kilo verilmesi sonrası ovulasyonun gerçekleştiği yine bu çalışmada gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ortalama VKi 32 kg/m<sup>2</sup> olan, 3 aydan fazla süredir amenoreik, androstenedion, total testosteron ve dehidroepiandrostenedion konsantrasyonları artmış 20 PKOS tanılı hastaya hipokalorik diet (1000- 1500 kcal/gün) uygulanmış (104,105). 4.8 ile 15.2 kg (ortalama 9.7 kg) kilo verilmesinin ardından LH konsantrasyonlarında %45, açlık insülin düzeylerinde %40 ve total testosteron seviyelerinde %35 azalma

gözlenmiştir. Çoğu kadında ovulasyon gerçekleşmiş ve çoğu infertil hastanın gebe kaldığı belirlenmiştir.

Kilo verilmesinin diğer olumlu bir etkisi de insulin rezsitansının iyileştirilmesidir. Toplam 26 PKOS hastasından 13 tanesinin vücut ağırlığının en az %5'nde azalma kaydedilmiştir (106). 13 kadından 4'nün daha düzenli adet görmeye başladığı, 4'nün gebe kaldığı ve çoğunda hirsutizmus şikayetlerinde azalma olduğu saptanmış; kilo vermeyen diğer 13 hastada bu parametrelerde belirgin düzelme saptanmamıştır. 15 PKOS hastası üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, diet ve egzersiz sonrası az miktarda kilo verilmesi saptanırken, insulin duyarlılığında belirgin artış ve %56 oranında ovuluar sikluslarda geriye dönüş saptanmıştır (107).

PKOS hastalarında daha az karbohidratın daha az hiperinsulinemiye ve böylece daha az insulin direncine yol açacağı prensibinden yola çıkılarak düşük-karbohidratlı dietler poplarite kazanmıştır. Ancak 12 haftalık bir çalışmada, 28 aşırı kilolu PKOS hastasında uygulanan yüksek protein/ düşük karbohidrat diet (%30 protein, %40 karbohidrat, %30 yağ) ile düşük protein/ yüksek karbohidrat diet (%15 protein, %55 karbohidrat, % 30 yağ) karşılaştırıldığında kilo verilmesi, menstruel siklusta, insulin direncinde, dislipidemide iyileşme ve abdominal yağ dokusunda azalma açısından fark saptanmamıştır (108). Günümüzde PKOS hastalarında düşük karbohidratlı dietin daha fazla fayda sağlayacağı konusunda net bir görüş birliği mevcut değildir.

Egzersiz, tıpkı tip II DM'de olduğu gibi benzer faydalı etkiler gösterir ve egzersize bağlı bu etkiler için kilo kaybı olması gerekmemektedir (109).

### **Kombine Oral Kontraseptifler**

Oral kontraseptifler PKOS'un uzun dönem tedavisinde temel ilaç grubu arasında yer almaktadır. Hipofizer luteinizan hormon sekresyonunu, overden androjen sekresyonunu ve dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltarak PKOS'da rol alırlar. Farklı preparatlar farklı dozlarda progestin ve östrojen içerebilir ve farklı

etkiler gösterebilir. Örneğin progestinlerin dolaşımdaki SHBG üzerine etkilerinin farklı olduğu gösterilmiştir (110), ancak bu durumun klinik bir farklılığa yol açıp açmadığı henüz net değildir. Hangi oral kontraseptifin bugün için PKOS tedavisinde en iyi olduğu bilinmemektedir. Oral kontraseptifler aynı zamanda endometrial kanser riskini de azaltırlar, ancak PKOS'lu hastalarda bu etkinin ne derece ortaya çıktığı da henüz net değildir.

Genel toplumda oral kontraseptif kullanımı tip II DM gelişimi açısından risk artışına yol açmamaktadır. PKOS hastalarında oral kontraseptif kullanımının diabet gelişimine olumsuz katkısı olacağına dair veri mevcut değildir. Bunun yanı sıra, oral kontraseptiflerle androjenlerin baskılanması, dolaşımdaki trigliseridlerle birlikte HDL düzeylerinde artışa yol açar. Bu etkiler en fazla ilk 12 ayda ortaya çıkar, ardından 12 ile 36 boyunca dolaşımdaki lipid değerlerinde çok az değişiklik ortaya çıkar. PKOS hastalarında oral kontraseptif kullanılmasının kardiovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığı herhangi şekilde gösterilebilmiş değildir. Tek başına progestinlerin metabolik risk faktörleri üzerine etkileri değişkenlik göstermektedir ve tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Hirsutizm tedavisinde etkinliği kesin olarak kanıtlanmış ve onaylanmış herhangi bir oral kontraseptif mevcut değildir. PKOS hastalarında oral kontraseptif kullanımı ile hirsutizmde iyi sonuçlar alındığına dair birtakım gözlemsel ya da randomize olmayan çalışmalar olsa dahi, hirsutizm tedavisinde oral kontraseptiflerin etkinliği ile ilgili kesin kanıt henüz yoktur. Farklı oral kontraseptiflerin sonuçlarını karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur ve PKOS hastalarında hirsutizm tedavisinde hiçbir oral kontraseptifin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (111). Oral kontraseptiflerin flutamid gibi birtakım ajanlarla kombinasyonunun additif etkiye yol açabileceği savunulmuş (112). Drospirinone etken maddeli bir oral kontraseptif kullanılıyorsa, spironolakton dozunu azaltmakta ve potasyum seviyelerini kontrol etmekte fayda olacaktır.

## İnsulin Duyarlılaştırıcı Ajanlar

Tip II Diabetes Mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlar son yıllarda PKOS tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Biguanid (metformin), tiazolidinedion (troglitazon, pioglitazon, rosiglitazon) ve D-chiro-inositol dolaşımdaki insulin seviyesini azaltarak periferal insulin duyarlılığında iyileşme sağlar. Sulfanilürelerde olduğu gibi insulin sekresyonunu arttırmazlar. Böylece açlıkta normoglisemik olan PKOS hastalarında önemli risk faktörü olan hipoglisemiye nadiren yol açarlar. Bu ilaçlar sıklıkla insulin-duyarlılaştırıcı ajanlar olarak tanımlanmakla birlikte herbirinin etki potansiyeli ve kar-zarar oranları farklılık gösterir. Örneğin biguanidler kilo verilmesini sağlarken tiazolidinedion grubu kilo alınmasına yol açar. Aynı ilaç grubu açısından da farklılıklar olabilir. Örneğin, hepatotoksisite riski troglitazon ile son derece belirgin iken rosiglitazon ile oldukça düşük düzeydedir. Bu nedenle troglitazon satışı durdurulmuştur.

İnsulin duyarlılığının artırılması dolaşımdaki androjen düzeyinin azalması, ovulasyon oranlarında artış ve glukoz toleransında iyileşme ile karakterizedir. PKOS vakalarında 3-6 aylık metformin tedavisinin hastaların yaklaşık yarısında ovulatuvar fonksiyonlarda iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (113,114, 119). Uzun dönem tedavi sonrasında dolaşımdaki androjen seviyelerinde de azalma kaydedilmektedir. metformin ve tiazolidinedion'un PKOS hastalarında endometrial hiperplazi ya da neoplazi üzerine etkisi henüz net olarak bilinmemektedir.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sponsor olduğu bir çalışmada, yüksek riskli popülasyonda (ör: bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda) metforminin diabet gelişimini önleyebileceği savunulmuştur (115). Aynı çalışmada hepatotoksisite nedeniyle troglitazon kullanımına son verilmiştir. metformin kullanan PKOS hastalarında glukoz toleransı zamanla iyileşir ya da sabit kalır. Sonuçlar kesin olmamakla birlikte metformin kilo verilmesi ile ilişkili olabilir. Günümüzde PKOS vakalarında diabet önlenmesi amacıyla insulin duyarlılaştırıcı ajanların proflaktik olarak kullanımıyla ilgili yeterli veri mevcut değildir. Ancak devam eden çalışmalar

göstermektedir ki bozulmuş glukoz toleransının daha agresif tedavi edilmesi diabet önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

İnsulin duyarlılaştırıcı ajanların kullanımı ile diabet ve insulin direnci saptanan hastaların kardiovasküler risk profilinde iyileşme sağlamak mümkün olmakla birlikte bu ajanların kardiovasküler hastalıkların primer önlenmesinde mi yoksa sekonder önlenmesinde mi rolü olduğu henüz net değildir. Ancak bu ajanlar ile lipid profilinde benzer şekilde düzelmeye PKOS hastalarında saptanmamıştır. Benzer şekilde insulin duyarlılaştırıcı ajanların kardiyak koruyucu etkisi henüz bilinmemektedir.

İnsulin duyarlılaştırıcı ajanlar aynı anda hem hiperinsulinemi hem de hiperandrojenemi iyileştirerek hirsutizm tedavisinde fayda sağlayabilir. Troglitazon ile 12 aylık tedavi sonrasında hirsutizmde belirgin iyileşme saptanırken, metforminin hirsutizm üzerine belirgin olumlu katkısı gösterilememiştir (116, 117). İnsulin duyarlılaştırıcı ajanların hirsutizmde kullanımı ile ilgili daha geniş araştırmalara ihtiyaç mevcuttur.

## **Metformin**

Birçok randomize çalışmada, metformin kullanımının PKOS hastalarında ovulatuvar fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (113, 118-121). En sık uygulama dozu 1500 mg/gün olup, 2000 mg/gün dozu son yıllarda önerilen doz şeklindedir. Klomifen sitrat ve gonadotropinlere ek olarak da uygulanmaktadır. PKOS tanısı olup klomifen-rezistan vakalarda plasebo ile karşılaştırıldığında metformin uygulamasının gebelik oranlarını belirgin olarak arttırdığı belirlenmiştir (122).

Laktik asidoz riski metformin kullanımı ile oldukça düşüktür ve özellikle kötü kontrollü diabet hastalarında ve bozulmuş renal fonksiyonlu hastalarda ortaya çıkar. En sık yan etkiler gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir: bulantı- kusma, diare, iştahsızlık, hazımsızlık, abdominal dolgunluk. Bu yan etkiler düşük doz başlayarak dozun giderek arttırılması ile azaltılabilir.



Metformin'in insanda bilinen teratojenik riski ve embriyotoksik etkisi yoktur, gebelikte güvenilir olabileceği düşünülmektedir (123). Bazı klinisyenler düşük oranlarını azaltmak amacıyla erken gebelikte kullanımını önermektedirler ancak bunu kanıtlar veriler henüz yeterli değildir.

### **Tiazolidinedionlar**

Tiazolidinedionlar, peroksizom proliferatör aktivatör reseptör (PPAR- $\gamma$ ) agonistidir ve insulin duyarlılığını postreseptör düzeyde iyileştirirler. Troglitazon'un ovulasyon ve hirsutizm üzerine doz bağımlı olumlu etkisi gösterilmiştir ve bu etkinin hiperinsulinemi ve serbest testosteron seviyelerinde azalma neticesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir (124). Rosiglitazon ve pioglitazon gibi yeni kuşak tiazolidinedionların hepatotoksisite açısından daha güvenilir oldukları düşünülmektedir. Bunun yanısıra hayvan çalışmalarında embriyotoksik olabilecekleri gösterilmiş ve PKOS'lu kadınlarda etkileri ile yayınlanmış henüz az miktarda veri mevcuttur.

### **Antiandrojenler**

Antiandrojen ajanların hiçbirisi kadınlarda hiperandrojenizmin tedavisi amacıyla ortaya çıkmamış ve bu amaçla kullanımları onaylanmamıştır. PKOS hastalarında ampirik olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler esas olarak testosteron ve diğer androjenlerin primer olarak androjen reseptörüne bağlanmasını antagonize ederler. Androjenlerin antagonize edilmesi dolaşımdaki lipid seviyeleri diğer metabolik olaylarda iyileşme sağlayabilir. Randomize çalışmalarda hirsutizmin tedavisinde spironolakton, flutamid ve finasterid'in hepsinin benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (125). Her ne kadar PKOS hastalarında hirsutizm açısından en iyisi hangisi bilinmese de, herbirinin ayrı ayrı faydalı etkileri mevcuttur. Antiandrojenler teratojeniktirler ve hasta gebe kaldığı takdirde erkek fetusda eksternal genityada feminizasyona (ambigus genitale) yol açarlar. O nedenle sıklıkla oral kontraseptiflerle kombine halde kullanılırlar.

## **Spironolakton**

Diüretik ve aldosteron antagonisti olan spironolakton, aynı zamanda androjen reseptörüne antagonist olarak bağlanır. Over ve adrenal steroidogenezin inhibisyonu, kıl foliküllerinde androjen reseptörü için kompetisyon ve 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesinin direkt inhibisyonu gibi bazı etkileri de söz konusudur. Sıklıkla kullanım dozu günde 2 kez olmak üzere 25-100 mg/gün olup, yan etkiler ile klinik bioyararlılığın dengelenmesi açısından doz ayarlaması yapılmalıdır. Tam klinik etkinin ortaya çıkması 6 ay kadar sürebilir. Spironolakton kullanan kadınların %20 kadarı sık adet görme şikayeti tarif edebilir. Hiperkalemiye yol açabileceği ve mevcut hiperkalemiyi derinleştirebileceğinden dolayı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Nadiren gebelerde kullanımı ile erkek fetuslarda ambigus genitale bildirilen olgular mevcuttur. Her ne kadar spironolakton'un antiandrojen olarak uzun yıllardır kullanılıyor olması ve birçok klinik çalışmada faydalarının gösterilmesine karşılık, çalışmalarda vaka sayısının sınırlı olması hirsutizm tedavisinde kullanılması konusunda kesin kanıt oluşmamasına neden olmaktadır.

## **Flutamid**

Androjen reseptör agonisti olan flutamid, gözlemsel çalışmalarda hirsutizme karşı faydalı olduğu gösterilmiş diğer bir non-steroidal antiandrojendir. En sık yan etki ciltte kuruluştur ve nadiren bazı vakalarda hepatite yol açabilir. En sık kullanılan doz 250 mg/gün olup, son yıllarda 125 hatta 62.5 mg dozları da kullanılmıştır. Kesin teratojendir ve kullanımı esnasında kesinlikle kontrasepsiyon uygulanmalıdır. PKOS'lu kadınlara flutamid uygulamasının LDL kolesterol seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (126).

## **Finasterid**

Finasterid, hem tip I, hem de tip II 5- $\alpha$  redüktaz enzimini inhibe eder (Tip I esas olarak ciltte, tip II ise prostatta ve reproduktif dokuda bulunur). Prostat kanserinin tedavisinde 5 mg formları ve erkek alopesi tedavisi için 1 mg formları

mevcuttur. Hirsutizm tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (127, 128). Hepatik ve renal toksisitesi minimal olması nedeniyle diğer antiandrojenlerden daha iyi tolere edilebilir. Erkek fetuslarda kesin teratojendir ve kontrasepsiyon mutlaka uygulanmalıdır.

### **Klomifen Sitrata/ Gonadotropinler**

Klomifen sitrata, PKOS hastaları dahil olmak üzere anovulatuvar kadınların tedavisinde ilk seçenek ilaç olmuştur. PKOS vakalarının %80 kadarında klomifen sitrata ile ovulasyon sağlanır ve bu hastaların %50 kararında gebelik elde edilir (129). Klomifen sitrata gebe kalan hastaların yarısı 50 mg klomifen sitrata kullanan, %20'si de 100 mg klomifen sitrata kullanan hastalardır. Gebeliklerin büyük kısmı ilk 6 ovulatuvar siklusda elde edilir. Tedavi süresinin uzatılması tedaviye çok az miktarda katkı sağlar. Klomifen kullanımına cevapla ilgili belirgin bir prognostik faktör olmamakla birlikte kilolu hastalarda daha yüksek doza ihtiyaç duyulacağı ve başarısızlık oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Uygulama süresinin uzatılması ya da deksametazon eklenmesi gibi alternatif klomifen sitrata rejimleri tedaviye eklenmiştir. DHEAS seviyeleri yüksek (>2000 ng/ml) olan hastalarda klomifen sitrata ek olarak deksametazon uygulamasının PKOS hastalarında ovulasyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (130, 131).

Klomifen sitrata tedavisinin başarısız olduğu hasta grubunda ovulasyon indüksiyonu amacıyla gonadotropinler kullanılabilir. PKOS hastalarında yüksek doz ile düşük doz gonadotropin protokolleri karşılaştırılmış ve düşük doz protokolle daha yüksek gebelik oranları (%40'a %20) ve daha düşük multifoliküler ovulasyon (%27'e %74) bildirilmiştir (132). Düşük doz grubunda çoğul gebelik, ovaryen hiperstimulasyon sendromuna daha az oranda rastlanmıştır.

## **Laparoskopik Cerrahi**

Subfertil PKOS vakalarının birinci basamak tedavisinde lazer ya da diatermi ile laparoskopik ovaryen drilling işleminin etkinliği henüz net değildir. Klomifen sitrata yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak olarak gonadotropin yerine laparoskopik uygulamasının ovulasyon ya da gebelik oranları açısından fark oluşturduğuna dair veri mevcut değildir. 3 ay süre ile gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu ile over cerrahisini karşılaştıran randomize bir çalışmada gebelik ve düşük oranları açısından fark saptanmamıştır. Laparoskopik drilling sonrası çoğul gebelik oranları azalmaktadır. Bazı vakalarda over drilling ile ilişkili faydalar geçici olabilir ve drilling PKOS vakalarında metabolik anormallikleri düzeltmemektedir.

### 3- GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Vaka Seçimi

01/07/2007 ile 01/09/2008 tarihleri arasında polikistik over sendromu tanısı düşünülen, yaşları 17-37 arasında değişen, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran toplam 42 hasta çalışmaya alındı. Dahil etme kriterleri olarak Rotterdam 2003 kriterleri (133) kullanıldı. 3 kriterden en az 2'nin belirlenmesi ile PKOS tanısı konuldu:

- Oligo ve/veya anovulasyon (6'dan daha az menstruel siklus ya da 6 aydan uzun süre ile amenore)
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- Polikistik overler (ultrasonografide 2-9 mm arasında en az 12 folikül ya da artmış over hacmi ( $>10 \text{ cm}^3$ ))

Sigara-alkol kullanımı, tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, diabetes mellitus, infertilite öyküsü ve son 3 ay içerisinde oral kontraseptif, glukokortikoid kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar grup I (n=22) ve grup II (n=20) olmak üzere 2 gruba ayrıldı ve herbir grupta yer alan hastalar aşırı kilolu ( $\text{VKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve normal kilolu ( $\text{VKİ} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) şeklinde tekrar iki gruba ayrıldı. Her iki grupta üçer hasta takipler sırasında ikinci kontrollere gelmemeleri nedeniyle takipten çıkartıldı. Çalışma protokolu lokal etik kurul komitesi tarafından kabul edildi (İAEK No:2/14). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara aydınlatılmış onam formu doldurtuldu.

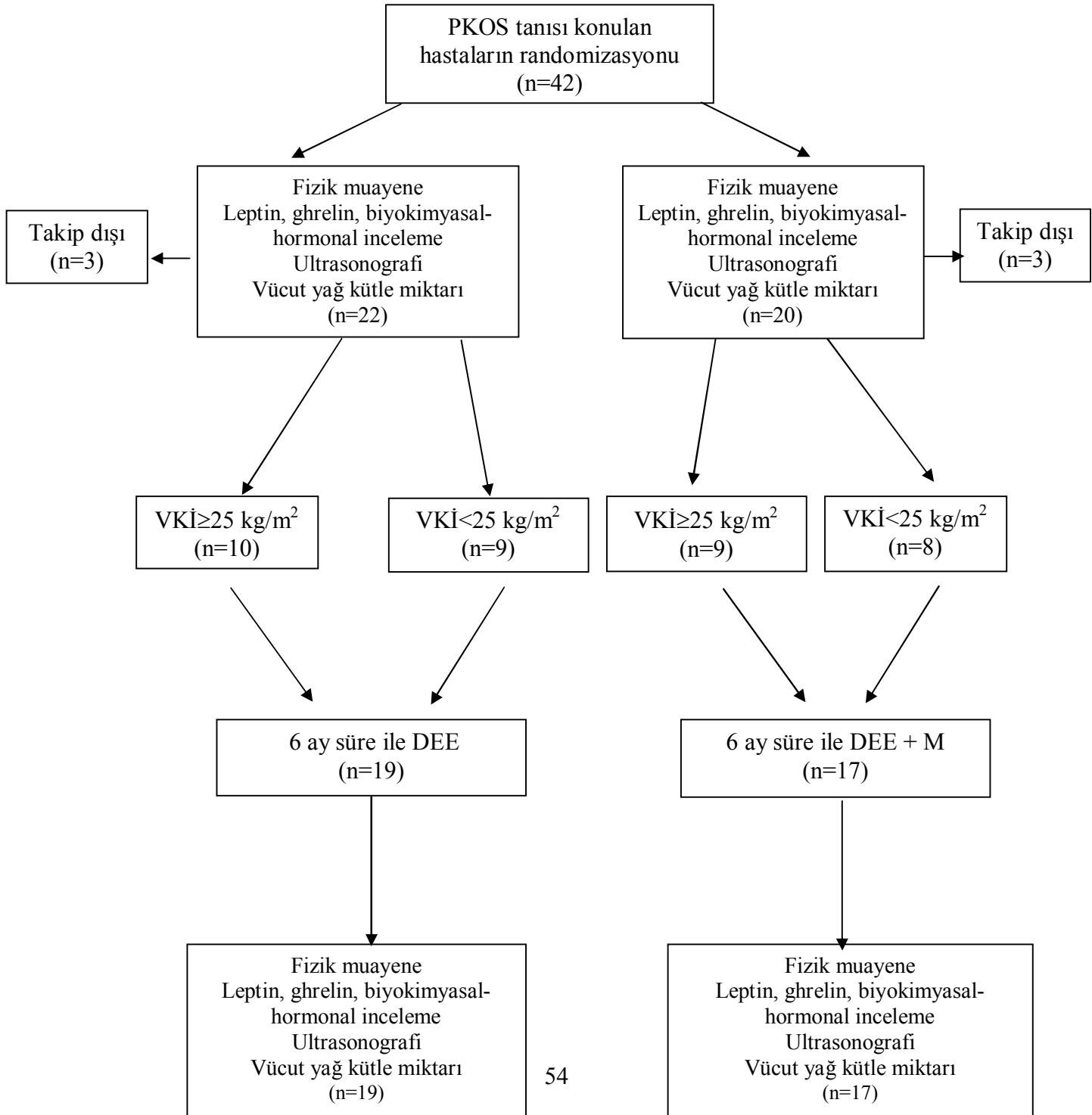
#### 3.2. Çalışma protokolu:

Çalışma protokolu Şekil 3.1'de özetlenmiştir. Bilgisayar aracılı bir liste oluşturulmasının ardından hastalar yine aynı program aracılığıyla rastgele grup 1 ve grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı:

- Grup I'deki hastalara antiandrojenik etkinliği en az olduğu düşünülen bir oral kontraseptif (Yasmin®, 21 tablet, herbir tablette 3 mg Drospirenon + 30 µg Etilin Estradiol (DEE); Schering, Berlin, Almanya) ilacını menstruel kanamanın birinci

gününde başlamak kaydıyla 21 gün süre ile siklik olarak 6 ay kullandı. Hastalara düzenli olarak diet önerilmedi.

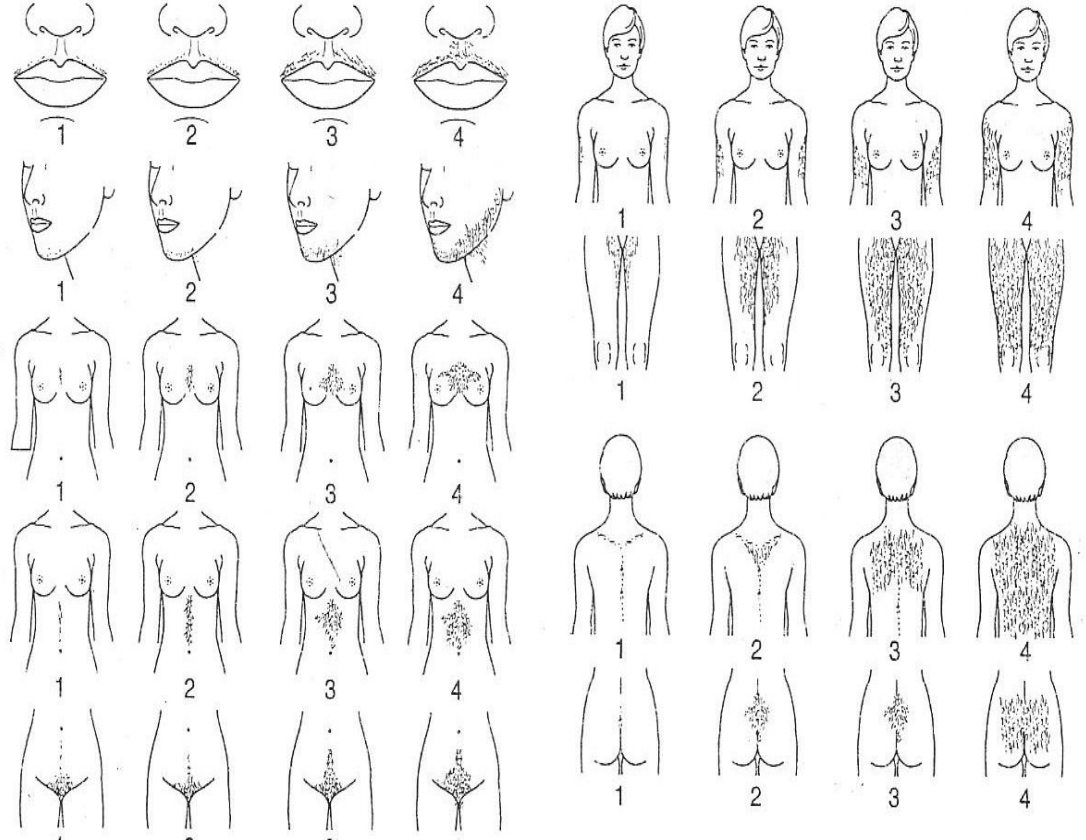
- Grup II'deki hastalara antiandrojenik etkinliği en az olduğu düşünülen bir oral kontraseptif (Yasmin®, 21 tablet, herbir tablette 3 mg drospirenon + 30 µg etinil estradiol (DEE); Schering, Berlin, Almanya) ilacını menstruel kanamanın birinci gününde başlamak kaydıyla 21 gün süre ile siklik olarak 6 ay ve metformin (M) (Glifor® 850 mg, Bilim, Türkiye) ilacını ise 6 ay süre ile günde 1 tablet kullandılar. Hastalara düzenli olarak diet önerilmedi.



Şekil 3.1. Çalışma Protokolü

### 3.3 Klinik Değerlendirme

Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların detaylı anamnezi alındı. Ağırlıkları ve boyları belirlendi, ardından VKİ'leri hesaplandı (ağırlık (kg) / boy (m)<sup>2</sup>). Bel ve kalça çevreleri gluteal bölgenin en geniş kısmında ve belde en dar kısmında ölçüldü ve ardından bel-kalça oranı (BKO) hesaplandı. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey hirsutizm skalası ile değerlendirildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2- Modifiye Ferriman- Galleway skorlama sistemi

### 3.4 Laboratuvar İncelemeleri

#### a- Hormon ve Biyokimya

Tüm laboratuvar incelemeleri ve ultrasonografi incelemeleri ya spontan adet 2-4. günleri arasında ya da progesteron kullanımının ardından çekilme kanamasının 2-4. günleri arasında yapıldı. Bir gecelik açlık süresini takip eden sabah tüm kan örnekleri vakum ile elde edildi ve hemen santrifüj edilerek -20° Cde

saklandı. Serum FSH, LH, total testosteron, SHBG, serbest androjen indeksi, 17-OH-P, açlık kan şekeri, açlık kan şekeri/insulin oranı, HOMA-IR, başlangıçta ve tedavinin 6. ayında ve OKS tedavisinin bitiminden 6 hafta sonra Kocaeli Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda tekrar değerlendirildi. Tüm parametreler aynı kişi tarafından kayıt edildi. Serbest androjen indeksi ( $SAI=T/SHBG*100$ ) formülü ile hesaplandı. İnsulin direnci homeostaz model uygulaması ( $HOMA-IR=(AK\dot{S}*\dot{I}/18)/22.5$ ) ile değerlendirildi.  $HOMA-IR<2.5$  ve/veya açlık kan şekeri/ açlık insulin $<4.5$  değerler insulin direnci olarak kabul edildi.

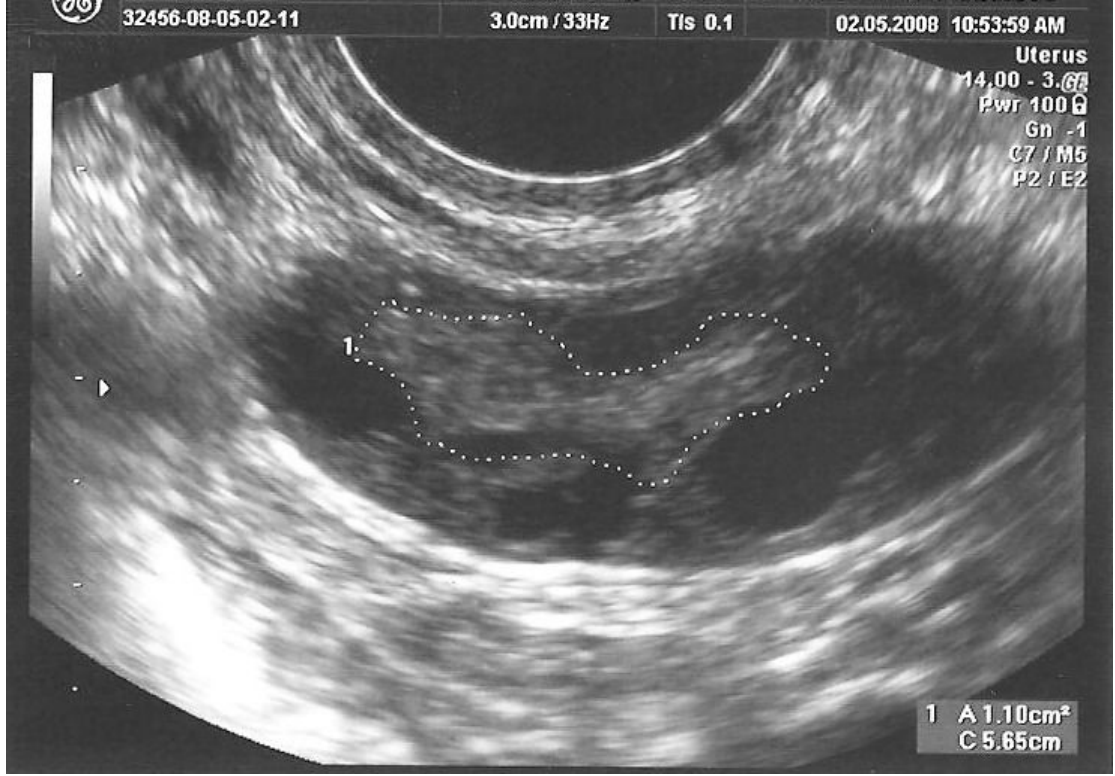
Plazma glukoz seviyeleri glukoz oksidaz tekniği ile kan alınır alınmaz otoanalizörde çalışıldı ve insulin düzeyleri EIA yöntemi ile ticari kitler ile çalışılmıştır (Immulate 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, ABD). Serum leptin düzeyleri EIA yöntemi ile ticari kitler ile çalışılmıştır (BioSource Europe S.A. rue de l'Industrie 8 B-1400 Nivelles Belgium). Çalışma içi ve toplam tekrarlanabilirlik düşük ve yüksek konsantrasyonlarda belirlenmiş tekrarlanabilirlik aralıklarını ifade etmektedir. Çalışma içi tekrarlanabilirlik değerleri leptin için %3,6-5,2 olarak bildirilmiştir. Serum ghrelin düzeyleri EIA yöntemi ile ticari kitler ile çalışılmıştır (BioVendor Laborotorni, mediana Czech Republic). Çalışma içi tekrarlanabilirlik değerleri ghrelin için %5,5-10,3 ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik değerleri %5,9-10,9 olarak bildirilmiştir. Serum LH, FSH, estradiol, testosteron ve kortizol düzeyleri Elektrokemiluminesans İmmünoassay "ECLIA" ile ticari kitler üzerinde çalışılmıştır (Roche Diagnostics GmbH, D-68298, Mannheim, Almanya). Buna göre çalışma içi tekrarlanabilirlik değerleri FSH için %1,4-2,0; LH için %0,8-1,8; estradiol için %1,6-5,7; testosteron için %0,9-4,6 ve kortizol için %1,0-1,4 olarak bildirilmiştir. Çalışmalar arası tekrarlanabilirlik değerleri ise FSH için %2,9-5,3; LH için %1,9-5,2; estradiol için %2,3-6,2; testosteron için %1,6-7,4 ve kortizol için %1,4-1,6 olarak bildirilmiştir. Androstenedion düzeyleri EIA yöntemi ile ticari kitler ile çalışılmıştır (DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya). Androstenedion için çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik değerleri sırasıyla %4,7-9,1 ve %8,8-12,1 olarak bildirilmiştir. SHBG düzeyleri EIA yöntemi ile ticari kitler ile çalışılmıştır (Immulate 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, ABD). SHBG için çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik



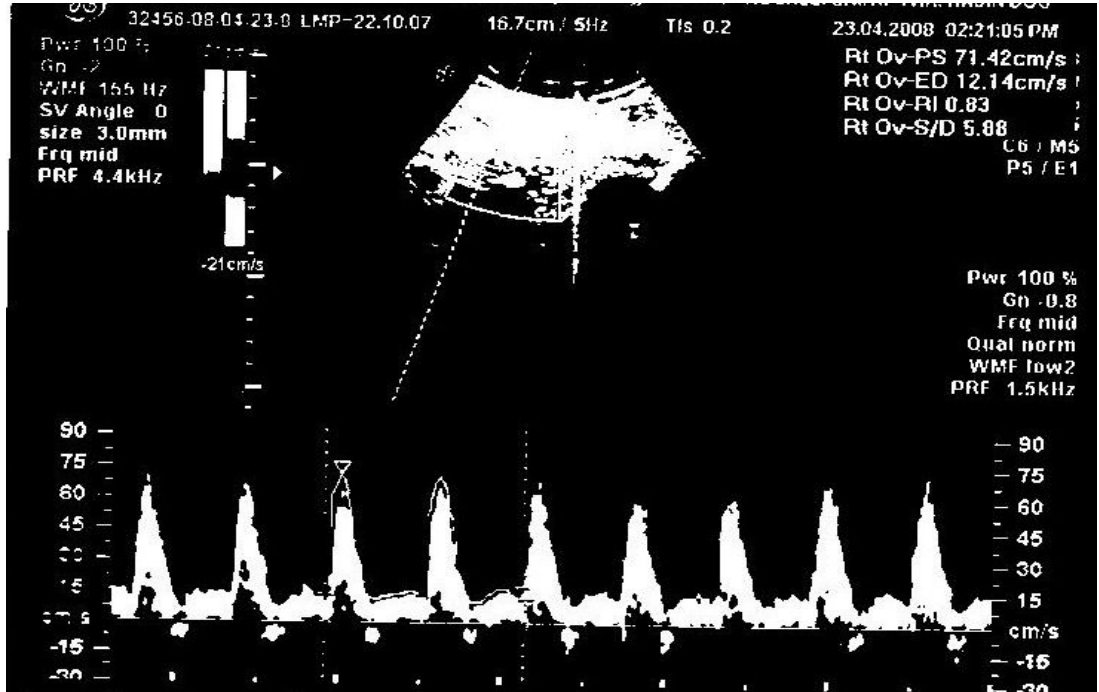
değerleri sırasıyla %2,3-5,3 ve %4,0-6,6 olarak bildirilmiştir. 17-OH-progesteron düzeyleri EIA yöntemi ile ticari kitler ile çalışılmıştır (DSL, Inc. Corporate Headquarters, Webster, Texas, ABD). 17-OH-progesteron için çalışma içi ve çalışmalar arası tekrarlanabilirlik değerleri sırasıyla %4,9-5,1 ve %4,26-67,6 olarak bildirilmiştir.

### **b- Ultrasonografi**

Çalışmanın başlangıcında, mensesin foliküler fazında ilk 4 gün içerisinde ultrasonografi (3-D Voluson 730D Pro, version 4.03, General Electrics, USA) transvaginal ya da transabdominal yoldan aynı operatör tarafından gerçekleştirildi (Y.Ç.). Over hacmi, folikül sayısı, over stromal ekojenite ve over stromal alan ölçümleri gerçekleştirildi. Over hacmi şu formüle göre hesaplandı:  $Hacim = D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$  (D1: uzun çap, D2: ön-arka çap, D3: over transvers çapı) (37). Folikül sayısı değerlendirilirken, boyutları 2-9 mm arasında en az 12 folikül varlığı araştırıldı. Over stromal ekojenitesi 1 (normal), 2 (orta derecede artmış ekojenite), 3 (belirgin artmış ekojenite) şeklinde puanlandırıldı (37). Merkezde yer alan hiperekojenik alan olarak belirlenen stroma etrafında kaliperin çepeçevre dolaştırılması ile stromal alan hesaplandı (Şekil 3.3). Over içi damarlara ait Doppler akım ölçümleri gerçekleştirildi. Pik sistolik ve diastol-sonu akım arasındaki farkın ortalama maksimum akım hızına bölünmesi şeklinde tanımlanan pulsatilite indeks (PI) değerleri hesaplandı. Aynı şekilde, pik sistolik ve diastol-sonu akım arasındaki farkın pik sistolik akıma bölünmesi şeklinde tanımlanan Rezistans indeks (RI) değerleri hesaplandı (Şekil 3.4). Her iki overe ait herbir değer ayrı ayrı hesaplanıp ayrı ayrı değerlendirildi.



Şekil 3.3 Ultrasonografik olarak over stromal alan ölçümü



Şekil 3.4 Ultrasonografik olarak over kan akımı rezistans indeks (RI) ölçümü.

### **c- Dual X-ışını Absorpsiyometri (DEXA)**

Çalışmanın başlangıcında Dual X-ışını Absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile hastaların vücut yağ kütle miktarı toplam 6 bölgede belirlendi. Altı bölgenin herbiri için çizgiler ile sınırlar belirlenerek yağ kütle miktarı ölçümü gerçekleştirildi. Ölçüm, Norland XR-36 densitometre (Norland Co., Fort Atkinson, WI, ABD) cihazı ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD'nda gerçekleştirildi (134). Bu bölgeler: baş bölgesi (1), gövde bölgesi (2), abdomen (3), kol bölgesi (4), bacak bölgesi (5) ve tüm vücut (6) şeklinde sıralandı. Tüm ölçümler araştırma ve hastalar hakkında bilgi sahibi olmayan aynı uygulayıcı tarafından (S.İ.) gerçekleştirildi.

### **3.5 İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler SPSS 11.5 (SPSS Inc., Şikago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Buna göre normal dağılım belirlenmemesi nedeniyle aşırı kilolu olan ve olmayan gruplar arasındaki farklar Mann Whitney U testi kullanılarak ve tedavi öncesi ve sonrası değerler Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bağlantı katsayılarının hesaplanmasında Spearman bağlantı katsayısı kullanılmıştır. 0.05'ten küçük ya da eşit  $p$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada hastalara ait başlangıç değerleri hastaların kiloları temel alınarak aşırı kilolu ( $VKİ \geq 25$ ) ve normal kilolu ( $VKİ < 25$ ) gruplar arasında değerlendirilmiştir. Bu şekilde hastalara ait sosyodemografik özellikler karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1). Yaş ve menarş yaşı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Hiperandrojenizme ait klinik bulgular arasında yer alan akne, alopesi, akantozis nigrikans gibi bulgular ve hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi olarak modifiye Ferriman-Gallwey skoru karşılaştırılmış ve aynı şekilde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vücut kütle indeksi ve bel-kalça oranı gruplar arasında değerlendirildiğinde, aşırı kilolu grupta gerek VKİ, gerekse de BKO istatistiksel anlamlı olacak şekilde farklı saptanmıştır (her ikisi için de  $p < 0.001$ ).

**Tablo 4.1-** Hastalara ait sosyodemografik veriler ve hiperandrojenizme ait klinik bulgular.

	<b>Aşırı kilolu grup (<math>VKİ \geq 25</math>) (n=19)</b>	<b>Normal kilolu grup (<math>VKİ &lt; 25</math>) (n=17)</b>	<b>p</b>
<b>yaş (yıl)</b>	25,1±5,6	23,0±4,8	0,1
<b>menarş yaşı (yıl)</b>	12,9±1,4	12,6±1,1	0,6
<b>vücut kütle indeksi (<math>kg/m^2</math>)</b>	30,9±6,6	20,9±1,9	<0.001*
<b>bel- kalça oranı</b>	0,90±0,11	0,68±0,05	<0.001*
<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	8,6±4,9	8,7±3,3	0,9
<b>akne</b>	0,3±0,5	0,5±0,7	0,4
<b>alopesi</b>	0,2±0,4	0,1±0,4	0,9
<b>akantozis nigrikans</b>	0,1±0,2	0	0,8

\*: Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0.05$ .

Bazal leptin, ghrelin, LH/FSH, total testosteron, serbest androjen indeks, SHBG, 17-OH-P, DHEAS, AKŞ/insulin oranı ve HOMA-IR her iki grupta yer alan aşırı kilolu ve normal kilolu hastalar arasında karşılaştırılmış ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Aşırı kilolu grupta yer alan hastalarda serum leptin düzeyleri anlamlı olarak yüksek ve serum ghrelin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (her ikisi için de  $p<0.001$ ). Diğer biyokimyasal ve hormonal belirteçler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

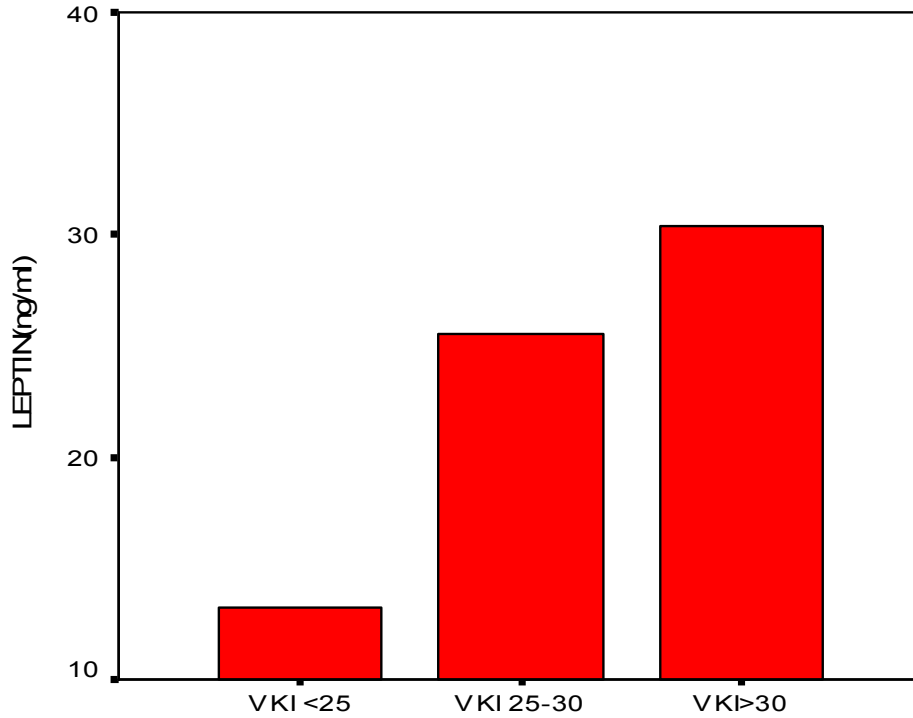
**Tablo 4.2-** Hastalara ait bazal hormonal ve biyokimyasal parametrelerin aşırı kilolu ve normal kilolu gruplar arasında karşılaştırılması.

	<b>Aşırı kilolu grup (VKİ≥25) (n=19)</b>	<b>Normal kilolu grup (VKİ&lt;25) (n=17)</b>	<b>p</b>
<b>leptin (ng/ml)</b>	27,7±10,1	13,2±5,4	<0,001*
<b>ghrelin (pg/ml)</b>	0,57±0,03	0,97±0,53	<0,001*
<b>LH/FSH</b>	1,8±1,1	1,7±1,4	0,3
<b>total testosteron (ng/dl)</b>	59,7±31,2	66,1±42,9	0,9
<b>Serbest androjen indeks</b>	191,2±183,9	138,7±126,5	0,4
<b>SHBG (nmol/L)</b>	52,7±40,6	72,5±51,2	0,06
<b>17-OH-P (ng/ml)</b>	0,7±0,3	0,6±0,2	0,3
<b>DHEAS (microg/dl)</b>	241,6±133,9	225,2±158,6	0,5
<b>AKŞ/insulin</b>	13,3±10,5	11,9±6,4	0,9
<b>HOMA-IR</b>	2,8±1,5	2,0±1,3	0,1

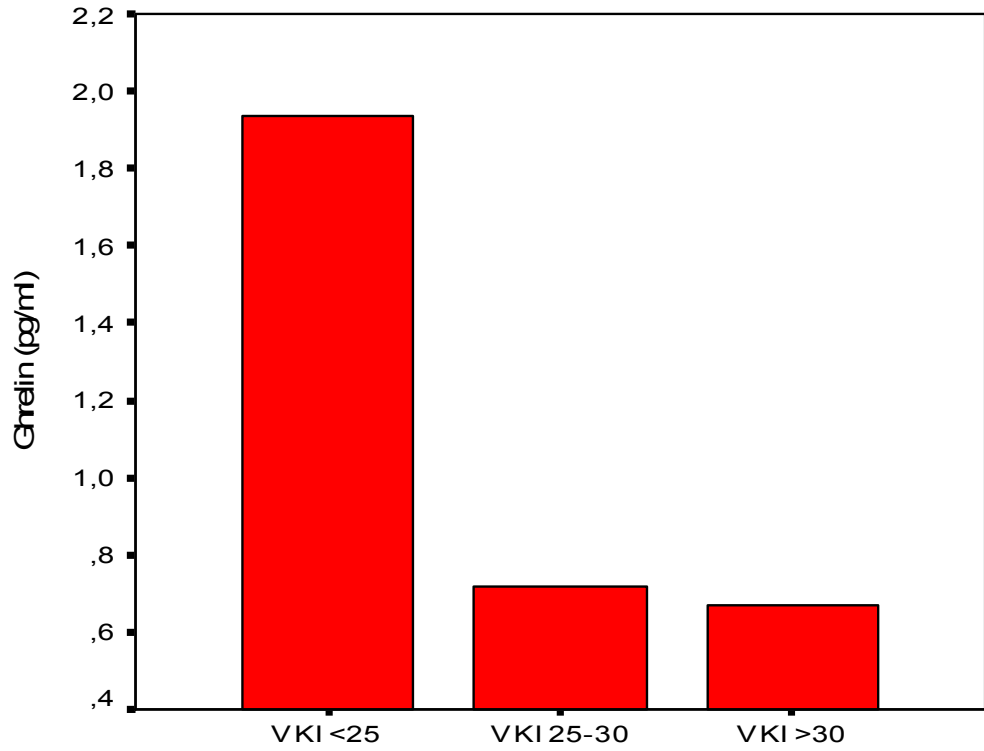
\*: Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı,  $p<0.05$ .

Hastalara ait bazal leptin ve ghrelin düzeyleri hastaların vücut kütle indekslerine göre tekrar yorumlanmıştır. Hastalar vücut kütle indekslerine göre 3 gruba ayrıldılar: VKİ <25, VKİ 25-30 ve VKİ >30 olacak şekilde. Ortaya çıkan grafikler Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Serum leptin düzeyleri vücut kütle indeksinin artmasıyla paralel olarak artış göstermektedir. Benzer olarak serum ghrelin düzeylerinin de vücut kütle indeksinin artmasıyla ters orantılı olarak azaldığı tespit edilmiştir.

**Şekil 4.1** Tedavi öncesi serum leptin düzeylerinin vücut kütle indekslerine göre grafiksel olarak gösterilmesi (p<0.001)

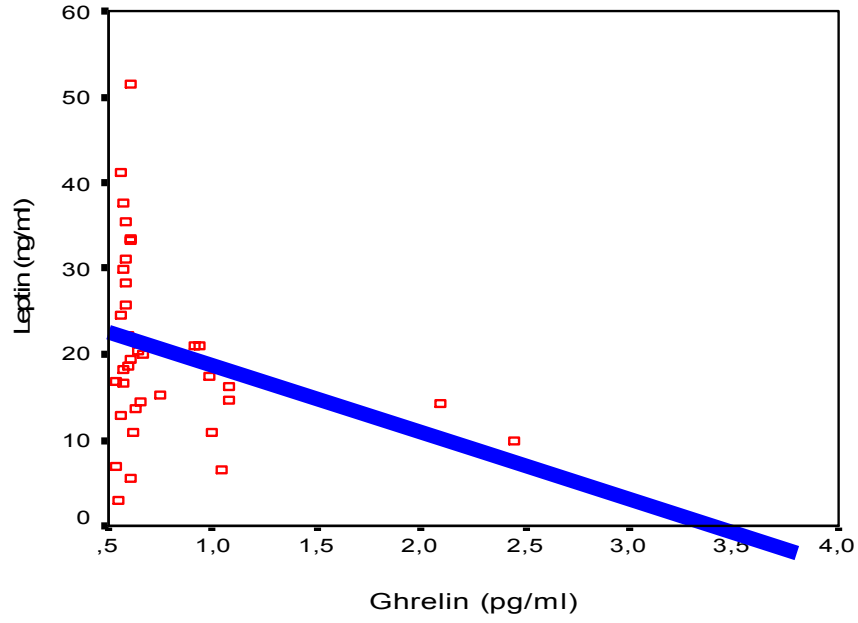


**Şekil 4.2** Tedavi öncesi serum ghrelin düzeylerinin vücut kütle indekslerine göre grafiksel olarak gösterilmesi (p=0.005)

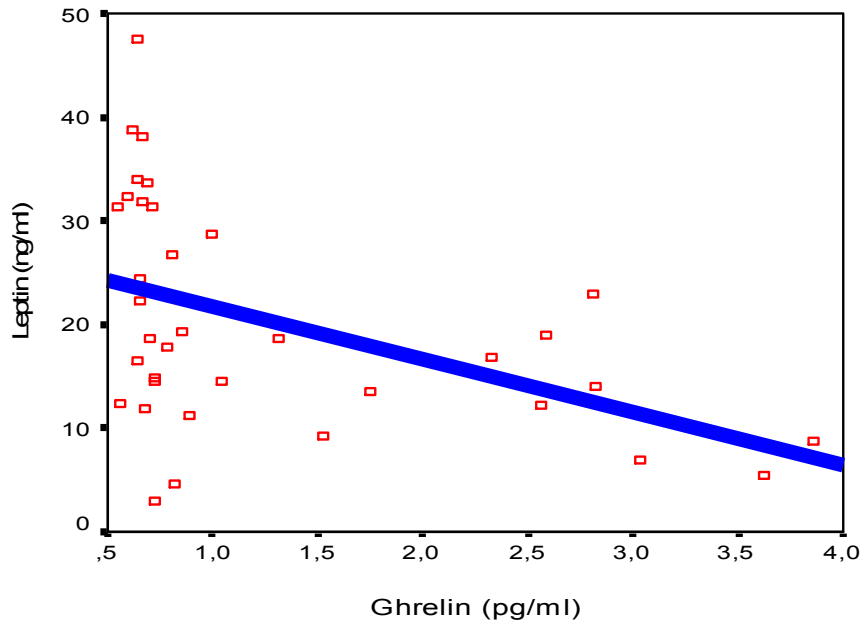


Bazal serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Şekil 4.3, 4.4). Bu analiz sonucunda bazal serum leptin düzeyleri ile ghrelin düzeyleri arasında anlamlı bağıntı tespit edilmezken, tedavi sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ters bağıntı tespit edilmiştir (sırasıyla  $r=-0,297$ ,  $p=0,1$ ;  $r=-0,575$ ,  $p<0,001$ ).

**Şekil 4.3** Tedavi öncesi serum ghrelin ve leptin düzeyleri arasındaki ters bağıntıyı gösteren grafik ( $r=-0,297$ ,  $p=0,1$ ).



**Şekil 4.4** Tedavi sonrası serum ghrelin ve leptin düzeyleri arasındaki ters bağıntıyı gösteren grafik ( $r=-0,575$ ,  $p<0,001$ ).





**Tablo 4.3-** Tedavi öncesi serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve hiperandrojenizme ait klinik bulgular arasında bağıntı katsayıları (r).

	Leptin		Ghrelin	
	Aşırı Kilolu (VKİ≥25) (n=19)	Normal Kilolu (VKİ<25) (n=17)	Aşırı Kilolu (VKİ≥25) (n=19)	Normal Kilolu (VKİ<25) (n=17)
<b>BKO</b>	0,36	0,320	-0,265	0,081
<b>VKİ</b>	-0,64	0,147	0,066	0,529*
<b>mFG</b>	-0,70	0,328	0,138	0,478
<b>Akne</b>	-0,389	0,290	-0,240	0,237
<b>Alopesi</b>	-0,212	-0,16	-0,308	-0,31
<b>Akantozis</b>	0,043	-	0	-
<b>Nigrikans</b>				

**BKO-** Bel-kalça oranı

**VKİ-** Vücut kütle indeksi

**mFG-** modifiye Ferriman-Gallwey skoru

\*p <0,05

Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile antropometrik ölçümler ve hiperandrojenizme ait klinik bulgular arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.3). Buna göre gerek aşırı kilolu grupta, gerekse de normal kilolu grupta BKO, VKİ, mFG ölçümlerinde ve akne, alopesi, akantozis nigrikans gibi klinik bulgular ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bağıntı tespit edilmemiştir.

Serum ghrelin düzeyleri ile yapılan bağıntı analizinde leptinle benzer olarak gerek aşırı kilolu grupta, gerekse de normal kilolu grupta BKO, mFG ölçümlerinde ve akne, alopesi, akantozis nigrikans gibi klinik bulgular ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bağıntı tespit edilmemiştir. Ancak, serum ghrelin düzeyi

ile VKİ arasında normal kilolu grupta istatistiksel anlamlı pozitif bağıntı saptanmıştır (r=0,529, p=0,02)

**Tablo 4.4-** Tedavi öncesi serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile hiperandrojenizm ve glukoz intoleransına ait laboratuvar bulguları arasında bağıntı katsayıları (r).

	Leptin		Ghrelin	
	Aşırı Kilolu (VKİ≥25) (n=19)	Normal Kilolu (VKİ<25) (n=17)	Aşırı Kilolu (VKİ≥25) (n=19)	Normal Kilolu (VKİ<25) (n=17)
LH	-0,80	0,617**	-0,258	0,199
T	0,037	0,480	0,055	0,091
SAİ	0,335	0,497**	-0,05	-0,282
SHBG	0,299	-0,187	0,110	0,499*
17-OH-P	-0,15	-0,234	-0,109	0,027
AKŞ/İ	0,074	-0,079	-0,018	-0,377
HOMA-IR	-0,067	0,080	-0,109	0,346
DHEAS	0,186	0,331	0,186	-0,438

\*p <0,05

\*\*p <0,01

Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile hiperandrojenizm ve glukoz intoleransına ait laboratuvar bulguları arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.4). Buna göre, serum leptin düzeyleri ile total T, SHBG, 17-OH-P, AKŞ/İ, HOMA-IR ve DHEAS düzeyleri arasında aşırı kilolu ve normal kilolu grupta istatistiksel anlamlı bağıntı saptanmamıştır. Benzer olarak serum leptin düzeyleri ile LH ve SAİ arasında aşırı kilolu grupta bağıntı tespit edilmezken, normal kilolu grupta pozitif bağıntı saptanmıştır (sırasıyla r=0,617, p=0,008; r=0,497, p=0,04). Bu durumda LH ve SAİ ile leptin arasında vücut ağırlığından bağımsız olarak ilişki olabilir.

Serum ghrelin düzeyleri ile LH, total T, SAİ, 17-OH-P, AKŞ/İ, HOMA-IR ve DHEAS düzeyleri arasında aşırı kilolu ve normal kilolu grupta istatistiksel anlamlı

bağıntı saptanmamıştır. SHGB düzeyleri aşırı kilolu grupta serum ghrelin düzeyleri ile bağıntı göstermezken, normal kilolu grupta pozitif bağıntı saptanmıştır ( $r=0,499$ ,  $p=0,04$ ). Aşırı kilolu gruptan farklı olarak normal kilolu grupta ghrelin ile SHGB arasındaki pozitif bağıntı, kilodan bağımsız olarak ghrelin düzeylerinin SHGB ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 4.5-** Tedavi öncesi serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile DEXA vücut yağ kütlesi arasında bağıntı katsayıları (r).

	Leptin		Ghrelin	
	Aşırı Kilolu (VKİ $\geq$ 25) (n=19)	Normal Kilolu (VKİ<25) (n=17)	Aşırı Kilolu (VKİ $\geq$ 25) (n=19)	Normal Kilolu (VKİ<25) (n=17)
<b>Abdomen</b>	0,197	0,161	0,221	0,549*
<b>Gövde</b>	0,280	0,168	0,054	0,461
<b>Kol</b>	-0,020	0,054	-0,037	-0,049
<b>Bacak</b>	0,218	-0,015	-0,128	0,266
<b>Toplam</b>	0,247	0,112	-0,034	0,381

\*p <0,05

Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile DEXA vücut yağ kütlesi arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.5). Buna göre, sadece serum ghrelin düzeyleri ile abdomende lokalize yağ kütle miktarı ile normal kilolu grupta pozitif bağıntı saptanmıştır ( $r=0,549$ ,  $p=0,02$ ). Onun haricinde abdomen, gövde, kol, bacak ve toplam yağ kütle indeksi ile serum leptin- ghrelin düzeyleri arasında bağıntı saptanmamıştır. Bu sonuçlar, normal kilolu grupta abdominal yağ kütlesi ile ghrelin arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 4.6-** Tedavi öncesi tüm hastalara ait serum leptin ve ghrelin düzeylerinin her iki over stromal alan -ekojenite ve abdominal vücut yağ kütlesi ile arasında bağıntı katsayıları (r).

	<b>Leptin (n=36)</b>	<b>Ghrelin (n=36)</b>
<b>Sağ over</b>		
stromal alan (cm <sup>2</sup> )	0,625*	-0,485*
stromal ekojenite	0,606**	-0,245
<b>Sol over</b>		
stromal alan (cm <sup>2</sup> )	0,610*	-0,413**
stromal ekojenite	0,356*	-0,204
<b>Vücut Yağ Dağılımı (gr)</b>		
Abdomen	0,606*	-0,233
<b>İnsulin direnci</b>		
HOMA-IR	0,178	0,155
AKŞ/İnsulin	0,47	-0,171

\*p <0,01

\*\*p<0,05

Tedavi öncesi tüm hastalara ait serum leptin ve ghrelin düzeylerinin her iki over stromal alan ve ekojenite ve abdominal vücut yağ kütlesi ile arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.6). Bu analiz sonucunda PKOS tanısı almış hastalarda serum leptin düzeyleri ile sağ ve sol over stromal alan ve stromal ekojenite arasında pozitif güçlü bağıntı tespit edilmiştir. Benzer olarak leptin düzeyleri ile abdomende lokalize vücut yağ kütle miktarı ile arasında pozitif bağıntı bulunmuştur. İnsulin direncinin değerlendirilmesi amacıyla incelenen HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri ile leptin arasında istatistiksel anlamlı bağıntı saptanmamıştır. Ghrelin düzeyleri ile yapılan bağıntı analizinde sadece sağ ve sol over stromal alan değerleri ile arasında güçlü negatif bağıntı tespit edilmiştir. Stromal ekojenite ölçümü ile ghrelin düzeyleri arasında ve benzer olarak abdomende lokalize vücut yağ kütle

miktarı ile arasında herhangi bağıntı saptanmamıştır. Leptine benzer şekilde, ghrelin ile HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bağıntı saptanmamıştır.

**Tablo 4.7** Tedavi öncesi bazal ultrasonografik parametrelerin aşırı kilolu ve normal kilolu gruplar arasında karşılaştırılması.

	<b>Aşırı kilolu grup (VKİ≥25) (n=19)</b>	<b>Normal kilolu grup (VKİ&lt;25) (n=17)</b>	<b>p</b>
<b>Hacim (cm<sup>3</sup>)</b>			
<b>sağ over</b>	11,7±1,8	8,3±0,6	<0,001*
<b>sol over</b>	11,7±1,5	8,9±0,5	<0,001*
<b>Folikül sayısı (n)</b>			
<b>sağ over</b>	14,4±1,9	13,0±0,8	0,01*
<b>sol over</b>	14,4±1,6	12,8±1,1	0,003*
<b>Pulsatilite indeksi</b>			
<b>sağ over</b>	2,7±0,6	2,4±0,5	0,2
<b>sol over</b>	2,6±0,5	2,4±0,5	0,2
<b>Rezistans indeks</b>			
<b>sağ over</b>	1,2±0,1	1,3±0,1	0,05
<b>sol over</b>	1,2±0,1	1,2±0,1	0,7
<b>Stromal ekojenite</b>			
<b>sağ over</b>	2,2±0,4	1,2±0,4	<0,001*
<b>sol over</b>	2,2±0,5	1,2±0,4	<0,001*
<b>Stromal alan (cm<sup>2</sup>)</b>			
<b>sağ over</b>	1,4±0,1	1,1±0,1	<0,001*
<b>sol over</b>	1,4±0,1	1,2±0,1	<0,001*

\*: \*: Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Gruplar arasında over hacmi, folikül sayısı, pulsatilite indeksi (PI), rezistans indeks (RI), stromal ekojenite ve stromal alan ölçümlerine ait sonuçlar sırasıyla sağ

ve sol over için tablo 4.7'de sunulmuştur. Her iki overin ultrasonografik incelemesinde over hacmi istatistiksel anlamlı olacak şekilde aşırı kilolu grupta daha fazla olarak ölçülmüştür (her iki grup için  $p < 0,001$ ). Aynı şekilde folikül sayısı benzer olarak aşırı kilolu grupta daha fazla sayıda ölçülmüştür (sırasıyla sağ ve sol over için  $p$  değerleri 0,01 ve 0,003). Over Doppler incelemesinde pulsatilite ve rezistans indeks incelemelerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Aşırı kilolu gruptaki ovarian stromal ekojenite ve stromal alan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur (Tüm gruplar için  $p < 0,001$ ).

**Tablo 4.8** Serum leptin, ghrelin, hormonal ve biyokimyasal parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.

	Grup I		Grup II	
	(VKİ≥25) Aşırı kilolu(n=10)	(VKİ<25) Normal(n=9)	(VKİ≥25) Aşırı kilolu(n=9)	(VKİ<25) Normal(n=8)
<b>Leptin (ng/ml)</b>				
önce	29,0±11,4	13,4±6,0	24,9±8,5	12,9±5,1
sonra	30,1±11,0	12,5±5,6	24,1±6,9	12,1±5,7
p	0,8	0,02*	0,6	0,09
<b>Ghrelin (pg/ml)</b>				
önce	0,58±0,02	0,7±0,1	0,59±0,02	1,2±0,6
sonra	0,68±0,05	1,14±0,65	0,72±0,13	2,8±0,7
p	0,005*	0,01*	0,01*	0,01*
<b>LH (mIU/mL)</b>				
önce	12,2±8,3	10,4±8,7	11,1±6,8	6,5±4,3
sonra	8,9±5,6	8,5±6,0	8,2±5,2	6,4±5,3
p	0,007*	1	0,2	0,7
<b>LH/FSH</b>				
önce	1,9±1,1	2,2±1,7	1,7±1,2	1,1±0,5
sonra	1,7±1,1	1,6±1,1	1,2±0,4	0,9±0,4
p	0,4	0,3	0,3	1

<b>Total testosteron (ng/dl)</b>				
<b>önce</b>	52,2±23,7	74,7±44,0	68,1±37,4	56,4±42,3
<b>sonra</b>	59,4±24,7	76,7±49,2	52,9±34,3	66,1±66,3
<b>p</b>	0,6	0,5	0,1	0,3
<b>Serbest Androjen İndeks</b>				
<b>önce</b>	197,5±234,6	199,9±142,6	184,2±118,6	69,8±55,9
<b>sonra</b>	263,3±172,8	194,8±172,2	147,5±140,5	100,7±67,1
<b>p</b>	0,4	0,9	0,1	0,2
<b>SHBG (nmol/L)</b>				
<b>önce</b>	54,3±46,2	41,2±9,5	50,9±35,9	107,7±56,7
<b>sonra</b>	30,0±20,1	59,6±48,1	60,3±49,7	84,6±63,7
<b>p</b>	0,1	0,5	0,6	0,9
<b>DHEAS (microg/dl)</b>				
<b>önce</b>	205,8±83,2	262,1±165,2	281,4±170,8	183,8±150,3
<b>sonra</b>	229,3±110,0	221,2±121,9	248,4±132,9	182,0±144,1
<b>p</b>	0,9	0,7	0,3	0,8
<b>17-OH-P (ng/ml)</b>				
<b>önce</b>	0,8±0,3	0,67±0,2	0,72±0,2	0,54±0,2
<b>sonra</b>	0,6±0,3	0,9±0,9	0,75±0,9	0,61±0,3
<b>p</b>	0,6	0,8	0,2	0,5
<b>AKŞ/I</b>				
<b>önce</b>	9,8±5,5	14,6±8,1	14,4±13,7	11,9±5,7
<b>sonra</b>	8,0±4,2	13,8±7,9	11,7±6,7	14,5±8,5
<b>p</b>	0,4	0,5	0,7	0,3
<b>HOMA-IR</b>				
<b>önce</b>	2,8±1,3	1,8±0,8	2,7±1,8	2,2±1,7
<b>sonra</b>	3,2±1,6	1,9±0,9	2,1±1,0	1,6±0,6
<b>p</b>	0,8	0,5	0,4	0,4

\*: Wilcoxon testine göre istatistiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Serum leptin ve ghrelin düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmış ve tablo 4.8’de gösterilmiştir. Buna göre grup 1 ve grup 2’de, hem aşırı kilolu hem de normal kilolu hastalarda tedavi sonrasında ghrelin düzeylerinin tedavi öncesi değerlere göre anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir (Grup 1’de aşırı kilolu grup için  $p=0,005$ ; Grup 1 normal kilolu grup ve Grup 2 normal ve aşırı kilolu grup için  $p=0,01$ ). Serum leptin düzeyleri DEE grubunda sadece normal kilolu alt grupta tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlere göre azalmış olarak saptanmıştır ( $p=0,02$ ). LH düzeyleri gruplara göre değerlendirildiğinde aşırı kilolu grupta DEE grubunda tedavi sonrasında öncesi değerlere göre azalma tespit edilmiştir ( $p=0,007$ ). Diğer parametreler arasında yer alan total testosteron, serbest androjen indeksi, SHBG, 17-OH-P, DHEAS, AKŞ/İnsulin ve HOMA-IR düzeyleri incelendiğinde, tedavi sonrasında öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.9** Sağ overe ait USG parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.

	Grup I		Grup II	
	(VKİ≥25)	(VKİ<25)	(VKİ≥25)	(VKİ<25)
	Aşırı kilolu(n=10)	Normal(n=9)	Aşırı kilolu(n=9)	Normal(n=8)
<b>Hacim (cm<sup>3</sup>)</b>				
<b>önce</b>	11,5±2,0	8,6±0,6	11,9±1,6	8,2±0,5
<b>sonra</b>	11,0±1,4	8,5±0,6	11,4±1,3	8,0±0,5
<b>p</b>	0,1	0,2	0,01*	0,02*
<b>Folikül sayısı (n)</b>				
<b>önce</b>	13,6±1,9	13,0±0,8	15,4±1,6	13,0±0,9
<b>sonra</b>	13,0±1,6	12,4±0,9	13,8±1,3	11,9±0,4
<b>p</b>	0,2	0,2	0,02*	0,02*



<b>Pulsatilite İndeksi</b>				
<b>önce</b>	2,5±0,4	2,6±0,7	2,9±0,7	2,2±0,3
<b>sonra</b>	2,4±0,4	2,6±0,5	2,8±0,7	2,2±0,3
<b>p</b>	0,07	0,4	0,1	0,8
<b>Rezistans İndeks</b>				
<b>önce</b>	1,2±0,1	1,3±0,2	1,1±0,1	1,2±0,1
<b>sonra</b>	1,2±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1
<b>p</b>	0,8	0,06	0,6	0,1
<b>Stromal ekojenite</b>				
<b>önce</b>	2,3±0,4	1,2±0,4	2,1±0,3	1,3±0,5
<b>sonra</b>	2,2±0,4	1,2±0,4	1,6±0,5	1,1±0,3
<b>p</b>	0,3	1,0	0,04*	0,3
<b>Stromal alan (cm<sup>2</sup>)</b>				
<b>önce</b>	1,44±0,1	1,15±0,06	1,42±0,14	1,16±0,07
<b>sonra</b>	1,35±0,1	1,2±0,04	1,28±0,11	1,11±0,08
<b>p</b>	0,02*	0,09	0,008*	0,03*

\*: Wilcoxon testine göre istatistiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Sağ overde grup I'de hacim ve folikül sayısı incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrasında herhangi farklılık izlenmezken, Grup II'de hem aşırı kilolu, hem de normal kilolu grupta over hacminde ve folikül sayısında belirgin azalma tespit edilmiştir (aşırı kilolu ve normal kilolu gruplar için sırasıyla p=0,01, 0,02; 0,02, 0,02) (Tablo 4.9). Sağ over Doppler incelemesinde, hem grup I'de, hem de grup II'de kan akımları açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Stromal ekojenite değerlendirildiğinde, sadece grup 2'de aşırı kilolu grupta belirgin azalma belirlenmiştir (p=0,04). Stromal alan ölçümü DEE grubunda normal kilolu alt grupta tedavi sonrasında anlamlı farklılık göstermezken, aşırı kilolu alt grupta tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı olacak şekilde stromal alanda azalma belirlenmiştir (Aşırı kilolu grup; p = 0,02). DEE + M grubunda ise, hem aşırı kilolu hem de normal kilolu gruplarda tedavi sonrasında stromal alan ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak azalmış şekilde saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0,008 ve 0,03).

**Tablo 4.10** Sol overe ait USG parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.

	<b>Grup I</b>		<b>Grup II</b>	
	<b>(VKİ≥25)</b>	<b>(VKİ&lt;25)</b>	<b>(VKİ≥25)</b>	<b>(VKİ&lt;25)</b>
	<b>Aşırı kilolu(n=10) Normal(n=9)</b>		<b>Aşırı kilolu(n=9) Normal(n=8)</b>	
<b>Hacim (cm<sup>3</sup>)</b>				
<b>önce</b>	11,7±1,7	8,9±0,6	11,6±1,3	8,9±0,5
<b>sonra</b>	11,5±1,4	8,8±0,5	11,1±1,0	8,9±0,6
<b>p</b>	0,2	0,2	0,007*	0,2
<b>Folikül sayısı (n)</b>				
<b>önce</b>	13,7±1,8	12,7±1,2	15,3±0,8	13,1±1,0
<b>sonra</b>	12,5±1,1	12,4±0,7	13,6±0,7	12,7±1,5
<b>p</b>	0,03	0,4	0,006*	0,4
<b>Pulsatilite İndeksi</b>				
<b>önce</b>	2,5±0,2	2,6±0,5	2,7±0,6	2,3±0,3
<b>sonra</b>	2,5±0,3	2,6±0,6	2,6±0,6	2,3±0,3
<b>p</b>	0,6	0,7	0,1	0,6
<b>Rezistans İndeks</b>				
<b>önce</b>	1,2±0,1	1,3±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1
<b>sonra</b>	1,2±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1
<b>p</b>	0,1	0,3	0,4	0,6
<b>Stromal ekojenite</b>				
<b>önce</b>	2,4±0,5	1,2±0,4	2,0±0,5	1,4±0,5
<b>sonra</b>	2,2±0,4	1,2±0,4	1,9±0,3	1,4±0,5
<b>p</b>	0,2	1,0	0,3	1,0
<b>Stromal alan (cm<sup>2</sup>)</b>				
<b>önce</b>	1,38±0,08	1,17±0,05	1,43±0,13	1,22±0,06
<b>sonra</b>	1,32±0,1	1,16±0,04	1,36±0,14	1,22±0,09
<b>p</b>	0,007*	0,5	0,04*	0,7

\*: Wilcoxon testine göre istatistiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Sol over hacim ve folikül sayısı değişimi açısından incelenmiştir (Tablo 4.10). Grup II'de aşırı kilolu grupta hem over hacminde hem de folikül sayısında tedavi sonrasında belirgin azalma saptanmıştır (sırasıyla p=0,007 ve 0,006). Stromal alan ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında sol overde grup I ve II'de sadece aşırı kilolu alt gruplarda stromal alan ölçümlerinde azalma tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,007 ve 0,04).

**Tablo 4.11** Vücut kütle indeksi, bel-kalça oranı, Ferriman-Galleway skoru ve vücut yağ dağılımının (VYD) tedavi öncesi ve sonrası gruplara göre dağılımı.

	Grup I		Grup II	
	(VKİ≥25) Aşırı kilolu(n=10)	(VKİ<25) Normal(n=9)	(VKİ≥25) Aşırı kilolu(n=9)	(VKİ<25) Normal(n=8)
<b>VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m<sup>2</sup>):</b>				
<b>önce</b>	31,9±6,98	20,5±2,0	29,7±6,5	21,4±1,8
<b>sonra</b>	30,7±6,0	20,6±2,4	28,6±5,7	21,1±1,5
<b>p</b>	0,1	0,9	0,2	0,8
<b>BEL-KALÇA ORANI:</b>				
<b>önce</b>	0,95±0,1	0,7±0,07	0,8±0,10	0,6±0,03
<b>sonra</b>	0,94±0,1	0,7±0,06	0,8±0,08	0,6±0,03
<b>p</b>	0,3	0,7	0,4	0,4
<b>FG SKORLAMASI</b>				
<b>önce</b>	9,9±2,9	6,4±3,1	10,8±3,7	8,5±3,6
<b>sonra</b>	7,4±2,0	5,7±2,6	7,3±3,4	8,0±3,3
<b>p</b>	0,006*	0,06	0,007*	0,03*
<b>VÜCUT YAĞ DAĞILIMI:</b>				
<b>Gövde (gr)</b>				
<b>önce</b>	21387±6763	9225±1718	16238±5044	10195±2196
<b>sonra</b>	20790±5857	9555±2164	15811±5643	10043±1983
<b>p</b>	0,5	0,4	0,3	0,2

<b>Abdomen (gr)</b>				
<b>önce</b>	8938±2837	3640±859	7135±2396	4490±1218
<b>sonra</b>	9038±2133	4084±1131	6422±2510	4382±1055
<b>p</b>	0,9	0,05	0,03*	0,4
<b>Kol (gr)</b>				
<b>önce</b>	7143±6667	1443±445	3145±2226	1358±566
<b>sonra</b>	6588±1016	1361±478	2824±2080	1341±516
<b>p</b>	0,6	0,4	0,02*	0,7
<b>Bacak (gr)</b>				
<b>önce</b>	12758±2624	7886±987	11298±3461	8001±1323
<b>sonra</b>	12024±2676	7626±1124	10543±2104	7779±1251
<b>p</b>	0,1	0,5	0,1	0,3
<b>Toplam (gr)</b>				
<b>önce</b>	38387±11710	19239±2575	31455±10451	20262±3602
<b>sonra</b>	37161±10015	19296±3541	29993±10400	19878±3227
<b>p</b>	0,3	0,7	0,1	0,4

\*: Wilcoxon testine göre istatistiksel olarak anlamlı,  $p < 0.05$ .

Gruplar vücut kitle indeksi (VKİ), bel kalça oranı (BKO) ve vücut yağ kütle (VYK) miktarı açısından karşılaştırıldılar (Tablo 4.11). DEE + M grubunda ortalama vücut kütle indeksinde tedavi sonrasında hafif derecede bir azalma tespit edilmiştir, ancak istatistiki anlamlılığı bulunmamıştır ( $29,7 \pm 6,5$  ve  $28,6 \pm 5,7$ ;  $p=0.2$ ). Gruplar arasında vücut kütle indeksi ve bel-kalça oranı açısından tedavi sonrasında ve öncesinde herhangi farklılık tespit edilmedi. Hastaların Ferriman-Gallwey skorları değerlendirildiğinde, Grup I'de aşırı kilolu alt grupta, Grup II'de hem aşırı kilolu, hem normal kilolu alt gruplarda istatistiksel anlamlı olarak skorda azalma tespit edilmiştir (sırasıyla p değerleri 0,006; 0,007; 0,03).

VYK miktarı incelemesinde grup I'de normal kilolu alt grupta, grup II'de aşırı kilolu alt grupta abdomen incelemesinde tedavi sonrasında öncesine göre

anlamli bir azalma tespit edilmiştir (sirasıyla p=0,05 ve 0,03). Ayrıca grup II’de kol bölgesindeki yağ dağılımında tedavi öncesine göre azalma tespit edilmiştir (p=0,02). Abdomen ve kol bölgeleri haricinde incelenen tüm kesitlerde ve toplam incelemede her iki grupta da anlamlı farklılık belirlenmemiştir.

**Tablo 4.12-** Over stromal alan ve ekojenite ile tedavi öncesi ve sonrası abdominal ve toplam vücut yağ kütleleri arasında bağıntı katsayıları (r).

	Abdominal Vücut Yağ Kütlesi				Toplam Vücut Yağ Kütlesi			
	Grup I (n=19)		Grup II (n=17)		Grup I (n=19)		Grup II (n=17)	
	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
<b>Sağ over</b>								
<b>Stromal alan</b>	0,713**	0,470	0,444	0,236	0,753**	0,503*	0,490*	0,322
<b>Ekojenite</b>	0,776**	0,732**	0,448	0,432	0,786**	0,843**	0,501*	0,491*
<b>Sol over</b>								
<b>Stromal alan</b>	0,832**	0,750**	0,678**	0,236	0,859**	0,769**	0,737**	0,448
<b>Ekojenite</b>	0,631**	0,664**	0,496*	0,507*	0,639**	0,713**	0,525*	0,513*

\*p <0,05

\*\*p<0,01

Over stromal alan ve ekojenite ile tedavi öncesi ve sonrası abdominal ve toplam vücut yağ kütleleri arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.12). Bu analize göre, DEE grubunda tedavi öncesi ve sonrası abdominal ve toplam vücut yağ kütlesi ile over stromal alan ve ekojenite arasında güçlü bağıntı tespit edilmiştir. DEE + M grubunda ise sağ overde tedavi öncesinde abdominal yağ kütlesi ile sol over stromal alan ve ekojenite arasında ve toplam vücut yağ kütlesi ile hem sağ over, hem sol over stromal alan ve ekojenite arasında bağıntı tespit edilmiştir. Ultrasonografik incelemeler ile abdominal yağ kütlesi arasında DEE + M grubunda tedavi sonrasında bağıntı belirlenmemiştir. Toplam vücut yağ kütlesi açısından değerlendirildiğinde,

DEE + M grubunda her iki stromal alan ile arasında bağıntı saptanmazken, stromal ekojenite ile her iki over arasında bağıntı belirlenmiştir. Tüm bağıntılar overlerin her ikisinde aynı anda belirlenmemesine karşılık abdominal ve toplam vücut yağ kütlesi ile over stromal alan ve ekojenite arasında tedavi öncesi ve sonrası bağıntı olduğu anlamına gelmektedir.

**Tablo 4.13-** Over stromal alan ve ekojenite ile tedavi öncesi ve sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).

	<b>Leptin</b>				<b>Ghrelin</b>			
	<b>Grup I (n=19)</b>		<b>Grup II (n=17)</b>		<b>Grup I (n=19)</b>		<b>Grup II (n=17)</b>	
	<b>önce</b>	<b>sonra</b>	<b>önce</b>	<b>sonra</b>	<b>önce</b>	<b>sonra</b>	<b>önce</b>	<b>sonra</b>
<b>Sağ over</b>								
<b>Stromal alan</b>	0,625**	0,311	0,643**	0,623**	-0,456*	-0,250	-0,637**	-0,604**
<b>Ekojenite</b>	0,619**	0,662**	0,706**	0,295	-0,386	-0,220	-0,620**	-0,450
<b>Sol over</b>								
<b>Stromal alan</b>	0,668**	0,654**	0,489*	0,607**	-0,343	-0,326	-0,285	-0,488**
<b>Ekojenite</b>	0,385	0,552**	0,496*	0,123	-0,469*	-0,418	-0,179	-0,281

\*p <0,05

\*\*p<0,01

Over stromal alan ve ekojenite ile tedavi öncesi ve sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.13). Buna göre, serum leptin düzeyleri ile hem DEE hem de DEE + M grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında pozitif bağıntı söz konusudur. Serum ghrelin düzeyleri ile stromal alan arasında özellikle DEE + M grubunda anlamlı negatif bağıntı belirlenmiştir. Bu durum özellikle M tedavisinin eklenmesi ile insulin direncinde azalma ve bu durumun stromal alan üzerine etkisiyle ilişkili olabilir.

**Tablo 4.14-** Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).

	HOMA-IR				AKŞ/İnsulin			
	Grup I (n=19)		Grup II (n=17)		Grup I (n=19)		Grup II (n=17)	
	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
<b>Leptin</b>	-0,250	0,571*	0,243	0,129	0,525*	-0,458*	-0,154	0,087
<b>Ghrelin</b>	0,120	-0,353	-0,281	-0,330	-0,426	0,442	0,535*	0,202

\*p <0,05

Serum leptin ve ghrelin düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında yapılan bağıntı analizinde sadece tedavi sonrasında HOMA-IR ile leptin arasında DEE grubunda pozitif bağıntı tespit edilmiştir (r=0,571, p<0,05) (Tablo 4.14). AKŞ/İnsulin oranı ile leptin arasında DEE grubunda hem tedavi öncesi hem sonrası bağıntı söz konusu iken, DEE + M grubunda tedavi öncesinde ghrelin ile bağıntı saptanmıştır.

**Tablo 4.15-** Vücut yağ dağılımı ile tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).

	HOMA-IR				AKŞ/İnsulin			
	Grup I (n=19)		Grup II (n=17)		Grup I (n=19)		Grup II (n=17)	
	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
<b>Abdomen</b>	0,593*	0,505*	0,350	0,754**	-0,376	-0,338	-0,431	-0,502*
<b>Gövde</b>	0,428	0,514*	0,408	0,645**	-0,235	-0,462	-0,464	-0,451
<b>Kol</b>	-0,136	0,256	0,191	0,571*	0,205	-0,266	-0,216	-0,210
<b>Bacak</b>	0,493*	0,550*	0,350	0,606*	-0,298	-0,394	-0,360	-0,456
<b>Toplam</b>	0,483*	0,562*	0,362	0,684**	-0,271	-0,453	-0,398	-0,432

\*p <0,05

\*\*p <0,01

Vücut yağ dağılımı ile tedavi öncesi ve sonrası HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin düzeyleri arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.15). Bu analizde, DEE + M grubunda tedavi öncesinde herhangi bağıntı saptanmazken, tedavi sonrası özellikle abdomende olmak üzere incelenen tüm bölgelerdeki yağ kütlesinde istatistiksel anlamlı pozitif bağıntı tespit edilmiştir. Bu durum, insulin direncinde M sonrası azalmanın abdominal ve diğer bölgelerdeki yağ dağılımı üzerine olumlu katkısını göstermektedir.

**Tablo 4.16-** Vücut yağ dağılımı ile tedavi öncesi ve sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı katsayıları (r).

	Leptin				Ghrelin			
	Grup I (n=19)		Grup II (n=17)		Grup I (n=19)		Grup II (n=17)	
	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra	önce	sonra
<b>Abdomen</b>	0,787**	0,796**	0,234	0,263	-0,263	-0,333	-0,304	-0,483*
<b>Gövde</b>	0,758**	0,795**	0,235	0,320	-0,267	-0,352	-0,312	-0,582**
<b>Kol</b>	0,275	0,335	0,368	0,418	-0,147	-0,228	-0,377	-0,434
<b>Bacak</b>	0,750**	0,753**	0,291	0,303	-0,364	-0,349	-0,292	-0,615**
<b>Toplam</b>	0,745**	0,785**	0,285	0,351	-0,294	-0,353	-0,331	-0,562*

\*p <0,05

\*\*p <0,01

Vücut yağ dağılımı ile tedavi öncesi ve sonrası serum leptin ve ghrelin düzeyleri arasında bağıntı analizi yapılmıştır (Tablo 4.16). Bu analizde, leptin düzeyleri ile kol bölgesi hariç diğer bölgelerde DEE grubunda tedavi öncesi ve sonrası pozitif bağıntı tespit edilmiştir. DEE + M grubunda leptin düzeyleri ile bölgeler arasında istatistiksel anlamlı bağıntı tespit edilmemiştir. Benzer olarak DEE grubunda tedavi öncesi ve sonrasında ghrelin düzeyleri ile vücut bölgeleri arasında bağıntı saptanmamıştır. DEE + M grubu ile serum ghrelin düzeyleri arasında tedavi öncesi anlamlı bağıntı tespit edilmemiştir, ancak aynı grupta tedavi sonrasında ghrelin düzeyleri ile kol bölgesi hariç diğer bölgelerdeki yağ kütlesi arasında istatistiksel anlamlı negatif bağıntı belirlenmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu etyopatogenez, patofizyoloji ve tedavi konusunda henüz bilinmeyen birçok konu mevcuttur. Bu çalışmada, etyopatogeneze katkıda bulunabileceği düşünülen leptin-ghrelin düzeyleri araştırılmış ve yine polikistik over sendromu tanısı konulan hasta grubunda oral kontraseptif ve oral antidiabetik uygulamasının over ultrasonografik belirteçleri, vücut yağ kütle miktarı ve serum leptin-ghrelin düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

Son zamanlarda oldukça sık söz edilen yeni bir hormon olan ghrelin ve PKOS arasındaki ilişki üzerinde yoğun araştırmalar mevcuttur. Ghrelin, aslında büyüme hormonu sekretuar reseptörü (GHS-R) için endojen bir ligand görevi görür. Ancak, gıda alımı ve enerji homeostazisi konusunda da önemli rol aldığı düşünülmektedir (135). Sağlıklı obes insanlarda plazma ghrelin düzeyleri daha düşük miktarda bildirilmiştir (136). Sağlıklı zayıf insanlarda açlık sırasında plazma ghrelin konsantrasyonları progresif olarak artar ve gıda alımından bir saat sonrasında en düşük seviyeye ulaşır. Bu etki şekli insulin'in tersi bir etki şeklindedir. Bu mekanizma sonucunda, ghrelin'in gıda alımını tetikleyen ve obesite patogenezinde rol alan bir hormon olabileceği savunulmuştur (137). Obesite- PKOS ilişkisi nedeniyle ghrelin'in aynı zamanda PKOS patogenezinde rolü olup olmadığı konusunda birtakım araştırmalar yapılmıştır.

Ghrelin ile yapılan çalışmaların büyük kısmı dolaşımdaki konsantrasyonlarının belirlenmesi üzerine kurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda plazma ghrelin konsantrasyonları PKOS tanısı konulan hastalarda değerlendirilmiştir. Hastaların ilk tanı anındaki ghrelin konsantrasyonları vücut kütle indeksi temel alınarak karşılaştırılmış ve literatürle benzer olarak artan vücut kütle indeksi ile plazma ghrelin düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Genel olarak literatüre bakıldığında, plazma ghrelin düzeyleri PKOS tanılı hastalarda sağlıklı insanlara göre daha düşük olarak saptanmıştır (135, 138-142). Orio ve arkadaşları PKOS'lu hastalardaki ghrelin düzeyleri ile kilo-eşleştirmesi yapılmış sağlıklı obes hastaların ghrelin düzeylerini karşılaştırmışlar (135). PKOS tanısı almış hastalarda ghrelin

düzelelerinin VKİ ile ters oranda bağıntı gösterdiğini ancak PKOS'lu hastalar ile sağlıklı kilo-eşleştirmesi yapılmış hastalar arasında farklılık olmadığını savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda ghrelin düzeyinin VKİ ile pozitif bağıntı gösterdiği, ancak aşırı kilolu grupta herhangi bir bağıntı göstermediği belirlenmiştir. Schöfl ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda serum ghrelin düzeylerini sağlıklı zayıf ve obes hastalardan daha düşük olarak saptamışlardır (138). Obesite-ghrelin ilişkisi sonrasında düzeylerin diyetle ne gibi değişiklikler gösterebileceği araştırılmış. Bu amaçla Moran ve arkadaşları PKOS'lu hastalara diyet uygulamış ve ardından ghrelin düzeylerini tekrar değerlendirmişlerdir (142). Çalışmalarında aşırı kilolu PKOS hastalarında en az %7.5'lik kilo kaybının ghrelin düzeylerinde artışa yol açtığını göstermişlerdir.

Glintborg ve arkadaşları, çalışmalarını hirsut PKOS grubunda yapmışlar ve yine sağlıklı kontrol grubuna göre düşük ghrelin düzeyleri saptamışlardır (139). Ek olarak çalışmalarında farklı bir parametreyi inceleyerek, ghrelin düzeyleri ile total testosteron arasında ters ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır, ancak çalışmamızda total testosteron düzeyi ile ghrelin düzeyleri arasında bağıntı saptanmamıştır. Hiperandrojeneminin ayrı bir grup olarak alındığı diğer bir çalışmada PKOS'lu hastaların, izole hiperandrojenemili hastalara oranla daha düşük serum ghrelin düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (140). Pagotto ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda ghrelin düzeyleri ile plazmada belirlenebilen androjen düzeylerini incelemişler (141). Sadece androstenedion ve ghrelin düzeyi arasında negatif bağıntı tespit ederken, diğer androjenlerle herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda SHBG düzeyi ile serum ghrelin düzeyleri arasında pozitif bağıntı tespit edilmiştir. O halde tek başına hiperandrojenemiden öte PKOS etyopatogenezinde rol alan bilinmeyen bir mekanizma ghrelin düzeylerini daha fazla etkiliyor gibi gözükmektedir.

Çalışmamızda ghrelin düzeyleri ile kan şekeri-insulin-insulin metabolizması arasındaki ilişki araştırılmış ve anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Literatürde insulin direnci ile düşük ghrelin düzeylerini ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Schöfl ve arkadaşları çalışmalarında insulin direnci olmayan PKOS'lu hastalarda

ghrelinin düzeylerini sağlıklı kontrol hastaları ile paralel saptarken, insulin direnci mevcut hastalarda daha düşük serum ghrelinin düzeyi bildirmişlerdir (138). Pagotto ve arkadaşları ise sadece ghrelinin ile insulin direnci arasındaki bağıntıyı incelemişler ve sadece obes-PKOS hastalarında bu şekilde bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (141). Çalışmamızda ghrelinin düzeyleri ile insulin direnci arasında ve aşırı kilo ile ghrelinin arasında anlamlı herhangi bir bağıntı tespit edilmemiştir.

Ob/ob farelerde leptinin eksikliğinin morbid obezite ile sonuçlandığı ilk başlarda düşünülmüştü. Bu nedenden dolayı insan obesitesinin patofizyolojisinin anlaşılması ve obezite tedavisinde leptinin rolü olabileceği konusunda araştırmalar planlandı. Ancak daha sonra leptinin gen eksikliği nedeniyle ortaya çıkan leptinin eksikliğinin obesitede rol almadığı gösterildi (143). Ardından çalışmalar leptinin-enerji eksikliği yönüne kaymaya başladı. Son yıllarda leptinin düzeylerinin özellikle açlık durumları ile yakın bağıntı gösterdiği şeklinde sonuçlar önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda PKOS tanılı hastalarda incelenen bazal serum leptinin düzeylerinin obezite ile arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalar normal kilolu, aşırı kilolu ve obes şeklinde alt gruplara ayrıldığında (Şekil 4.1, 4.2) benzer olarak leptinin düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Ertürk ve arkadaşları obes ve zayıf PKOS'lu hastalarda leptinin konsantrasyonlarını incelemişler ve konsantrasyonların obezite ile ilişkili olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (144). Panidis ve arkadaşları PKOS'lu hastalar ile kilo-eşleştirilmesi yapılmış sağlıklı hastalarda leptinin düzeylerini karşılaştırmışlar ve artan serum leptinin düzeyleri ile VKİ ve PKOS arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir (145). Bağıntı analizi açısından çalışmamız değerlendirildiğinde, leptinin düzeyleri ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak, serum LH ve SAI ile serum leptinin düzeyleri arasında pozitif bağıntı tespit edilmiştir.

Obezite-leptinin ilişkisi nedeniyle çalışmamızda insulin direnci- leptinin düzeyi incelenmiştir. Literatürde insulin direnci ile leptinin düzeyleri arasında bağıntı bildirilmiştir. Bu konuda, Pekhlivanov ve arkadaşları leptinin ve HOMA-IR arasında güçlü pozitif bağıntı rapor etmişlerdir (146). Bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda hem Drospirenon-Etinil Estradiol hem de Drospirenon-Etinil Estradiol

+ Metformin kombinasyonu grubunda insulin ile leptin arasında bağıntı saptanmamıştır. Saleh ve ark ise, leptin seviyelerinin PKOS hastalarında esas olarak insulin direncinin olup olmamasına göre farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir (147). Diğer bir çalışmada insulin direnci mevcut PKOS'lu hastalarda leptin düzeylerinin VKİ'nden bağımsız olarak daha yüksek saptandığı ifade edilmiştir (145). Bu kapsamda, çalışmamızda tespit edemememize rağmen literatür bulguları vücut kütle indeksinin yanısıra insulin metabolizması ve insulin direncinin leptin düzeyleri ile ilişkili olabileceğini öngörmektedir (148,149).

Serum leptin ve ghrelin düzeylerinin etyopatogenezde rol aldığı fikrinden yola çıkarak drosipirenon ve Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin uygulaması sonrası düzeylerinin değişip değişmediğini inceledik. Çalışmamızda leptin düzeylerinde tüm gruplarda tedavi sonrasında öncesi değerlere göre azalma tespit ettik, ancak sadece Drospirenon-Etinil Estradiol uygulanan grupta, normal kilolu alt grupta tedavi sonrasında öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı azalma saptadık. Ghrelin düzeylerinde ise ilginç olarak her iki hasta grubunda, normal ve aşırı kilolu hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesindeki düzeylere göre artış tespit ettik ve bu artış Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda daha belirgin olarak saptanmıştır. Literatürde leptin ve ghrelin düzeyleri birtakım tedavi çalışmalarında değerlendirilmiş ancak çalışmamızda olduğu gibi Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin tedavisi öncesi ve sonrası düzeylerini karşılaştıran çalışma mevcut değildir. Romualdi ve arkadaşları obes PKOS hastalarında Metformin tedavisi sonrasında leptin düzeylerindeki değişiklikleri incelemişler (150). Metformin uygulaması sonrası insulin düzeylerinde iyileşme tespit etmişler, ancak total leptin seviyeleri üzerine belirgin etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Sağsöz ve arkadaşları ise, Drospirenon-Etinil Estradiol uygulanan PKOS hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası leptin ve ghrelin düzeylerini karşılaştırılmışlar (151). Özellikle ghrelin düzeylerinde 3 aylık Drospirenon-Etinil Estradiol tedavisi sonrası artış saptamışlar, ancak leptin düzeylerinde değişiklik tespit etmemişler. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda, normal kilolu hastalarda leptin düzeylerinde azalma tespit etmiş olsak dahi, çalışmamızda Sağsöz ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak ghrelin düzeylerinde her iki grupta da artış tespit

edilmiştir. Araştırma sonuçlarımıza göre; özellikle ghrelin düzeyleri tedavi sonrası değişkenlik gösterirken, leptin düzeylerinde belirgin değişkenlik saptanmaması, birbirlerine zıt etki etseler dahi, farklı metabolik süreçlerin düzeylerinde değişikliğe yol açtıklarını düşündürmektedir. “Eğer birbirlerine taban tabana zıt etki gösterebilirlerdi, aynı tedavi sonrası birisinin düzeyinde artış olurken, diğerinde azalma tespit edilmeliydi” şeklinde yorumlayabiliriz.

Leptin’in direkt olarak overler üzerine etkili olabileceği de ileri sürülmektedir (152). Karlsson ve arkadaşları tarafından insan granuloza ve teka hücrelerinde leptin reseptörünün transkripsiyonu gösterilmiştir (153). Bu çalışmada, leptin’in granuloza hücrelerinden LH tarafından uyarılan östradiol üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu etkiyle birlikte IGF-I’in granuloza hücrelerinden FSH aracılı östradiol üretiminin leptin tarafından engellenmesi neticesinde PKOS vakalarında overin gonadotropinlere verdiği cevap bozulur. Bu durumda PKOS vakalarında leptin yüksekliği ve gonadotropinlere bozulmuş cevap ortaya çıkmaktadır (153). Benzer olarak Metformin tedavisi ile insulin ve IGF1BP düzeylerinde azalma neticesinde gonadotropinlere alınan cevapta artış olabileceği düşünülmektedir (154, 155). Çalışmamızda leptin düzeylerinin de Metformin grubunda azalmış olarak saptanması, bu mekanizma içerisinde azalmış leptin düzeylerinin de over üzerinde direkt etki ile gonadotropin cevabına katkıda bulunacağını düşündürmektedir. Bu durum infertil PKOS vakalarında insulin direncinden bağımsız olarak uygulanan Metformin tedavisinin gebelik oluşumuna ve ovulasyona olumlu katkısını açıklayabilir.

Poliklonal antikolar kullanılarak ghrelin ve tip 1a GHS-R reseptörü insan overinde gösterilmiştir (156). Özellikle over hiler interstisiyel hücrelerde güçlü ghrelin boyanma özelliği gösterirler. Bunun aksine, overde foliküler hücrelerde gelişimin hiçbir aşamasında ghrelin sinyali belirlenmemiştir. Genç ve yeni gelişmekte olan korpus luteumda ghrelin immünreaktivitesi belirlenirken, regrese olan luteal hücrelerde ghrelin ekspresyonu azalmaktadır. Over yüzey epiteli incelendiğinde GHS-R1a immün boyanma saptanırken, endometrium, endoserviks gibi diğer çöломik dokularda bu boyanma negatif olarak saptanmıştır (157).

Ghrel'in over dokusu üzerindeki etkileri kemirgenlerde incelenmiş ve LH sekresyonu üzerine inhibitör etkili olduğu belirlenmiştir (158). Van der Lely ve arkadaşlarının insan overi üzerindeki çalışmalarında LH sekresyonu üzerine ghrel'in belirgin bir etkisi olduğunu gösterememişlerdir (159). Bu konuda LH sekresyonu üzerine ghrel'in kademeli bir etkisinin olabileceği ve bu etkinin hipotalamik GnRH salınımı, hipofizer LH salınımı ve over steroid salgısı üzerine inhibitör etki ederek gösterebileceği düşünülmektedir (160). Bu konuda Tena-Sempere'nin çalışmasında in vivo olarak ghrel'in LH salgılanmasını baskıladığını ve GnRH'ya LH cevabının baskılandığını gösterilmiştir (161). Literatürdeki bu bulgular ışığında, artan ghrel'in düzeylerinin LH düzeylerinde azalmaya yol açabileceği ve interstisyel hücreler üzerinden etki ederek ultrasonografik stromal alan ölçümünde azalmaya neden olabileceği ileri sürülebilir.

Oral kontraseptif ve oral antidiabetik ilaçların androjen metabolizması üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Pehlivanov ve ark'nın Drospirenon-Etinil Estradiol ile yaptıkları çalışmada PKOS hastalarında tedavi sonrasında FG skorunda, total testosteron ve SHGB düzeylerinde anlamlı düzeyde iyileşme belirlemişlerdir (162). Bizim çalışmamızda FG skoru gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmıştır. Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda aşırı kilolu alt grupta anlamlı düzeyde azalma belirlenmiş. Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin grubunda ise hem aşırı kilolu, hem de normal kilolu alt grupta sadece Drospirenon-Etinil Estradiol grubuna oranla istatistiksel olarak daha anlamlı değişiklik ortaya çıkmıştır. Hormonal değerlere bakıldığında, LH seviyeleri haricinde, tedavi öncesi ve sonrasında hiperandrojenizme ait hormonal değerlerde anlamlı değişiklik ortaya çıkmamıştır. LH/FSH oranları istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte her iki grupta azalmış olarak saptanmıştır. Mitkow ve arkadaşları çalışmalarında tek başına Metformin ile Metformin ve diğer bir oral kontraseptif olan etinil estradiol-siproteron asetatın birlikte kullanımını karşılaştırmışlar (163). Kombine kullanılması halinde total testosteron düzeylerinde ve serbest androjen indekslerinde çok daha hızlı belirgin iyileşme bildirmişler. Her ne kadar laboratuvar verilerimiz bu çalışmayla paralel olmasa da, FG skoru açısından değerlendirdiğimizde kombinasyon tedavisi ile daha olumlu sonuç alınmıştır.

Ultrasonografinin PKOS tanı kriterleri arasında yer alması özellikle bu alanda yapılan çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Normal populasyonda polikistik over ultrasonografik görüntü sıklığının %20 civarında olması tek başına ultrasonografinin yeterli olmayacağı fikrini doğurmuştur. Ayrıca, polikistik over, multikistik over ve polikistik over sendromu kavramları arasında net ayırım yapılamaması araştırmacıları ultrasonografik olarak başka parametrelerin değerlendirilmesine yönlendirmiştir. Bu amaçla over hacmi, ovaryen arter Doppler incelemeleri, over stromal ekojenite değerlendirilmesi ve over stromal alan ölçümleri gündeme gelmiştir. Çalışmamızda ultrasonografik olarak her iki overe ait hacim, folikül sayısı, pulsatilite ve rezistans indeksleri, stromal ekojenite ve stromal alan ölçümleri yapılmıştır. PKOS tanısı konulan hastalar vücut kütle indekslerine göre değerlendirildiğinde, tedavi öncesi over hacim ve folikül sayısının aşırı kilolu hastalarda istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu konuda literatürde Jonard ve ark folikül sayısı ile hormonal ve metabolik özellikleri değerlendirmişler ve artan folikül sayısı ile paralellik tespit etmişlerdir (164).

Çalışmamızda ultrasonografik olarak değerlendirilen bir başka parametre de over stroma pulsatilite ve rezistans indeksleridir. Bizim çalışma grubumuzun tamamı PKOS tanılı hastalardı ve bu hastalar tedavi öncesi ve sonrası vasküler kan akımı değişiklikleri açısından değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin değerlendirilmesinde tedavi öncesi ve sonrası akım değişiklikleri açısından farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca, vücut kütle indeksi ile Doppler parametreleri arasında da ilişki bulunmamıştır. Bu konuda Resende ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda over stroma PI indekslerini değerlendirmişler ve gerek hormonal profil ile gerekse de obesite ile arasında herhangi bir ilişki tespit etmemişlerdir (165). Battaglia ve arkadaşları'nın çalışmasında 3-5. günlerde de intraovaryen arterlerde düşük vasküler impedans saptamışlardır (166). Aynı yazarların PKOS ile normal hasta grubunun karşılaştırıldığı diğer bir çalışmalarında PKOS hastalarında düşük PI saptamışlar, ancak farklı Doppler akım patternleri belirlemişlerdir (167). PKOS'da belirli bir Doppler akım patterni olmadığı sonucuna varmışlardır. Biz de bulgularımız ve literatür bulguları ışığında PKOS hastalarında şu an için Doppler akım patterni incelemesinin direkt bir faydasının olmadığı görüşündeyiz.

PKOS hastalarının ultrasonografik incelemelerinde son dönemde daha duyarlı olabileceği düşünölen ek incelemeler gündeme gelmiştir. Bu amaçla over stromal ekojenite artışı ve over stromal alan ölçümleri incelenmiştir. Stromal ekojenite artışı daha subjektif bir değerlendirme şekliyen stromal alan ölçümü daha objektif bir değerlendirme şeklidir. Çalışmamızda hastaların vücut kütle indeksleri ile stromal ekojenite ve stromal alan ölçümlerinin ilişkili olduğunu gösterdik. Bulgularımıza göre tedavi öncesi vücut kütle indeksi artışı ile stromal ekojenite ve stromal alan ölçümlerinde artış saptadık. Belosi ve arkadaşları over stromal alan ölçümü ile objektif olarak kayıt yapmışlar ve stromal alan ile androjen plazma konsantrasyonu arasında pozitif bağıntı bildirmişlerdir (168). Ultrasonografi uygulayıcısının görsel yorumuna dayalı stromal ekojenite değerlendirilmesinin daha objektif hale getirilmesi yorum farklılıklarını ortadan kaldıracaktır. Nitekim, Buckett ve arkadaşları, çalışmalarında subjektif stromal ekojenite ölçümünü objektif hale getirmişler (169). Toplam stromal ekojeniteyi ortalama stromal intensite ile stromanın aynı düzlemde ölçölen ultrasonografik görüntüsünden elde edilen piksellerin çarpımıyla hesap etmişler. Hesap etmesi bir miktar zor olan bu yöntem sonunda ortalama stromal ekojenitenin PKOS hastaları ile normal overlere sahip olan hastalar arasında farklılık göstermediğini saptadılar. Bu bulgu PKOS'un tarihsel sürecinde savunulan "artmış ekojenik stroma" bulgusu ile çelişmektedir (170-172). O nedenle stromal alan ölçümünden farklı olarak stromal ekojenite yorumlanırken daha objektif kriterlere başvurulmasında fayda olacağını düşünmekteyiz.

Literatürde Drospirenon-Etinil Estradiol ve Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin tedavisi ile ultrasonografik belirteçlerde herhangi değişiklik olup olmadığını değerlendiren yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçları bu açıdan değerlendirdiğimizde, sadece Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda over hacim ve foliköl sayısında değişiklik saptanmazken, Metformin eklenmesi ile özellikle aşırı kilolu hasta grubunda hacim ve foliköl sayısında belirgin azalma ortaya çıkmıştır. Bu durum aşırı kilolu grupta Metforminin ultrasonografik belirteçler üzerine daha fazla etkili olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Bu konuda Legro ve arkadaşları PKOS hasta grubunda Metformin ve rosiglitazone tedavisinin ultrasonografik belirteçler üzerine etkilerini incelemişler



(173). Over hacim, en büyük folikül çapı ve endometrial kalınlığı değerlendirmişler ve bulgularımızdan farklı olarak hem 3 aylık, hem de 6 aylık tedavi sonrasında belirgin farklılık saptamamışlardır. Doppler akım parametrelerinde benzer olarak tedavi ile değişiklik olup olmadığının araştırılmaması nedeniyle bulgularımızı karşılaştırma şansımız olmamıştır. Literatürde henüz tartışılmamış bir başka konu da tedavi ile stromal alan ve stromal ekojenite ölçümlerinde ortaya çıkan değişikliklerdir. Gerek Drospirenon-Etinil Estradiol gerekse Metformin uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında aşırı kilolu ve normal kilolu hasta grubunda stromal alan ölçümünde tedavi sonrasında anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir. Bu azalma özellikle Metformin + Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda daha anlamlı olarak saptanmıştır. Stromal ekojenitede azalma benzer olarak Metformin + Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda aşırı kilolu alt grupta belirlenmiştir. Özellikle bu iki parametre tedavi ile en fazla değişiklik göstermiştir. Verilerimizden, vücut yağ kütle miktarı ile stromal alan arasında pozitif bağıntı olduğu sonucuna ulaştık. Tedavi sonrasında vücut yağ kütle miktarında azalma ile paralel olarak stromal alanda azalma saptanması, ortak fizyopatolojik sürecin rol alabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda, Metformin ve Drospirenon-Etinil Estradiol kombinasyonu ile daha belirgin olmak üzere tüm hasta gruplarında özellikle aşırı kilolu hasta alt grubunda PKOS'a ait ultrasonografik belirteçlerde iyileşme olabileceğini gösterdik. Bu durum her ne kadar direkt PKOS'da iyileşme olarak yorumlanmasa da, ultrasonografik belirteçlerde iyileşme saptanması da hastalığın tedavi takibinde önem taşıyabilecek bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle over stromal alan takibinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, diğer parametrelere göre daha belirgin değişiklikler gösterdiğini belirledik. Ayrıca bu iyileşmede Drospirenon-Etinil Estradiol'e Metformin eklenmesinin daha etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Polikistik over sendromu tanımlı hastaların obezite ve vücut kütle indeksi ile ilişkisi uzun zamandır bilinen ve araştırılan bir konudur. Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde hastaların toplam vücut, baş, gövde, abdomen, eller ve ayaklar şeklinde 6 farklı bölgede incelenen vücut yağ dağılımı hastaların kilo dağılımına göre incelendiğinde farklı tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Hastaların artan kilolarına paralel

olarak vücut yağ dağılımının belirli bölgede yoğunlaşp yoğunlaşmadığı değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık saptanmadı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak sağlıklı kontrol grubu ile PKOS hastaları arasında yağ dağılımını karşılaştıran Yücel ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda gövde ve kollarda yağ kütlesinin belirgin oranda daha fazla olduğunu göstermişlerdir (174). Toscani ve arkadaşları PKOS tanısı alan ve almayan hirsut hastalarda DEXA ile vücut yağ dağılımını incelemişler, ancak alt gruplara ayırmadan toplam yağ kütlesini değerlendirmişlerdir (175). Çalışmalarında, insulin direncinin trunkal obesite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

DEXA yağ kütle incelemesi ile ilgili olarak değerlendirdiğimiz bir başka parametre de Drospirenon-Etinil Estradiol ve Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin arasında tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerdir. Literatürde bu tedavi şekli ile değişkenliği DEXA yöntemi ile karşılaştıran araştırmaya rastlanmamıştır. Her iki grupta vücut kütle indeksinde tedavi öncesi ve sonrası değerlere göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum ilaçların vücut ağırlığı üzerinde etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmasından önce, vücut yağ kütle dağılımları tedavi öncesi ve sonrası şeklinde tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda özellikle Metformin+ Drospirenon-Etinil Estradiol grubunda, aşırı kilolu alt grupta abdomen bölgesinde tedavi sonrasında anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Sadece Drospirenon-Etinil Estradiol uygulanan grupta bu şekilde bir sonuç saptanmazken, Drospirenon-Etinil Estradiol'e Metformin eklenen grupta ve özellikle de aşırı kilolu grupta yağ kütlesinde azalma saptanması, insulin-abdominal obesite ilişkisini akla getirmektedir.

Özellikle vücut yağ dağılımı ile insulin direnci arasında yapılan bağıntı analizinde Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin grubunda tedavi öncesinde herhangi bağıntı tespit edilemezken, tedavi sonrasında abdomen başta olmak üzere, incelenen tüm bölgelerde anlamlı bağıntı tespit edilmiştir. Bu durum, insulin direnci nedeniyle ortaya çıkan androjen fazlalığının abdominal obesite ve omental adipoz doku dağılımında ortaya çıkardığı değişiklikler neticesinde oluşabilir. Escobar-Morreale ve arkadaşları, bu konuda bir döngüden bahsetmişlerdir (176). Bu döngünün başlangıcında, insulin direnci neticesinde surrenal bez ve overlerden

androjen salgılanması artmakta ve bu durum abdominal visseral yağ depolanmasına yol açmaktadır. Abdominal yağ hücrelerinden salgılanan IL-6, TNF- $\alpha$  ve leptin hedef hücreler tarafından glukoz alınmasını ve transportunu bozmakta ve bu durum insülin salınımını daha da arttırarak hiperinsulinemiye yol açmaktadır. Bu döngü içerisinde Metforminin leptin düzeylerini azaltarak insülin direncinde azalma ve abdominal yağ dağılımında konfigürasyon değişikliğine neden olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, iki ilaç grubunda tedavi sonrasında vücut kütle indeksinde değişiklik olmamasına karşılık yağ dağılımında farklılıklar saptanması neticesinde, bu hastaların değerlendirilmesinde tek başına ağırlık ölçümü yerine DEXA gibi daha objektif yöntemlere başvurulabileceği sonucuna varılmıştır. Nitekim, Kowalska ve arkadaşlarının çalışmasında Metformin tedavisi sonrası VKİ ve yağ yüzdesinde azalma saptarken, BKO'nda anlamlı değişiklik tespit etmemişlerdir (177). Bu da aynı şekilde BKO ya da VKİ gibi ölçümlerle farklılık yokmuş gibi saptanmasına karşılık, DEXA ile farklılıkların daha objektif şekilde ortaya konulabildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda aşırı kilolu ve normal kilolu alt gruplarda DEXA vücut yağ kütle miktarı ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu konuda literatürde yapılmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ghrelin düzeyleri ile yapılan bağıntı analizinde normal kilolu alt grupta abdomen bölgesinde yağ kütle miktarı ile serum ghrelin düzeyleri arasında pozitif bağıntı saptanmıştır. Bu durum abdomen bölgesinde lokalize yağ kütlesinin ghrelin ile bağıntı gösterirken, leptin düzeyleri ile arasında neden bağıntı saptanmadığı sorusunu akla getirmektedir. Bu konunun ileriki dönemlerde yapılacak çalışmalarla açığa çıkarılması gerekir.

İnsan granuloza hücreleri insülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II) üretirken, IGF-I üretmezler (178). İnsan teka hücreleri tarafından hem IGF-I hem de IGF-II üretimi gerçekleşir. IGF bağlayıcı proteinlerin (IGFBP) FSH üzerinde olumsuz etkili olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda muhtemelen insülin direnci nedeniyle serum IGFBP-I düzeyleri daha düşük olabilmektedir. Bunun neticesinde serumda serbest IGF-I düzeyleri daha yüksektir ve bu durum da stromada aşırı tekal androjen üretimine yol açabilir. Klinik olarak hiperandrojenemi olarak ortaya çıkan bu durum, ultrasonografik olarak stromal bölgedeki interstisyel hücrelerde

aktivasyon artışı ve stromal alanın genişlemesi şeklinde karşımıza çıkabilir. Hiperandrojenemi ve insulin direncinin bir başka sonucu da abdominal yağ kütlesinde artıştır. Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin grubunda abdominal yağ dağılımında ve stromal alan ve ekojenite ölçümlerinde aşırı kilolu grupta daha belirgin iyileşme sağlanmasının PKOS'da Metformin tedavisi ile insulin seviyelerinin azalması neticesinde olabileceğini düşünmekteyiz. Tedavi sonrası serum leptin düzeylerinde azalma ve leptinin direkt olarak over üzerindeki gonadotropinlere duyarsızlaştırıcı etkisinin azalması leptin-Metformin ilişkisini düşündürmektedir. Bunu klinik açıdan yorumlarsak, insülin rezistansı olmayan PKOS hastalarında yada PKOS'lu infertil hastaların tedavi başarılarının altında yukarda belirttiğimiz mekanizmanın etkili olması muhtemel gözükmektedir.

## 6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, PKOS bugün için birçok açıdan tam olarak tanınmamaktadır. Etiyopatogeneizde birçok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda obesite-leptin ilişkisi bu faktörlerden en çok incelenenler arasında yer almaktadır. Plazma ghrelin düzeyleri PKOS tanılı hastalarda sağlıklı insanlara göre daha düşük, serum leptin düzeyleri ise daha yüksek olarak saptanmaktadır. Serum leptin düzeyleri vücut kütle miktarı ile artış gösterirken, ghrelin düzeyleri tam tersine azalma gösterir. Bu mekanizmada leptin ve ghrelin'in sebep olarak mı yoksa sonuç olarak mı yer aldığı bugün için net değildir. Hem Drospirenon-Etinil Estradiol hem de Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin tedavisi sonrası serum ghrelin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmamızda SHBG düzeyi ile serum ghrelin düzeyleri arasında pozitif bağıntı tespit edilmiştir. LH/FSH oranları istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hem Drospirenon-Etinil Estradiol hem de Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin grubunda azalmış olarak saptanmıştır. Over hacmi ve folikül sayısını özellikle aşırı kilolu PKOS hastalarında daha fazla olarak saptamak mümkündür. Drospirenon-Etinil Estradiol ve Metforminin birlikte kullanıldığı hastalarda over hacmi ve folikül sayısında tedavi sonrasında anlamlı azalma saptanmıştır. Ultrasonografik olarak tanımlanmış bu kriterlerin geliştirilmesi ve daha objektif hale getirilmesi amacıyla çalışmamızda özellikle objektif bir yöntem olarak stromal alan ölçümünün takip ve tedavide rol alabileceğini ortaya koyduk. DEXA ile vücut yağ kütle miktarının belirlenmesi rutin gerekli olmamakla birlikte özellikle vücut kütle indeksinden bağımsız olarak hangi lokalizasyondaki yağ yoğunluğunun hastalığa olumsuz katkıda bulunduğunun belirlenebilmesi için faydalı olabilir. Çalışmamızda abdominal ve toplam vücut yağ kütlesi ile over stromal alan ve ekojenite arasında tedavi öncesi ve sonrası bağıntı belirlenmiştir. Ayrıca HOMA-IR ve AKŞ/İnsulin ile başta abdomen olmak üzere incelenen tüm bölgelerdeki yağ kütlesi ile arasında pozitif bağıntı tespit edilmiştir. Bu durum, insulin direncinde Metformin sonrası azalmanın abdominal ve diğer bölgelerdeki yağ dağılımı üzerine olumlu katkısını göstermektedir. PKOS tedavisi konusunda Drospirenon-Etinil Estradiol tedavisine insulin direncinden bağımsız olarak Metformin eklenmesi fayda sağlayabilir. Özellikle Metformin eklenmesi ile glukoz metabolizması üzerinden abdominal yağ

dağılımında ve stromal alan ve ekojenite ölçümlerinde etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda ghrelin'in over fonksiyonları üzerine etkileri henüz belli değildir.

## 7- ÖZET

**Amaç:** Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda Drospirenon-Etinil Estradiol ve Drospirenon-Etinil Estradiol + Metformin'in over ultrasonografik belirteçler, vücut yağ kütlesi, serum leptin ve ghrelin düzeyleri üzerine etkilerinin araştırılması

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, 1 Temmuz 2007 ve 1 Eylül 2008 tarihleri arasında PKOS tanısı konulan 42 olgu üzerinde randomize-prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmış (Grup I (n=22): Drospirenon-Etinil Estradiol=DEE); Grup II (n=20): DEE + Metformin (M) birlikte kullanılmış) ve bu 2 grup da kendi arasında Vücut Kütle İndeksi'ne (VKİ) göre tekrar 2 gruba ayrılmıştır. Hastalara tedavi öncesi ve 6 aylık tedaviden sonra leptin-ghrelin-biyokimyasal-hormonal, ultrasonografik inceleme ve vücut yağ kütlesi miktarı değerlendirmeleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Serum leptin düzeyleri vücut kütle miktarı ile artmış, ghrelin düzeyleri ise azalmıştır. VKİ fazla olan hastalarda over hacmi, follikül sayısı, stromal alan ve ekojenitenin daha fazla olduğu bulunmuştur. Tüm gruplarda tedavi sonrası ghrelin düzeylerinde anlamlı artış, F-G hirsutismus skorunda azalma, LH/FSH oranında anlamlı olmayan düşüş gözlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında abdominal ve toplam vücut yağ kütlesi ile ovarian stromal alan ve ekojenite arasında bağıntı olduğu tesbit edilmiştir. Grup II'de tedavi sonrası ghrelin ile abdominal yağ dokusu arasında negatif anlamlı, Grup I'de tedavi sonrası leptin ile abdominal yağ dokusu arasında pozitif anlamlı bağıntı olduğu belirlenmiştir.

**Tartışma:** İnsülin direncinden bağımsız olarak tedavide metformin kullanımının abdominal yağ kütlesi azalması, overin stromal alanında azalmaya etkisi olabilir. Over stromal alan ölçümü PKOS'da faydalı bir yöntem olabilir ve gerekli durumlarda DEXA yağ kütlesi ölçümü yapılması kantitatif anlamda hassas bir değere sahip olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik Over Sendromu, Leptin, Ghrelin, Drospirenon-Etinil Estradiol, Metformin

## **8- ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the effects of Drospirenon-Ethinyl Estradiol and Drospirenon-Ethinyl Estradiol + Metformin on ovarian ultrasonographic markers, body fat mass index, leptin and ghrelin.

**Material and Methods:** This prospective-randomized study has been conducted on 42 polycystic ovary syndrome (PCOS) patients between 1 July 2007 and 1 September 2008. Patients were randomly allocated into 2 groups (Group I (n=22): Drospirenon-Ethinyl Estradiol=DEE); Group II (n=20): DEE + Metformin (M)) and these 2 groups have been allocated into 2 groups according to Body Mass Index (BMI). Patients were evaluated in terms of leptin- ghrelin-biochemistry-hormons, ultrasound and body fat distribution before and 6 months after therapy.

**Results:** Serum leptin levels were found to increase directly and ghrelin levels were found to decrease inversely with BMI. In patients with higher BMI, ovarian volume, number of follicles, stromal area and echogenicity have been reported to be higher. In all the groups, increased levels of ghrelin, decreased levels of F-G hirsutism score, and not statistically significant decrease in LH/FSH ratios have been observed. Correlations between abdominal and total body fat mass and ovarian stromal area and echogenicity have been reported before and after treatment. In group II, a negative correlation between ghrelin and abdominal fat mass after treatment and in group I, a positive correlation between leptin and abdominal fat mass after treatment have been revealed.

**Conclusion:** Addition of metformin can have beneficial effects on abdominal fat mass, decrease of ovarian stromal area irrespective from insulin resistance. Stromal area measurement can be an adjunctive method in PCOS patients and assessment of fat mass with DEXA can be helpful as a quantitative way of measurement.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, Leptin, Ghrelin, Drospirenon-Ethinyl Estradiol, Metformin



## 9- KAYNAKLAR

1. ACOG practice bulletin Polycystic Ovary Syndrome, Number 41 , December 2002. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002; **80 (203)**: 335-348.
2. Stein, IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; **29**:181.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**:2745-9.
4. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006; **113**:1210-7.
5. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; **38** :653-8.
6. Govind, A, Obhrai, MS, Clayton, RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**:38-43.
7. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**:14956-60.
8. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; **352**:1223-36.
9. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**:460-4.
10. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor

- and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**:2001-5.
11. Carey AH, Chan KL, Shorff, White DM, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; **38**:653-8.
  12. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families, *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; **84**:38-43.
  13. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; **145**:799-808.
  14. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction* 1995; **10**:2107-2111.
  15. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1962; **22**: 325-338.
  16. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**:1807-12.
  17. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; **20**:235-44.
  18. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; **121**:496-500.
  19. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology* 2003; **149**:439-442.

20. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1989; **31**:87-120.
21. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction* 1995; **10**:2107-2111.
22. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1990; **32**: 213-220.
23. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2002; **26**: 883- 896.
24. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese infertile women. *Fertil Steril* 1982; **38**:406-9.
25. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; **8**:959-64.
26. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:1421-4.
27. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; **174**:1-5.
28. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**:1105-20.
29. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; **2**:1375-9.

30. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; **22**:141-6.
31. 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.
32. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update*, 2003; **9 (6)** : 505-514.
33. Yeh HC, Ditterweit W, Thomson JC. Polycystic ovarian disease US features in 104 patients. *Radiology* 1987; **163**: 111-116.
34. Van Santbrink, E.J.P. Hop W.C. Fauser BCJM. Classification of normogonadotropic infertility; polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* , 1997; **67**: 452-458.
35. Adams JM, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J and Jacobs HS Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Lancet*, 1985; **2** : 1375-1378.
36. Sophie J, Yann R, Yves A. Imaging polycystic ovaries, In: Gabor T. Kovacs and Robert Norman, ed. *Polycystic Ovary Syndrome*. İngiltere, Cambridge University Press, 2007, 48-63
37. Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, Schipper J, Fauser BCJM . Transvaginal sonography and abnormal ovarian appearance in menstrual cycle disturbances. *Ultrasound Med. Biol.* 1991; **17**:589-593.
38. Battaglia C, Artini PG, Genazzani AD, Sgherzi MR, Salvatori M, Giulini S, Volpe A. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovaries. *Ultrasound Gynaecol Obstet.* 1996; **7**:342-346.
39. Ozkan S, Vural B, Caliskan E, Bodur H, Turkoz E, Vural F. Color Doppler Sonographic Analysis of Uterine and Ovarian Artery Blood Flow in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Ultrasound* 2007; **35**:305-313.

40. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;**106**:118-124.
41. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; **138**: 4501-4.
42. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:318-21.
43. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence of body mass index, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2904-10.
44. Nedvidkova J. Leptin. *Cesk Fysiol* 1997;**46**:182-8.
45. Sinha MK, Caro CF. Clinical aspects of leptin. *Vit Hormones* 1998;**54**:1-30.
46. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel LR. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;**81**(9):3424-7
47. Considine RV. Weight regulation. *Hormone Res* 1997;**48**( Suppl 5):116-21.
48. Conings DE, Gade R, Muhleman D, Peters WR, MacMurray JP. The LEP gene and of menarche: maternal age as a potential cause of hidden stratification association studies. *Mol Genet Metab* 2001;**73**:204-210.
49. Halleux CM, Servais I, Reul BA, Detry R, Brichard SM. Multihormonal control of ob gene expression and leptin secretion from cultured human visceral adipose tissue: increased responsiveness to glucocorticoids in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:902-10.
50. Remesar X, Rafecas I, Fernandez-Lopez JA, Alemany M. Is leptin an insulin counter-regulatory hormone? *FEBS Lett* 1997;**402**:9-11.

51. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;**45**:695-8.
52. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997;**154**:285-92.
53. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996;**45**:988-91.
54. Hirsch J, Leibel RL. The genetics of obesity. *Hosp Pract* 1998;**33**:55-9.
55. Bessesen DH, Faggioni R. Recently identified peptides involved in the regulation of body weight. *Semin Oncol* 1998;**25**:28-32.
56. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Hormonal and neuroendocrine regulation of energy balance-the role of leptin. *Arch Tiernahr* 1998;**51**:177-85.
57. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Sporluc ME. The biology of leptin : a review. *J Anim Sci* 1998;**76**:405-20.
58. Rohner-Jeanrenaud E, Jeanrenaud B. Central nervous system and body weight regulation. *Ann Endocrinol* 1997;**58**:137-42.
59. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC. Wasting illness as a disorder of body weight regulation. *Proc Nutr Soc* 1997;**56**:785-91.
60. Wauters M, Mertens I, Rankinen I, Chagnon M, Bouchard C, Gall Van. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:3227-32.
61. Cioffi J, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997;**3**:467-72.
62. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997;**30**:619-23.

63. Huda MSB, Wilding JPH, Pinkney JH. Appetite Regulatory Peptides. Gut peptides and the regulation of appetite. The International Association for the Study of Obesity. *Obesity reviews*. 20006; **7**:163-182.
64. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; **402**: 656–660.
65. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **279**:909–913.
66. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; **141**: 4255–4261.
67. Dornonville de la CC, Bjorkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM, Chen D, Hakanson R. A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regul Pept* 2001; **99**: 141–150.
68. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2988.
69. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; **276**: 905–908.
70. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; **407**: 908–913.
71. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; **50**: 1714– 1719.
72. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 2003; **144**: 5184–5187.

73. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 1319–1324.
74. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhausl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003; **52**: 1792–1798.
75. Wierup N, Yang S, McEvelly RJ, Mulder H, Sundler F. Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells. *J Histochem Cytochem* 2004; **52**: 301–310.
76. Druce MR, Wren AM, Park A, Milton J, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond.)* 2005; **29**: 1130–1136.
77. Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, Taffet G, Epner D, Mann D, Smith RG, Cunningham GR, Marcelli M. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2920–2926.
78. Jeon TY, Lee S, Kim HH, Kim YJ, Son HC, Kim DH, Sim MS. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5392–5396.
79. Kandarakis DE, Alexandraki K, Bergiele A, Kandarakis H, Mastorakos G, Aessopos A. Presence of metabolic risk factors in non-obese PCOS sisters: evidence of heritability of insulin resistance. *J Endocrinol Invest* 2004;**27**:931-6.
80. Rosenbaum D, Haer 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.
81. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;**354**:966-967.



82. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987;**65**:499-507.
83. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clinical Endocrinology* 1993;**39**:351-355.
84. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertility Sterility* 1999;**72**:915-925.
85. Buckett WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Human Reproduction* 2003; **18**:598-603.
86. Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L, Fossati P. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1994; **41**:557-562.
87. Ferriman D & Gallwey J. Clinical assesment of body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1961; **21**:1440-1447.
88. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Humaan Reproduction* 2005; **20**:2409-2413.
89. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecological Endocrinology* 2002;**16**:275-284.
90. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Medicine* 2001;**111**:607-613.

91. Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertility and Sterility* 1999; **71**:319-322.
92. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Annals of Internal Medicine* 1997;**126**:32-35.
93. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;**88**:2562-2568.
94. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state *Human Reproduction* 1996; **11**: 23-28.
95. Sartor BM, Dichey RP. Polycystic ovarian syndrome and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005;**330**(6):336-342.
96. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; **20**:235-44.
97. Gilling-Smith C, Storey EH, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1997; **47**:93-99.
98. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; **68**:741-5.
99. Dokerty MB, Lovelady SB, Faust GT. Carcinoma of the corpus uteri in young women . *Am J Obstet Gynecol* 1951;**61**:966-81.
100. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger , *Obstet Gynecol* 1995;**85**:504-8.
101. Melih Üstün, Anovulasyon ve Polikistik Over. In: Leon Speroff ve Marc Afritz. Çeviri editörleri: Ahmet Erk, Serdar Günalp, ed. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, İstanbul, yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 2007, 465-498.

- 102.Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;**36**:105-11.
- 103.Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:1470-4.
- 104.Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Balestra V, Melchionda N, Barbara L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**68**:173-9.
- 105.Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2745-9.
- 106.Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegre A. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy* 1984; **16**:143-5.
- 107.Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD.The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome.*J Clin Endocrinol Metab.* 2008 ;**93(9)**:3373-80. Epub 2008 Jun 26.
- 108.Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**:1470-4.
- 109.Braun B, Zimmermann MB, Kretchmer N. Effects of exercise intensity on insulin sensitivity in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 1995;**78**:300-6.

110. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives-findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995;**71**:1340-2.
111. Sobbrío GA, Granata A, D'Arrigo F, Arena D, Panacea A, Trimarchi F, Granese D, Pullè C. Treatment of hirsutism related to micropolycystic ovary syndrome (MPCO) with two lowdose oestrogen oral contraceptives: a comparative randomized evaluation. *Acta Eur Fertil* 1990;**21**:139-41.
112. Ciotta L, Cianci A, Marletta E, Pisana L, Agliano A, Palumbo G. Treatment of hirsutism with flutamide and a low-dose oral contraceptive in polycystic ovarian disease patients. *Fertil Steril* 1994;**62**:1129-35.
113. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. 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 polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:2767-74.
114. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;**73**:1149-54.
115. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;**346**:393-403.
116. Morrin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome:a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*.2000;**85**:3161-8.
117. Morin- Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal

- endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;**69**:691-68.
- 118.Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;**340**:1314-20.
- 119.Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:139-46.
- 120.Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;**335**:617-23.
- 121.De Leo V, la Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;**72**:282-5.
- 122.Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;**75**:310-5.
- 123.Callahan TL, Hall JE, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple- gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994;**331**:244-9.
- 124.Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1626-32.
- 125.Moggetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spironolactone, flutamide, and

- finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized double blind, placebo- controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:89-94.
- 126.Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:2699-705.
- 127.Moggetti P, Castello R, Magnani CM, Tosi F, Negri C, Armanini D, Bellotti G, Muggeo M. Clinical and hormonal effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**79**:1115-21.
- 128.Fruzzetti F, de Lorenzo D, Parrini D, Ricci C. Effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**79**:831-5.
- 129.Adashi EY. Ovulation induction: clomiphene citrate. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, ed. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Vol.1. Philadelphia(PA):Lippincott-Raven; 1996: 1181-1206.
- 130.Lobo RA, Granger LR, Davajan V, Mishell DR Jr An extended regimen of clomiphene citrate in women unresponsive to standard therapy. *Fertil Steril* 1982;**37**:762-6.
- 131.Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984;**41**:844-8.
- 132.Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle – stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995;**63**(4):729-33.
- 133.Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; **19**:41-7.
- 134.Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 1997; **27**(3):210-28.

135. Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, Tauchmanova L, Cascella T, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi G, De Feo P. Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 88 **29** :942-945.
136. Ukkola O, Poykko S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med* 2002;**34**:102-108.
137. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, Heiman ML, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Sjöström L, Bouchard C. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002;**10**:782-791.
138. Schöfl C, Horn R, Schill T, Schlösser HW, Müller MJ, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Endocrinology & Metabolism* . 87 (10) 4607 – 4610.
139. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, Hermann AP. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome(PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *European Journal of Endocrinology* 2006;**155**:337-345.
140. Panidis D, Farmakiotis D, Koliakos G, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Asteriadis C, Karayannis V, Diamanti-Kandarakis E. Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls. *Human Reproduction* 2005; **20(88)** :2127-2132.
141. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschöp M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: Correlation with insulin resistance and androgen levels. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* **87(12)**:5625-5629.
142. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND, Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *The Journal of Endocrinology&Metabolism* **89(7)**:3337-3344.

- 143.Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl Jmed* 1996;**334**:292-95.
- 144.Erturk E, Kuru N, Savci V, Tuncel E, Ersoy C, Imamoglu S..Serum leptin levels correlate with obesity parameters but not with hyperinsulinism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004 ;**82(5)**:1364-8.
- 145.Panidis D, Rousso D, Kourtis A, Tsimas V, Papathanasiou K, Makedos G. Serum leptin levels in normal-weight and overweight women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2003;**30(4)**:207-10.
- 146.Pekhlivanov B, Mitkov M, Orbtsova M.Serum levels of ghrelin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Akush Ginekol (Ssofiia)*,2008;**47(3)**:15-9.
- 147.Saleh HA, El-Nwaem MA, El-Bordiny MM, Maqlad HM, El-Mohandes AA, Eldaqaq EM. Serum leptin elevation in obese women with PCOS: a continuing controversy. *J Assist Reprod Genet*, 2004 ;**21(10)**:361-6.
- 148.Carmina E, Ferin M, Gonzalez F, Lobo RA. Evidence that insulin and androgens may participate in the regulation of serum leptin levels in women. *Fertil Steril*. 1999 ;**72(5)**:926-31
- 149.Carmina E, Chu MC, Moran C, Tortoriello D, Vardhana P, Tena G, Preciado R, Lobo R. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;**89(3)**:642-8.
- 150.Romualdi D, Campagna G, Selvaggi L Jr, Cento R, Proto C, Lanzone A, Guido M. Metformin treatment does not affect total leptin levels and free leptin index in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2008 ;**89(5)**:1273-6.
- 151.Sağsöz N, Orbak Z, Noyan V, Yücel A, Uçar B, Yıldız L. The effects of oral contraceptives including low-dose estrogen and drospirenone on the concentration of leptin and ghrelin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008 ;October, **28** [Epub ahead of print].



152. Jacobs HS, Conway GS. Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 1999; **5**(2): 166-171.
153. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, Carlsson LM, Carlsson B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 4144-4148.
154. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol* 2004; **19**:125-133.
155. Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Banaszewska B, Duleba AJ. Metformin therapy increases insulin-like growth factor binding protein-1 in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *European J Obstetrics and Gynecol and Reprod Biol* 2004; **113**:209-13.
156. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; **88**:879–887.
157. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives, and ovarian tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; **90**:1798–1804.
158. Furuta M, Funabashi T, Kimura F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2001; **288**:780–785.
159. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004; **25**:426–457.

160. Maria C Garcia, Miguel Lo'pez, Clara V Alvarez, Felipe Casanueva1, Manuel Tena-Sempere, Carlos Die'guez. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction* 2007;133:531–540.
161. Tena-Sempere M. Exploring the role of ghrelin as novel regulator of gonadal function. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15:83-8.
- 162.Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care March* 2007;12(1):30-35.
- 163.Mitkov M, Pehlianov B, Terzieva D. Combined use of metformin and ethinly estradiol-cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology* 2005;118: 209-213.
- 164.Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Human Reproduction* 2003;18(3) : 598-603.
- 165.Resende AV, Mendes MC, Dias de Moura M, Mendonça HC, Gomes Premoli AC, Reis RM, Berezowski AT. Doppler study of the uterina arteries and ovarian stroma in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52:153-157.
- 166.Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D. Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 9(6): 614-619.
- 167.Battaglia C, Artini PG, Salvatori M, Giulini S, Petraglia F, Maxia N, Volpe A. Ultrasonographic patterns of polycystic ovaries: color doppler and hormonal correlations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 332-336.
- 168.Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, Lanzone A. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? *Human Reproduction* 2006;21(12) : 3108-3115.

169. Buckett WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tulandi T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Human Reproduction* **14 (3)**: 618-621.
170. Conway GS, Honour JW and Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine, and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* , 1989;**30**: 459-470.
171. Dewailly D, Duhamel A, Robert Y, Ardaens Y, Beuscart R, Lemaitre L, Fossati P. Interrelationship between ultrasonography and biology in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993;**687**:206-216.
172. MacDougall MJ, Tan SL, Balen A, Jacobs HS. A controlled study comparing patients with and without polycystic undergoing in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*1992; **8**: 233-237.
173. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI, Dodson WC. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *AJOG* 2007; **196 (4)**: 402.1-10.
174. Yücel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome.. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;**126** : 81-86.
175. Toscani M, Migliavacca R, Sisson de Castro JA, Spritzer PM. Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: a pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;**56** : 992-997.
176. Escobar-Morreale HF, Millan JLS. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2007;**18**:266-272.
177. Kowalska I, Kinalski M, Strackowski M, Wolczynski S, Kinalska I. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after

insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *European J Endocrinol* 2001; **144**: 509-515.

178. Cataldo NA. Insulin-like growth factor binding proteins: do they play a role in polycystic ovary syndrome? *Semin Reprod Endocrinol* 1997; **15(2)**: 123-136.

## 10- EKLER

### 10-1 PKOS TAKİP DEĞERLENDİRİLMESİ

Ad-soyad: Dosya No:

Tarih:

Tel: Yaş:

G: P: A: D/C: Y:

SAT: Menarş yaşı:

Özgeçmiş: DM 0-yok 1-var KVS 0-yok 1-var Kanser 0-yok  
1-var Diğer 0-yok 1-var İnfertilite 0-yok 1-  
var

Soygeçmiş: :DM 0-yok 1-var KVS 0-yok 1-var Kanser 0-yok  
1-var Diğer 0-yok 1-var İnfertilite 0-yok 1-  
var

#### **Başvuru esnasında:**

Adet düzeni: Oligo (1) Poli (2) Menoraji (3) Menometro (4) Hipo  
(5) Hiper (6)

Dismenore: Disparoni:

Hirsutizmus (FG): Akne (0-3):

Alopesi (0-3) Akantozis nigrikans:

Ağırlık: Boy: VKİ: BKO:

#### **Laboratuvar:**

FSH: LH: E2: P:

A: T: 17-OH P: DHEAS:

SHBG: Prolaktin:

TSH: fT3: fT4:

AKŞ: İnsulin: G/Ins: HOMA-R:

Kolest: TG: HDL: LDL:  
VLDL:  
Ghrelin: Leptin.  
Üre: Kreatinin:  
AST: ALT: LDH: GGT:  
T.Blrb: D.Blrb:

**Ultrasonografi:**

Endometrial kalınlık:

Sağ over: Volume:  
Folikül sayısı:  
PI: RI:

Sağ over stromal ekojenite: (1) düşük (2) orta (3) yüksek

Sağ over stromal alan:

Sol over: Volume:  
Folikül sayısı:  
PI: RI:

Sol over stromal ekojenite: (1) düşük (2) orta (3) yüksek

Sol over stromal alan:

**DEXA:**

Baş yağ kütlesi:

Gövde yağ kütlesi:

Abdominal yağ kütlesi:

Kol yağ kütlesi:

Ayak yağ kütlesi:

Toplam yağ kütlesi:

**6. ay sonunda:**

Adet düzeni: Oligo (1) Poli (2) Menoraji (3) Menometro (4) Hipo  
(5) Hiper (6)

Dismenore:

Disparoni:

Hirsutizmus (FG):

Akne (0-3):

Alopesi (0-3)

Akantozis nigrikans:

Ağırlık:

Boy:

VKİ:

BKO:

**Laboratuvar:**

FSH:

LH:

E2:

P:

A:

T:

17-OH P:

DHEAS:

SHBG:

Prolaktin:

TSH:

fT3:

fT4:

AKŞ:

İnsulin:

G/Ins:

HOMA-R:

Kolest:

TG:

HDL:

LDL:

VLDL:

Ghrelın:

Leptin.

Üre:

Kreatinin:

AST:

ALT:

LDH:

GGT:

T.Blrb:

D.Blrb:

**Ultrasonografi:**

Endometrial kalınlık:

Sağ over:

Volume:

Folikül sayısı:

PI:

RI:

Sağ over stromal ekojenite: (1) düşük

(2) orta

(3) yüksek

Sağ over stromal alan:

Sol over: Volume:

Folikül sayısı:

PI:

RI:

Sol over stromal ekojenite: (1) düşük

(2) orta

(3) yüksek

Sol over stromal alan:

**DEXA:**

Baş yağ kütlesi:

Gövde yağ kütlesi:

Abdominal yağ kütlesi:

Kol yağ kütlesi:

Ayak yağ kütlesi:

Toplam yağ kütlesi: