



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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA  
METFORMİN VE OMEGA-3 YAĞ ASİTİ TEDAVİSİNİN  
ANDROJENLER, İNSÜLİN DİRENCİ VE HİRSUTİZM  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MEHMET DOLANBAY**

**KAYSERİ – 2008**



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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA METFORMİN  
VE OMEGA-3 YAĞ ASİTİ TEDAVİSİNİN ANDROJENLER,  
İNSÜLİN DİRENCİ VE HİRSUTİZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MEHMET DOLANBAY**

**Danışman**  
**Prof. Dr. İptisam İpek MÜDERRİS**

**KAYSERİ – 2008**

## **TEŞEKKÜR**

Bu tezin hazırlanmasında yardımları olan Prof. Dr. İptisam İpek MÜDERRİS ve Prof. Dr.Fahri BAYRAM'a uzmanlık eğitimimde bana desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa BAŐBUĐ olmak üzere tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve her zaman bana destek olan eşim Selcen ve aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ .....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT .....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. PKOS' NUN PATOFİZYOLOJİSİ.....	5
2.1.1. Primer Nöroendokrin Defekt.....	5
2.1.2. Ovaryan Androjen Sentez Defekti .....	5
2.1.3 Artmış Periferik Kortizol Metabolizması .....	6
2.1.4. Genetik .....	6
2.1.5. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi .....	6
2.2. İNFLAMATUAR SİTOKİNLER .....	12
2.2.1. Leptin.....	12
2.2.2. Adiponektin .....	12
2.2.3. Rezistin.....	12
2.2.4. Rezistin, Tip II DM ve İnsülin direnci ilişkisi.....	13
2.2.5. TNF- $\alpha$ .....	13
2.3. HİRSUTİZM .....	14
2.3.1. Hirsutizmin Değerlendirilmesi ve Klinik Tanısı .....	16
2.4. İNSÜLİN DİRENCİ TANI YÖNTEMLERİ .....	17

2.5. PKOS' NDA UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ.....	19
2.6. PKOS' NUN TEDAVİSİ .....	20
2.6.1. Antiandrojenler.....	20
2.6.2. İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar.....	21
2.6.3. Omega 3 yağ asitleri (PUFA).....	22
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>25</b>
3.1. KLİNİK PARAMETRELER VE USG .....	26
3.2. BİYOKİMYASAL VE HORMONAL TETKİKLER.....	27
3.3. OGTT .....	27
3.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi .....	27
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>44</b>
<b>KABUL ONAY .....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

<b>3<math>\beta</math>-HSD</b>	: 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>11-DOC</b>	: 11-deoksikortikosteron
<b>11<math>\beta</math>-HSD</b>	: 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>17<math>\beta</math>-HSD</b>	: 17 $\beta$ - hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>17-OHP</b>	: 17-hidroksiprogesteron
<b>A</b>	: Androstenedion
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin hormon
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Enstitüsü
<b>AUC</b>	: Eğrinin altında kalan alan
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>CRP</b>	: C- reaktif protein
<b>DHA</b>	: Dokzaheksanoik Asit
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteron sülfat
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>EPA</b>	: Eikozapentanoik Asit
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>FGS</b>	: Ferriman-Gallwey skorlaması
<b>FIZZ</b>	: Found in inflamatuvar zone
<b>FSH</b>	: Follikül stimulan hormon
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>GLUT-4</b>	: Glukoz taşıyıcısı-4

<b>GnRH</b>	: Gonadotropin releasing hormon
<b>HOMA</b>	: Homeostasis model assessment
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>İD</b>	: İnsülin direnci
<b>IRS-1</b>	: İnsülin reseptör substrat-1
<b>IRS-2</b>	: İnsülin reseptör substrat-2
<b>IGF-1</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGFBP-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>NFκB</b>	: Nükleer faktör kappa b
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PI-3 Kinaz</b>	: Fosfotidil inositol 3 kinaz
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PPAR-γ</b>	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>PUFA</b>	: Poliansatüre yağ asitleri
<b>RELMs</b>	: Rezistin like molecules
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türevleri
<b>SHBG</b>	: Seks hormonu bağlayan globulin
<b>sT</b>	: Serbest testosteron
<b>STNF 1-2</b>	: Solubl tümör nekroze edici faktör 1 ve 2
<b>T</b>	: Testosteron

<b>TAG</b>	: Triaçil gliserol
<b>Tip II DM</b>	: Tip II Diyabet
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor nekrozis faktör alfa
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>tT</b>	: Total testosteron
<b>QUICKI</b>	: Kantitatif insülin duyarlılık ölçüm indeksi
<b>TZD</b>	: Tiazolidinedion
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Polikistik over sendromu tanı kriterleri (10 nolu kaynaktan alınmıştır) .....	4
<b>Tablo 2.</b> Hirsutizm Sebepleri Ve Sıklığı.....	15
<b>Tablo 3.</b> Gruplara göre hastaların klinik özelliklerinin dağılımı, tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerleri.....	29
<b>Tablo 4.</b> Gruplarda hormon değerleri, FG Skorları .....	30
<b>Tablo 5.</b> Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası HOMA ve IR değerleri.....	31
<b>Tablo 6.</b> Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ ve Rezistin düzeyleri.....	32
<b>Tablo 7.</b> Gruplara göre adet düzeni, açlık kan şekeri, biyokimyasal lipit ve karaciğer fonksiyon testleri .....	32

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** PCOS Patofizyolojisinde Hiperinsulineminin rolü ve İnsülin Direncinin Patogenezi ..... 10
- Şekil 2.** Azalmış hepatik insülin klirensi, periferal insülin direnci ..... 11
- Şekil 3.** Ferriman-Gallwey Skorlaması (67 nolu kaynaktan alınmıştır)..... 17

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA METFORMİN VE  
OMEGA-3 YAĞ ASİTİ TEDAVİSİNİN ANDROJENLER, İNSÜLİN DİRENCİ  
VE HİRSUTİZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

**ÖZET**

**Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS) klinikte menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve hirsutizm ile karakterize olmakla birlikte Tip II DM, dislipidemi, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Sendromun temelinde yatan en önemli mekanizma insülin direncidir. Bu nedenle PKOS' nun tedavisinde insülin direncinin azaltılması hedef olmuştur. Bu çalışmada bir insülin duyarlaştırıcı ajan olan metformin ve ID üzerine olumlu etkili PUFA (Omega 3 yağ asitleri)' nin tedavideki etkinliğini yağ dokusunda ID gelişimine sebep olan rezistin ve TNF- $\alpha$  düzeylerini belirleyerek saptamayı ve hormon profili, androjenler, hirsutizm skoru, lipit profili üzerine olan etkilerini belirlemeyi hedefledik.

**Hastalar Ve Metod:** Bu çalışma için Ocak 2006 – Ocak 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kadın Hastalıkları Ve Doğum Polikliniği' ne adet görememe, kilo ve kıllanma artışı şikayetleriyle başvuran, 2003 Rotterdam Concensus Conferance on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre PKOS tanısına uyan ve herbiri 15 hastadan oluşan iki grup halinde toplam 30 hasta seçildi. Hastalar rasgele seçilerek 2 gruba ayrıldı. Grup I de 15 hastaya metformin, Grup II' de 15 hastaya PUFA verildi. Hastalarda hirsutizm değerlendirilirken Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanıldı. Ayrıca hastaların aile öyküsü, kilo durumu, hirsutizme eşlik eden ek klinik bulguların varlığı (akne, adet düzensizliği, saç dökülmesi, galaktore) gibi demografik verileri kaydedildi. Hastalarda TSH, DHEAS, PRL değerleri ve erken folliküler fazda LH, FSH, E2, 17-OH-P, A, sT ve SHBG seviyeleri ölçüldü. Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi veya tiroid hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların insülin direncini değerlendirmek için OGTT' ye insülin ve C-peptid cevabına bakıldı ve HOMA skorları hesaplandı. Hastaların rezistin

düzeyleri ve inflamasyon göstergesi olan TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçüldü. Grup I' deki hastalara metformin 2x850 mg/gün, grup II' deki hastalara ise PUFA (Omega 3 yağ asiti) 3x500 mg/gün başlandı. Hastalar 6. ayda kontrole çağrıldı. Kontrolde hirsutizm skorları, hormon tetkikleri, OGTT' ye insülin ve C-peptid cevabı, rezistin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ölçüldü. Çalışma sonunda verilerin SPSS 15,0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** İki grup ortalama yaş ve vücut kitle indeksi bakımından benzerdi. Tedavi sonrası PUFA kullanan grupta VKİ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı, hirsutizm skorlarında düzelme gözlemlendi. İki grup karşılaştırıldığında bazal ve tedavi sonrası sT, tT, DHEAS değerlerinde anlamlı fark yok iken, tedavi sonrasında grup I de SHBG değerinde anlamlı ( $p<0.05$ ), grup II de ise anlamlı olmayan artış saptandı ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da insülin direnci, HOMA skorunda tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası rezistin düzeyleri iki grupta da değişmezken, TNF- $\alpha$  düzeyleri Grup II de anlamlı olarak artış gösterdi. Hasta gruplarında tedavi sonrası adet sikluslarında belirgin düzelme gözlemlendi.

**SONUÇ:** PKOS' lu hastalarda insülin direnci ve buna bağlı olarak gelişen hirsutizm ile uzun dönemde oluşacak sağlık problemlerinin tedavisinde etkin olarak kullanılan metformin tedavisine ilaveten insülin direnci üzerinden etki gösterip adet düzeni ve hirsutizm skorunda olumlu etkiler yapan PUFA (Omega 3) güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperandrojenizm, insülin direnci

**THE EFFECTS OF METFORMIN AND OMEGA-3 FREE ACIDS  
TREATMENT ON ANDROGENES INSULIN RESISTANCE AND HIRSUTISM  
IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**ABSTRACT**

**Aim:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is clinically characterized by anovulation, hyperandrogenism signs, and hirsutism, in additionally recently it is accepted as an important health care because of belong its long term health risks such as Type II DM, dislipidemia, cardiovascular system diseases, and endometrium cancer. The main mechanism in the base of syndrome is insulin resistance. Therefore, the aim is to decrease the insulin resistance in treatment of PCOS. In this study, we aimed to conclude the efficacy of the treatment in the insulin sensitized agent; metformin and positive effect on the insulin sensitized PUFA (Omega 3 fatty acids) due to evaluate the levels of resistin which is insulin sensitized in fatty tissue, and TNF- $\alpha$  and to determine the effect on the hormone profiles, androgens, hirsutism scores, lipit profiles.

**Patients And Methods:** January 2006- January 2008, in this study, each one 15 patient existing in two groups, totally 30 patients who were admitted to the department of Obstetric and Gyneacology in the Medicine School of Erciyes University with the complaints of amenorhea, weight and hirsutism growth, and the diagnosis which was suitable for the criterias of 2003 Rotterdam Concencus Conferance on PCO (ESHRE ASRM) were selected. Patients were randomised selected. In group I, 15 patients received metformin and in group II, 15 patients took PUFA. Modified Ferriman Gallwey scores were used during the hirsutism evaluation. Also, the variables of demographical characteristics in the patients such as family history, weight state, additional clinic signs with hirsutism (acne, anovulation, alopesia, galactorhea) were recorded. The values of TSH, DHEAS, PRL; and LH, FSH, E2, 17-OH-P, A, fT, and SHBG in the early follicular phase were mesured. The diseases such as congenital adrenal hyperplasia, Cushig syndrome and hyperprolactinemia or thyroid pathology of the patients were excluded in this study. The answer of the insulin, and C-peptide in OGTT, were looked for the evolution of insulin resistance of the patients and HOMA

scores were evaluated. Resistin levels of the patients and the TNF- $\alpha$  levels that were the indicator of the inflammation were assessed. In group I, patients received metformin as 2 $\times$ 850 mg/day and in group II, patients took PUFA (Omega 3 fatty acids) as 3 $\times$ 500 mg/day. Patients were invited to the controls in 6 months. In the control, hirsutism scores, hormone profiles, the answer of the insulin, and C-peptide in OGTT, resistin and TNF- $\alpha$  levels were measured. Statistical analyses were performed by SPSS 15,0 pak programme. Statistically significant levels were accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** Means of the ages and body mass index were similar between each groups. After the treatment, BMI was statistically significant decreased and an improvement in hirsutism scores were observed in the groups using PUFA. When we compared the base and after the treatment values, there were not any difference in fT, tT, DHEAS between the groups, whereas a significant increase was established after the treatment values of SHBG in group I ( $p < 0.05$ ) and in group II, a statistically not significant increase was observed ( $p > 0.05$ ). In each groups, there was a statistically significant decrease in the insulin resistance and HOMO scores after the treatment ( $p < 0.05$ ). Although there was not any change in the resistin levels after the treatment, TNF- $\alpha$  levels were statistically significant increase in group II. A prominent improvement in the menstrual cycles was observed in the groups of patients.

**Conclusions:** In patients with PCOS, in the addition of metformin therapy that was effectively used in the treatment of insulin resistance and hirsutism depends on thus and long term health cares, PUFA (Omega 3) that were positively effected on menstrual cycles and hirsutism score due to the effect on insulin resistance, might be safely and effectively used.

**Key words:** Hiperandrogenism, insulin resistance

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS genellikle adolesan yaşta ortaya çıkan, etyolojisi bilinmeyen, heterojen etyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstruel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden [akne, erkek tipi saç dökülmesi veya hormonal olarak artmış serum androjen konsantrasyonu], ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, ve androjen üreten tümörler gibi diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen multifaktöryel ve poligenik gibi görünmektedir.

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS multisistemik reproduktif-endokrin bir sendrom olarak Tip II DM, dislipidemi, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir.

PKOS etyopatogenezi şu ana kadar tam olarak bilinmemekle beraber son yıllarda özellikle üzerinde durulan mekanizma insülin direnci ve hiperinsülinemidir. PKOS' lu çoğu hastada ID, hiperandrojenizm oluşmasına ve ya hiperandrojenizmin şiddetlenmesine sebep olarak hirsutizm gelişmesine neden olmaktadır (1-2).

Yapılan çalışmalarda yağ dokusunda kronik inflamatuvar reaksiyonun ID patogenezinde rol aldığı ileri sürülmekte ve obezite düşük dereceli bir inflamatuvar reaksiyon olarak kabul edilmektedir. Adipositlerden metabolizmayı ve insülin direncini etkileyen çok sayıda adipokin (leptin, adiponektin, rezistin, visflatin) ve proinflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$  ve IL-6) salınmaktadır.

Rezistin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler obesite ile ilişkilendirilmiş olup inflamasyon ve insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır. Buna karşın adiponektin antiinflamatuvar olup insülin direnci üzerine olumlu etkili bir adipokindir (3)

Diyet ile alınan doymuş yağ asitleri yağ dokusunda proinflamatuvar etkisi olan ve insülin direnci oluşumuna katkıda bulunan CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  salınımını aktive etmektedir (4). Buna karşın diyetle alınan uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri (PUFA-omega 3) yağ dokusunda insülin direncini aktive eden inflamatuvar sitokinlerin salınımını bloke eder.

Ayrıca PUFA postreseptör düzeyde GLUT-4 miktarının azalmasını engelleyerek ID gelişim mekanizmasını bloke eder (5)

PKOS' ta ortaya çıkan ID hiperandrojenizm oluşmasına ve ya hiperandrojenizmin şiddetlenmesine neden olur (6). Bu sebeple insülin duyarlaştırıcılar ve ID üzerine olumlu etki gösteren diyetle PUFA alımı PKOS' ta önemli bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmiştir.

Çalışmamızda bir insülin duyarlaştırıcı ajan olan ve etkinliği birçok çalışmada gösterilmiş metformin ile son yıllarda ID üzerine olumlu etkili olduğu ileri sürülen PUFA (Omega 3 yağ asitleri)' nin tedavideki etkinliğini, yağ dokusunda ID gelişimine sebep olan rezistin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ile birlikte bu tedavi yöntemlerinin hormon profili, androjenler, hirsutizm skoru ve lipit profili üzerine olan etkileri ile belirlemeyi hedefledik.



## 2. GENEL BİLGİLER

PKOS, patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen ancak multifaktöryel ve poligenik gibi görünen, genellikle adölesan dönemde ortaya çıkan ve üreme çağındaki kadınların %5 ile %10' unu etkileyen, hiperandrojenizm, menstruel düzensizlik, ve hirsutizm ile karakterize bir tablodur. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte pubertede belirginleşen, hatta fetal gelişim sürecine dayandığı düşünülen, ovarian androjen üretiminde bozuklukla seyreder (7). Stein ve Leventhal 1935'de sendromun orijinal tanımını multiple subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler ve beraberinde amenore ve hirsutizm bulunması şeklinde yapmışlardır (8). Bugün ise PKOS, etiyolojisi bilinmeyen, heterojen etiyojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstruel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden [akne,erkek tipi saç dökülmesi veya hormonal olarak artmış serum androjen konsantrasyonu], ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, ve androjen üreten tümörler gibi diğer etiyojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Son olarak 2003'te Rotterdamda 'Concensus Conference on PCOS'(ESHRE-ASRM) toplantısında PKO morfolojisi, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo-ve/veya anovulasyon parametrelerinden herhangi ikisinin varlığı şeklinde tanı kriterleri revize edilmiştir (9).

**Tablo 1.** Polikistik over sendromu tanı kriterleri (10 nolu kaynaktan alınmıştır)

<b>1990 National Institute of Health (NIH) kriterleri</b>
1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve / veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması (Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki iki kriterin olması tanı için gereklidir)
<b>Revize edilmiş 2003 kriterleri (Rotterdam Kriterleri)</b>
1. Oligo veya anovulasyon
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Polikistik over morfolojisi Cushing sendromu, non-klasik adrenal hiperplazi, over/adrenal tümörler gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukarda ki üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir

Yıllar içinde birçok araştırmacının çalışmalarında sendromun kendi komponentlerine ilaveten metabolik, nöroendokrin ve adrenal anormalliklerinde eşlik ettiği gösterilmiş ancak hala PKOS’unda altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılammıştır (11-12-1-13)

PKOS tanısı için ultrasonografik olarak PKO morfolojisinin gösterilmesi şart değildir. Çünkü sağlıklı kadınların %25’inde PKO morfolojisi olmakla birlikte bunların çok azında hiperandrojenizm bulguları vardır (14). Ayrıca PKOS’lu kadınların %80-100’ü PKO morfolojisine sahipken idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemi ile seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir. PKO morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün  $10 \text{ cm}^3$  ün üzerinde olmasıdır (15). Over volümü hesaplanırken en x boy x genişlik x 0,523 formülü uygulanmalıdır (16). Folikül sayısı longitudinal, anteroposterior ve cross-section olarak taranmalı ve 10 mm’den küçük foliküller değerlendirilmelidir.

## 2.1. PKOS' NUN PATOFİZYOLOJİSİ

PKOS patogenezini açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları;

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

### 2.1.1. Primer Nöroendokrin Defekt

LH teka hücrelerinden androjen sentezini, FSH ise granülosa hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler. PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir. PKOS' lulara estradiol ve progesteronun negatif feedback etkisine sekonder olarak GnRH pulse jeneratörünün sensitivitesinin azalması GnRH salınım frekansını artırır. Artmış GnRH pulse frekansı selektif olarak LH salınımını artırır ve artmış LH seviyesi tekal androjen sentezini uyarır. Bu androjenler granüloza hücrelerinde düşük siklik salınım sonucu folliküler gelişim duraksadığı için, östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilir (17-18-19).

### 2.1.2. Ovaryan Androjen Sentez Defekti

PKOS' lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonuna temel katkının çoğunlukla overlerden geldiğine dair kanıtlar vardır. PKOS' lu olgularda p450c17 ve 3 $\beta$  HSD enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre sırayla %500 ile %1000' den daha fazla arttığı, ancak 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (17  $\beta$  HSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (20). Ayrıca PKOS' lu kadınlarda teka hücrelerinde hem 17  $\alpha$  hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktiviteleri artmıştır. Yine yapılan bir çalışmada PKOS' lu kadınlarda GnRH agonisti testine (buserelin) 17 OHP cevabı artmıştır (21). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi, sitokrom P450c-17  $\alpha$  hidroksilaz'ın anormal regülasyonuna bağlanmıştır. PKOS' lu kadınların her bir teka hücrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış androstenedion

üretiminin önemli bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (17-22). Sonuç olarak PKOS' da görülen hiperandrojenizm ve bunun klinik yansıması büyük olasılıkla bu sebeplere bağlanmıştır.

### **2.1.3 Artmış Periferik Kortizol Metabolizması**

Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25 'in de bulunur. Kortizolün karaciğerde 5- $\alpha$  redüktaz ve 5- $\beta$  redüktaz enzimleriyle geriye dönüşümsüz inaktivasyonu ve karaciğer ve yağ dokusunda 11 $\beta$ -hidroksi dehidrojenaz (11 $\beta$ -HSD) enzimiyle kortizona geriye dönüşümlü çevrilmesi kortizol metabolizmasının en önemli ana yollarıdır. Bu teoriye göre artmış 5 $\alpha$  Redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu ve ya bozulmuş 11 $\beta$  hidroksidehidrojenaz aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompenzatuvar olarak ACTH sekresyonunu artırır bu hipotezi destekleyen ise PKOS ' lu kadınlarda kortizolün idrar metabolitlerinin artmasıdır (23)

### **2.1.4. Genetik**

PKOS'nun popülasyondaki prevalans farklılığı etnik orijin, ırk ve fenotip üzerinde etkili diğer çevresel faktörler tarafından etkilenmektedir. PKOS'nun genetik yönü hala tartışmalıdır (24-25). PKOS' nun otozomal geçişli bir hastalık olduğu, 2 alel tarafından kontrol edildiği ve monogenik bir özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (26).

### **2.1.5. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi**

İD, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (27). İlk olarak 1921'de Achard ve Thiers hiperandrojenemi ve insülin metabolizması arasındaki patofizyolojik ilişkiyi tanımlamışlardı (28). Daha sonra 1976'da Kahn ve arkadaşlarının şiddetli İD olan genç kızlarda virilizasyon olduğunu belirlemesi hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına yol açmıştır (29). İD ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1980'de Burghen ve arkadaşları, obez PKOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır (30). Önceleri hiperandrojenizmin İD'ne yol açtığı düşünülüyordu. Ancak, ooferektomi, GnRH agonisti veya antiandrojen ajan kullanımı insülin sensitivitesinde değişikliğe yol açmadı. Ayrıca androjenlere bağlı oluşan İD'nin derecesi, insülin rezistans sendromlu veya akantozis nigrikanslı kadınlarda görülen hiperandrojenemiye bağlı İD'den daha

hafif seyirli gibi görünmektedir (31-32-33-34). Yeterli pankreas rezervi olduğunda plazma glukoz seviyesinin korunabilmesi için daha yüksek konsantrasyonda insüline ihtiyaç vardır. Dolayısıyla kronik doku rezistansına kompenzatuvar cevap olarak hiperinsülinemi gelişir. İnsülin rezistansını açıklamak için, periferal hedef doku rezistansı, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreatik sensitivite gibi mekanizmalar öne sürülmüştür. Öglisemik klemp tekniğiyle yapılan çalışmalar hiperinsülinemili hiperandrojenemik kadınların periferal insülin rezistansına ve azalmış hepatik insülin ekstraksiyonundan dolayı, azalmış insülin klirens oranına sahip oldukları göstermiştir (35). Araştırmacılar PKOS'lu hastalarda İD'nin mekanizması üzerine odaklanmıştır. Bu alandaki araştırmaları anlamak için normal insülin sinyalinin nasıl olduğunu anlamak gerekir. İnsülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptörünün tirozin otoposforilasyonunu aktive eder, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive olur. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine taşınır (35-36-37).

PKOS'da İD'nin moleküler mekanizması yeterince açık olmamakla birlikte, insülin reseptörlerinin  $\beta$  subunitinde insülininden bağımsız serin fosforilasyonunun fazla olması bazı PKOS' lulara rapor edilmiştir ve İD'de yeni bir mekanizma olarak öne sürülmüştür.

İnsülin, pankreas  $\beta$  hücrelerinden salgılanan özellikle kas, karaciğer, yağ doku gibi organlarda glukoz alımını uyararak, yağ dokuda lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülin sinyal kaskadının başlangıcında, insüline duyarlı dokuların plazma membranındaki kendi reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörleri heterotetramerik glikoproteinlerdir. İki büyük alfa subuniti ekstraselüler olup insülini bağlar. İki küçük  $\beta$  subuniti ise temel olarak sitoplazmikdir, tirozin kinaz içerir ve insülin reseptörünün asıl sinyal komponentidir (19). İnsülinin alfa subunitine bağlanmasıyla tirozin kinaz aktive olur. İnsülin reseptör substrat protein ailelerinden iki tanesi (IRS-1 ve IRS-2) intraselüler protein fosforilasyon kaskadını başlatır, daha sonra fosfatidil inositol III kinaz (PI-3 kinaz) glukozun glukoz transporter-4 (GLUT-4) aracılığıyla taşınmasını artırır.

PKOS' lu hastalarda Tip II DM' li hastalarda görülenden farklı olarak insülin reseptör aksiyonundaki defekt bağlanma sonrası seviyede gibi görünmektedir ve postreseptör insülin sinyalinde ve glukoz taşınmasında tek bir defekti içermektedir (36). PKOS' da

insülin direcinin orijinini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. GLUT4 glukoz taşıyıcısının düşük içeriği, insülin resptörünün serin rezidülerinin aşırı fosforilasyonu ki bu durumda sinyal iletimi azalır veya selüler adenozin deplesyonu meydana gelir (37).

Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu, glukozun hücre içine taşınması gibi daha sonraki olayların azalması defektin postreseptör düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu veriler, bazı PKOS' lu kadınların onları diğer insülin rezistan durumlardan ayıran altta yatan tek bir patofizyolojik nedenle tek bir insülin rezistans mekanizmasına sahip olabileceklerini göstermiştir (18-38).

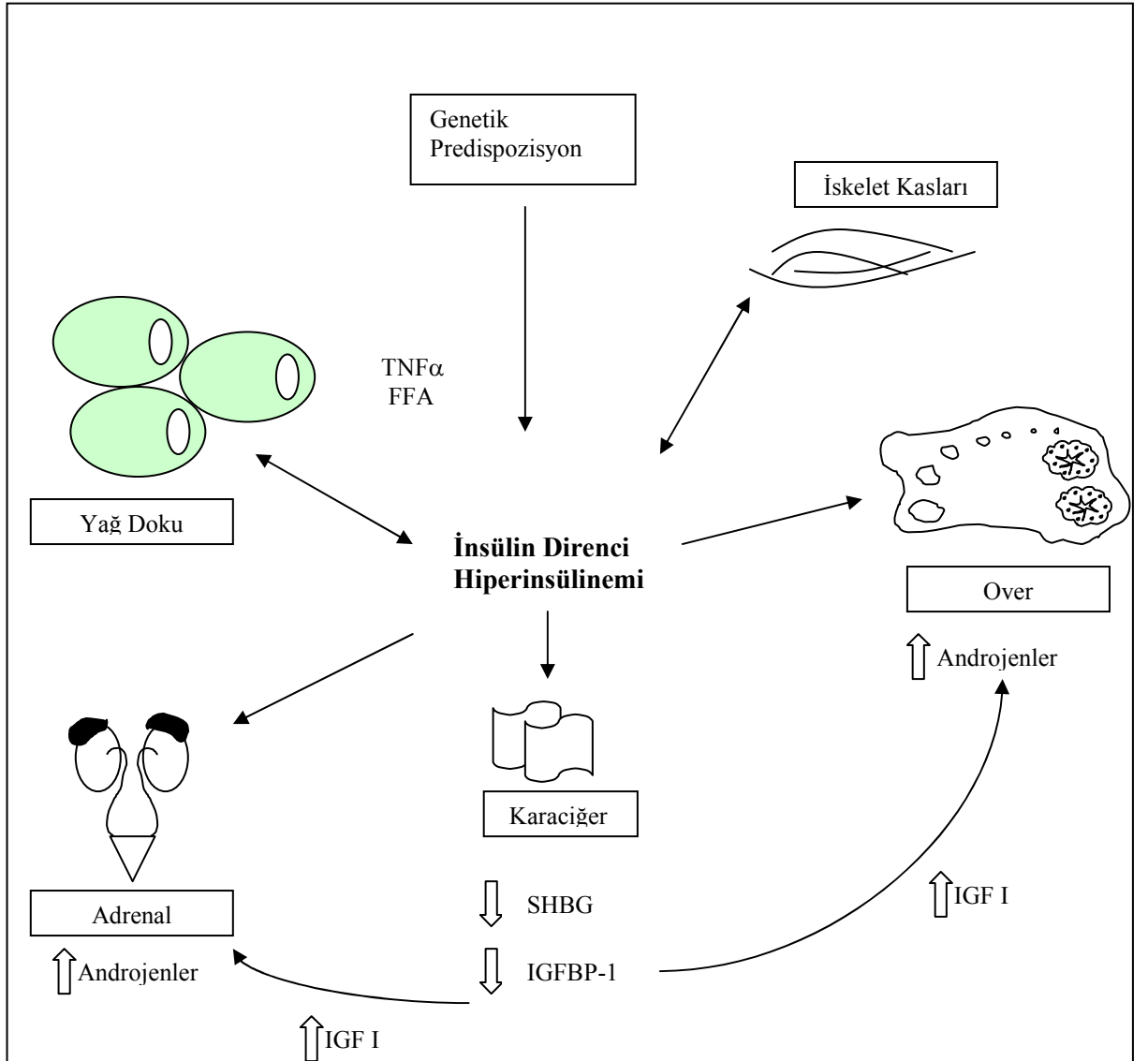
PKOS' lular da periferel İD reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir defekte bağlıdır ki bu da insülin reseptöründe tirozin otofosforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin otofosforilasyonunun azalması serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır ve olay aynı zamanda adrenal ve overdeki P450C17 enzim sisteminde serin fosforilasyonunu artırarak hiperandrojenizme yol açar. Serin fosforilasyonu insülin reseptöründe tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederken, tirozin fosforilasyonu tirozin kinaz aktivasyonunu artırır ve PKOS' lu hastaların en az % 50'sinde aşırı serin fosforilasyonu ve normal sinyal iletiminde inhibisyon görülür. Serin fosforilasyonu hem overde hemde adrenalde SitP450c17 aktivitesini artırarak androjen sentezini uyarır ki bu bazı PKOS'lu hastalarda İD ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (39-40-41).

İD, ovarian ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimi olan sitokrom P450c17'nin aşırı aktivitesiyle ilişkili olabilir. Sit P450c17'nin 17-20 Liyaz ve 17 alfa Hidroksilaz aktiviteleri de olduğu ve ovarian androjen sentezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Ovarian teka hücrelerinde 17 alfa Hidroksilaz progesteronu 17 OHP'na dönüştürür, bu da 17-20 Liyaz ile androstenediona dönüşür. Androstenedion 17  $\beta$ -OH dehidrogenaz ile testosterona dönüşür. İnsülin kendi reseptörlerine bağlanarak ovarian ve adrenal androjen sentezini uyardığı gibi teka hücrelerinde LH'ya bağımlı androjen üretiminide uyararak hiperandrojenemiye yol açar. Hiperinsülinemideki düzelme dolaşımdaki androjenlerin dramatik olarak normal düzeylerine inmesine yol açar (41-38-42-43).

Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerinde up-regülasyon yapar ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini suprese ederek buna sekonder olarak IGF-1'in biyoyararlılığını artırır (44-42-45-46-47).

İGF-sistemi insulinle yakından ilişkilidir ve ovarian fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur. İnvitro çalışmalar, proinsulinin 70 aminoasitli polipeptit homoloğu olan İGF-1'in insan ve hayvan hücrelerinde ovarian fonksiyonları etkilediğini göstermiştir (19).

İGF-2, %70 oranında İGF-1 homoloğu iken, %50 oranında proinsülin homoloğudur ve insan overindeki temel İGF peptididir ve etkileri İGF-1 ile benzerdir. Her iki İGF'de etkilerini tip1 İGF reseptörleri aracılığıyla gösterir. Hiperinsülinemi, ovarian tip1 İGF reseptörlerinde up-regülasyon yaparak overdeki İGF aksiyonunu artırır. İGF'lerin aktiviteleri düşük moleküler ağırlıklı IGFBP'ler tarafından düzenlenir. İnsülin IGFBP-1 sentezini inhibe eder. Dolayısıyla hiperinsülinemi ovarian IGFBP-1 sentezini inhibe etmek yoluyla hiperandrojenizme yol açabilir. Çünkü IGFBP-1'in düşük intrafolliküler seviyesi, intraovarian unbound İGF konsantrasyonunun artmasına yol açar. Dolaşımdaki IGFBP-1 karaciğerden insülinin inhibitör kontrolü altında sentezlendiği için, PKOS'lularda IGFBP-1 seviyeleriyle insülin arasında negatif korelasyon vardır. Dolayısıyla hiperinsülinemi varlığında hem dolaşımdaki hemde intraovarian İGF'nin biyoyararlılığı artar ve bu da steroidogenezi uyarır (48).



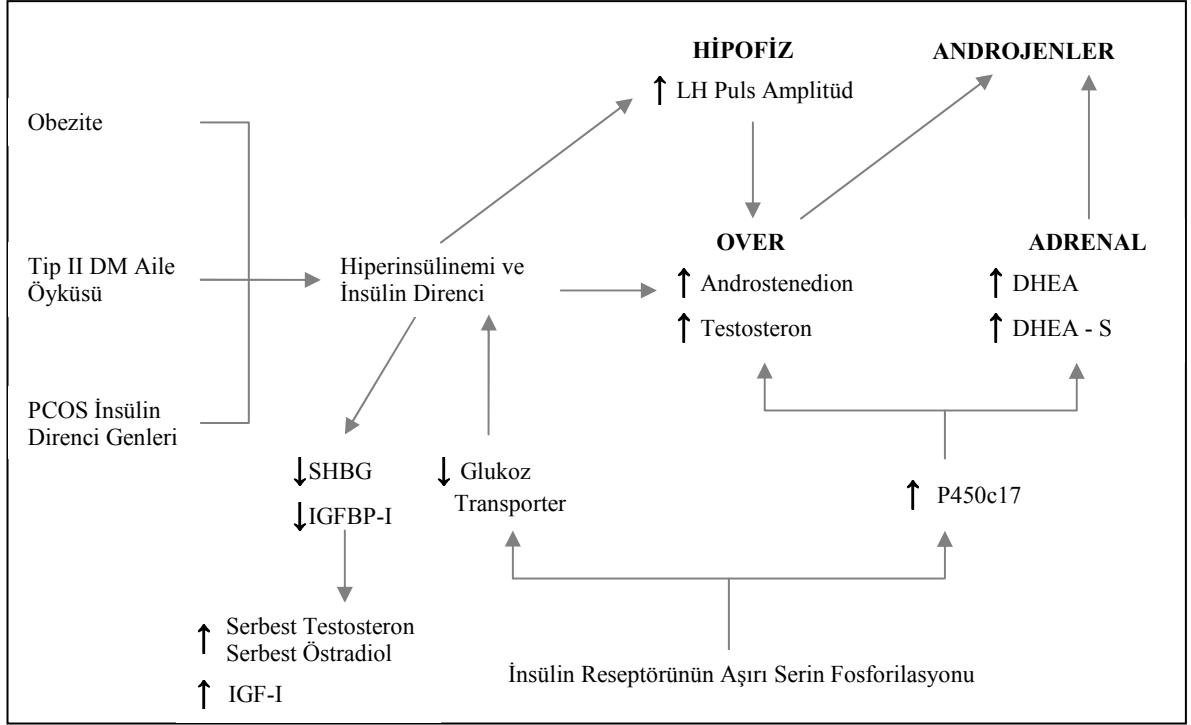
**Şekil 1.** PCOS Patofizyolojisinde Hiperinsulineminin rolü ve İnsülin Direncinin Patogenezi

*TNFα* : Tümör Nekroz Faktör α  
*FFA* : Serbest Yağ Asitleri  
*IGF 1* : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1  
*IGFBP 1* : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein 1  
*SHBG* : Seks Hormon Bağlayan Globulin 1

İnsülin ACTH' ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG yapımını inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırmak suretiyle hiperandrojenemi artırabilir (49).



Bazı çalışmalarda androjenlerin hiperinsülinemiye yol açtıkları gösterilmiş olmakla birlikte, hiperinsülineminin hiperandrojenemiye sebep olan temel faktör olduğunu gösteren daha fazla çalışma vardır (50).



**Şekil 2.** Azalmış hepatik insülin klirensi, periferel insülin direnci

Birçok PKOS' lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin invitro ovarian androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (51-18-19). PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak Bel/Kalça oranının arttığı android tipte obezitedir (19). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır ve bu grupta hastalığın patogenezi ve İD'nin mekanizması obezlerden farklıdır. İD hem zayıf hem obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte obezite İD için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'i obez olmayan PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve İD vardır. Ayrıca, obez PKOS'lularda insülin sensitivitesinde bozukluk ve insülin seviyelerinde disregülasyon daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (52).

Obesite düşük dereceli bir inflamasyon olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokudan salınan birçok sitokin (rezistin, adiponektin, leptin, visflatin) ve proinflamatuvar ajanın (TNF- $\alpha$ , IL-6) insülin direnci üzerinde etkili olduğu savunulmaktadır.

## **2.2. İNFLAMATUAR SİTOKİNLER**

### **2.2.1. Leptin**

16 kd protein olup 2 reseptörü ile etki etmektedir. Ob Ra kısa form ve Ob Rb uzun formdur. Kısa form leptinin kan beyin bariyerinden geçişinden sorumludur. Başlıca beyaz yağ dokudan salınan leptin kilo alımından sorumludur. Leptin eksikliğinde insülin direnci oluşmaktadır (53).

### **2.2.2. Adiponektin**

224 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Tip II diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu olanlarda adiponektin düşük bulunmuştur (54). Adiponektin salınımı insülin tarafından stimule edilir iken TNF- $\alpha$  tarafından inhibe edilir. Adiponektin salınımı insülin direnci ile ters orantılıdır.

### **2.2.3. Rezistin**

Rezistin son yıllarda keşfedilen, yağ hücresinden salgılanan ve ilk olarak farelerde saptanan Rezistin Like Molecules (RELMs) ayrıca Found in İnflammatory Zone ( FIZZ) olarak bilinen inflamasyon düzenlenmesinde rol alan aile içerisinde yer alan bir sitokindir. İnsan hücrelerinde adipositlerden ziyade daha çok makrofajlar içerisinde yer alan 114 aminoasitli bir polipeptittir (55). Rezistin, antidiabetik ilaç tiazolidindion'ların (TZD) mekanizması araştırılırken saptanmıştır. Rezistin ekspresyonunu kontrol eden faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir. Plazma rezistin düzeyleri açlıkta azalır (54). Obez hayvan gruplarında rezistin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Rezistin obesite ile ilgisi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. İnsülin ve TNF- $\alpha$  rezistin ekspresyonunu azaltır. Rezistin abdominal yağ dokusunda gluteal yağ dokusundan daha fazla miktarda saptanmıştır. Rezistin adipoz dokudan ziyade lökositlerdende salınımı insülin direncinde direk değilde inflamsyon vasıtası ile etkili olduğunu düşündürmektedir. Rezistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (56).

Obezitenin derecesi ile yağ hücresi rezistin mRNA miktarı arasında korelasyon saptanmıştır (57).

#### **2.2.4. Rezistin, Tip II DM ve İnsülin direnci ilişkisi**

Genetik ve diyetle bağlı obezitede rezistin sekresyonu artmaktadır. Rezistin enjeksiyonları glukoz toleransı ve insülinin etkisini bozduğu görülür. Yine bu hücrelerde rezistin glukoz alımını ve insüline hassasiyeti azaltmaktadır. Yine ob/ob ve db/db farede TZD tedavisinden sonra rezistin miktarında azalma olduğu görülmüştür. Diyetle bağlı obez fare modelinde rezistin antikoru verilmesi insülin direncini ve hiperglisemiye düzelttiği ve eksojen insülin'e hassasiyeti artırdığı görülmüştür. Bu bilgiler dolaşımdaki rezistin artışının insüline direnç ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir. Rezistin glukoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar, hücrelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur ve obezitede adipogenezini inhibe eder (57-58-59).

#### **2.2.5. TNF- $\alpha$**

Tümör nekroze edici faktör alfa; aktive makrofajlar, lenfositler ve diğer hücreler tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokindir. TNF- $\alpha$  apoptozis, hücre proliferasyonu, immünomodülasyon, viral replikasyon, alerji, artrit, septik şok, insülin direnci, otoimmün hastalıklar ve diğer patolojik durumlarda rol alan bir sitokindir (60). TNF- $\alpha$  bu hücresel cevapları iki farklı reseptör (Tip I, Tip II) üzerinden oluşturur. Tip I (P55) reseptörü tüm hücre tiplerinde bulunur ve 60 kDa molekül ağırlığındadır. Tip II (P75) reseptörleri ise sadece immün sistem hücrelerinde ve endotelial hücrelerde bulunur ve 80 kDa molekül ağırlığındadır. Bu reseptörler herhangi bir enzimatik aktivite göstermez, ancak sinyaller sinyal iletici proteinler vasıtasıyla iletilir. Yapılan çalışmalar her iki TNF reseptörünün de hücre membranından ayrılabilmesi ve dolaşımda solubl olarak bulunabildiğini göstermiştir. Bu solubl reseptörler STNFR1 (Solubl Tümör Nekroze Edici Faktör Reseptör 1) ve STNFR2 olarak adlandırılmaktadır. Solubl reseptörler TNF- $\alpha$  molekülüne bağlanarak, TNF- $\alpha$ 'nın sitotoksik aktivitesini baskılamaktadırlar. Dolayısıyla yüksek düzeyde sitotoksik etki potansiyeline sahip TNF- $\alpha$ 'yı hızla nötralize ederek biyolojik tampon görevi üstlenirler (60).

Hayvan çalışmalarında TNF- $\alpha$ 'nın nötralizasyonu ile insülin uyarımlı periferik glukoz kullanımını artmaktadır (61). Obezlerde insülin direnci ve diyabet oluşmasıyla TNF- $\alpha$  arasında yakın bir bağlantı olduğu tesbit edilmiştir. İnsülin direnci olan durumlarda ve

endotel disfonksiyonunda kandaki düzeyi artmış bulunmaktadır ve bu artış CRP ve IL-6 artışı ile birliktelik göstermektedir. Yüksek konsantrasyonlarda TNF- $\alpha$  nın lipoprotein lipaz enzimini inhibe, hormona duyarlı lipazı ise stimüle ettiği gözlenmiştir. TNF- $\alpha$  adiposit apoptozisini artırır (3). Obesite ve diyabetteki insülin direncinde TNF- $\alpha$  nın önemli rolü vardır, dolayısı ile TNF- $\alpha$  yı azaltacak ajanların bu durumların tedavisinde yararlı olması beklenir. Ancak TNF- $\alpha$  antikorları ile nötralizasyon sağlanması Tip II diyabetteki insülin direncine olumlu bir etki yapmamıştır (62). İnsanlarda TNF- $\alpha$  etkisinin moleküler temeli tam olarak ortaya konulmuş değildir. Başlıca etkisi insülin reseptöründe postreseptör düzeyde bir bozukluk oluşturmasıdır. Obesite ile ilişkili diyabetik sendromlarda TNF- $\alpha$  yağ dokuda fazla eksprese olmakta ve insülin reseptör substrat-1' in serin fosforilasyonunu arttırmaktadır. Bu durum, insüline hassas glukoz transport proteini olan GLUT-4 ekspresyonunu azaltarak insülin direncine neden olmaktadır (63). PKOS' lu hastalarda ise TNF- $\alpha$  düzeyi yüksek bulunmuştur (64).

TNF- $\alpha$  tarafından NFkB (Nükleer Faktör Kappa B) nin uyarılması adezyon moleküllerinin ve Nitrik Oksit yapımını arttırmaktadır. NO ise reaktif oksijen türevlerinin yapımında rol almaktadır. ROT insülin direncine ve insülin sekresyonunda azalmaya katkı yapmakta, lipit profilini aterojenik özellik kazanmasına neden olmaktadır.

Adiponektin ve TNF- $\alpha$  nın metabolik etkileri birbirinin aksi yönündedir ve esas olarak NFkB mekanizması üzerinden ortaya çıkar. Sonuçta TNF- $\alpha$ ; insülin direncini artırır ve lipolizi uyarır. Proinflamatuvar özelliği vardır. NFkB yi stimüle eder ve IL-6 üretimini uyarır.

### **2.3. HİRSUTİZM**

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde (üst dudak, çene, memeler, göbek altı ve üstü, uylukların iç kısmı, sırt, bel ve kol) aşırı, erkek tipi kıllanma olarak tanımlanabilir (65). Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların %5-8'ini etkiler (66). Kadınlarda ovaryan veya adrenal androjen yapımında artış veya androjenlere kıl follikül duyarlılığının artışı hirsutizm ile sonuçlanır (7). Genellikle bir hastalığın belirtisi olarak karşımıza çıkar ki bunlar; PKOS, benign veya malign androjen salgılayan tümörler (over/adrenal), nonklasik adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu gibi hastalıklardır. Ayrıca diğer faktörlere bağlı olarak (ilaçlar, hiperprolaktinemi,

akromegali vb) da hirsutizm görülebilir. Başlıca hirsutizm nedenleri tablo 2’ de görülebilir.

Hirsut kadınların %75-85’ inde hiperandrojenizm mevcuttur. Hiperandrojenizimli vakaların çok büyük bir kısmında sebep PKOS’ dur. Ayrıca hirsut kadınların %6-17’ sinde düzenli ovulatuvar sikluslar ile seyreden idyopatik hirsutizm mevcuttur (65-66). Ancak hirsutizm ve hiperandrojenizm için aşikar adrenal ve ovaryan veya başka bir sebep gösterilemeyen, ovulatuvar düzenli mensleri olan ve normal ovaryan morfolojiye sahip olan hirsutizm grubu idyopatik hiperandrojenizm olarak ifade edilir.

Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırt edilmelidir. Hipertrikozis, vücutta yaygın olarak dağılan vellüs tipi kılın artışı olup, androjen bağımlı değildir. Anoreksiya nevroza, hipotiroidizm, hipertiroidizm, bazı ilaçlar veya etnik temellere bağlı olabilmekte ve tedaviye genellikle cevap vermemekte veya zayıf cevap vermektedir. Virilizm ise dolaşımdaki artmış androjen düzeylerinin kadında kılınmayla birlikte birtakım somatik değişikliklere (alın-saç çizgisinde gerileme, ses kalınlaşması, meme atrofisi, klitoris hipertrofisi, artmış kas kitlesi ve kadın tipi vücut hattının kaybı) sebep olmasıdır (67).

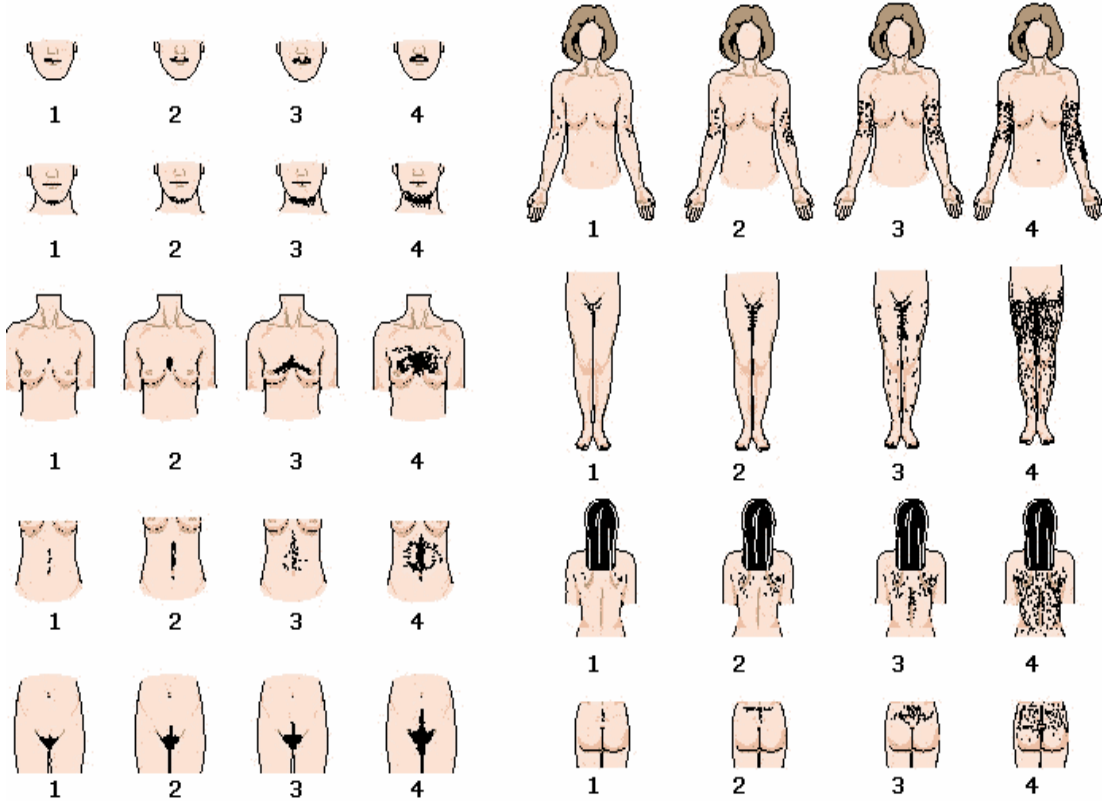
**Tablo 2.** Hirsutizm Sebepleri Ve Sıklığı (68 nolu kaynaktan alınmıştır)

SEBEPLER	SIKLIK (%)
<b>1.Adrenal kökenli sebepler:</b>	%3-5
a) Konjenital adrenal hiperplazi	
21 hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı)	%1
11 beta hidroksilaz eksikliği	<%1
3 β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği (3βOHSD)	<%1
b) Cushing sendromu	<%1
c) Androjen salgılayan adrenal tümörler	<%1
<b>2.Over kaynaklı sebepler:</b>	%70-80
PKOS	%70-80
Androjen salgılayan over tümörleri	<%1
<b>3. İdyopatik hirsutizm</b>	%5-15
<b>4. İdyopatik hiperandrojenizm</b>	%1.7-2
<b>5. Diğer sebepler:</b>	
a)İlaçlar: Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler (5)	%2
b)Hiperprolaktinemi	
c) Akromegali	

### 2.3.1. Hirsutizmin Değerlendirilmesi ve Klinik Tanısı

Hirsutizimli hastanın değerlendirilmesinde ilk olarak ayrıntılı bir hikaye; ilaç kullanımı, menstruasyon ve fertilitate hikayesi, kılınmayı ne zaman fark ettiği ve ne kadar sürede ortaya çıktığı, kilo değişikliği, ek bir hastalığının bulunup bulunmadığı, galaktore, akne, saç dökülmesinin varlığı, aile öyküsünün bulunması ve fizik muayene yapılmalıdır. Hirsutizm derecesinin, kadınlarda etnik, coğrafi ve genetik faktörlere de bağlı olduğu unutulmamalı ve ailesel olan hirsutizmde KAH ve ya PKOS akılda tutulmalıdır. Hızlı ve aniden gelişen hirsutizm ve/veya virilizasyon adrenal veya ovaryan bir tümörü düşündürmelidir (65). Ovaryan hiperandrojenizm ise sıklıkla menstrual bozuklukla birlikte görülür. Fizik muayenede kılınmanın tipi, derecesi, beraberinde bulunan pelvik-abdominal kitle, virilizasyon, obezite, cushingoid değişiklikler, guatr ve diğer hastalıklar iyice incelenmelidir (65). Ömenoreik hastada luteal faz progesteron düzeyi <3-5 ng/ml ise ovulatuvar disfonksiyon, menstrual düzensizliği olan hastada PKOS düşünülmelidir (12).

Hirsutizm skorlaması için birçok yöntem geliştirilmiş ve en son olarak 1961 yılında Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle, en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjene duyarlı; üst dudak, çene, alt karın, üst karın, göğüs, sırt, bel, üst kol ve uyluk olmak üzere toplam 9 bölge değerlendirilir. Skorlama kılınmanın derecesine göre 1-4 arasında olup, toplam puan 8 ve üzeri hirsutizm kabul edilir (2). (Şekil 3).



Şekil 3. Ferriman-Gallwey Skorlaması (67 nolu kaynaktan alınmıştır).

## 2.4. İNSÜLİN DİRENCİ TANI YÖNTEMLERİ

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/ insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile HOMA' dır (69-70).

a. **Bazal insülin düzeyi:** İnsülin direncinin belirlenmesinde basit bir yöntemdir ve açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği göstermiştir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8 İU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 İU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir.

**b.Hiperglisemik Glukoz Klemp Tekniği:**  $\beta$  hücre fonksiyonunu da gösteren bu teknikte metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz/insülin) (71).

**c. Açlık glukoz/ insülin oranı (FGIR):** Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılıklar arzeder. Oranın düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir.

**d. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniği:** İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır (71). İD değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir. Bu oldukça pahalı, zaman alan, hastalarca kolay kabul görmeyen, karmaşık, birtakım ekipman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir.

**e. İntravenöz İnsülin Tolerans Testi:** Pahalı olmayan hızlı, uygulaması kolay, nisbeten güvenli bir yöntemdir. Sonuç değeri ne kadar çok yüksek olursa insülin direncinin o kadar az olduğu düşünülür.

**f. Oral glukoz tolerans Testi ve Homeostozis Model Assesment:** OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek üzere geliştirilmiş yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıttığından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıklıkla kullanılır.

HOMA; beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir. HOMA diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. OGTT' de HOMA hesaplaması yapılarak İD ölçümünün daha kolay ve risksiz halledilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu açlık glukozu ve insülin konsantrasyonunun aritmetik ortalamasından insülin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan bir metoddur.  $HOMA_{ISI}$  değerleri de OGTT verileri kullanılarak hesaplanır ve dokuların insülin duyarlılığını gösterir (72).

Bu metoda göre yüksek HOMA puanları düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. HOMA skorunun yapılan çalışmalara göre, bazı yayınlarda 2.5, bazı vakalarda ise 2,8' in üzeri insülin direnci varlığı ile ilişkilendirilmiştir (67). Normal kişilerde bu oran 2' nin



altındadır. HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal glukoz toleransına sahip gibi görünseler de, hayatlarının ileri dönemlerinde diyabet gelişimi için risk taşıdıklarını söyleyebilir, aynı zamanda PKOS' u gibi klinik durumlarda da İD hakkında bilgi verir.

## **2.5. PKOS' NDA UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ**

**Obezite:** PKOS'lu hastalarda obezite yaygın bir durumdur ve en az %30'unda mevcuttur. Bazı çalışmalarda bu oran %75'e kadar çıkmaktadır (73). PKOS' lu kadınlarda görülen android tip obesite; androjen düzeylerinde artma ve buna bağlı olarak insülin sekresyonunda, glukoz toleransında, lipid profilinde anormalliklere neden olmaktadır (74).

**Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) , Diabetes Mellitus (DM):** PKOS'nda insülin direnci ve pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu BGT ve DM gelişmesinde başlıca nedenlerdir (17). İleri yaşlarda PKOS'lu hastalarda görülen BGT ve DM oranları benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede yüksektir.

**Hipertansiyon:** Üreme çağında PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon görülebilse de, özellikle PKOS hikayesi olan postmenopozal kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmalarda kontrollere göre hipertansiyon açısından belirgin yükseklik tespit edilmiştir (17). Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon riski 3 kat fazladır (74).

**Dislipidemi, disfibrinolizis:** Dislipidemi PKOS'nda en sık görülen metabolik anormalliktir. Yüksek LDL ve düşük HDL bu hastaların %70' inde görülür. Bununla birlikte bu hastalarda hipertrigliseridemi, yüksek VLDL düzeyleri de olabilir (75). İnsülin direnci ve hiperandrojenemi, aterojenik lipid profiline katkıda bulunur. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (74).

Yükselmiş PAI-1 düzeyleri İD ile ilişkilidir ve intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (36).

**Koroner ve diğer vasküler hastalıklar:** PKOS' lu kadınlarda artmış hipertansiyon, BGT, tip II DM riski, dislipidemi, disfibrinolizis, endotel disfonksiyonu gibi nedenlerden dolayı kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır (36).

**Endotel disfonksiyonu:** İnsülin vasküler endotelial NO (nitrik oksit) sentezini düzenler, vasküler dokuda bozulmuş insülin etkisi endotel disfonksiyonu, arteriyel komplansta azalma ve böylece artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (76).

**Metabolik sendrom:** PKOS' lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PKOS' lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran %24 olarak tesbit edilmiştir (36).

**Kanser:** Endometrial dokunun östrojen tarafından sürekli stimülasyonu sonucu PKOS'nda artmış endometrial hiperplazi ve karsinom riski bulunmaktadır.

## 2.6. PKOS' NUN TEDAVİSİ

PKOS'unda etyolojinin net olmaması ve klinik prezentasyonun çok çeşitli olması, semptomlara yönelik tedaviyi gündeme getirmiştir. Tedavide amaç, endometriumun karşılanmamış östrojenin mitojenik etkilerinden korunması, menstruel siklus, ovulasyon ve fertilitenin düzeltilmesi ile birlikte hirsutizm, akne, sebore gibi kozmetik problemlerin önüne geçilmesi ve hastalığın uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarından korumanın sağlanmasıdır.

### 2.6.1. Antiandrojenler

**Siproteran asetat:** T ve DHT' un etkisini hücre içi reseptörlere bağlanarak bloke eden güçlü bir progesterondur. LH salınımını inhibe ederek, ovaryan T sekresyonunu azaltır, androjenlerin klirensini artırır, periferik düzeyde androjen etkisini antagonize eder. Akne ve hirsutizm tedavisinde sık kullanılır (2). Yan etkileri: hepatotoksisite, kilo artışı, ödem, kişilik değişiklikleri, açlık insülin ve lipid düzeylerinde hafif artıştır.

**Spiranolakton:** Aldesteron antagonisti, potasyum tutucu diüretik olup hirsutizm üzerine de androjenlerin periferik androjen reseptörlerine bağlanmalarını bloke ederek etki etmektedir (2). En sık görülen yan etkileri: menstruel düzensizlik, hiperkalemi, geçici poliüri, baş dönmesi ve bulantıdır.

**Bikalutamid:** Testesteronun reseptör bağlanmasını bloke ederek etkili olan antiandrojen bir ilaçtır. İlk olarak prostat kanserinde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada bikalutamid hirsutizm tedavisinde etkili bulunmuştur (77).

**Flutamid:** Esas olarak prostat hipertrofisi ve prostat kanserinde kullanılan saf antiandrojenlerdir. T ve DHT' nin reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri yakın izlenmelidir. Yapılan bir çalışmada hirsutizmi olan 61 hastaya 12 ay boyunca 62.5 mg/gün flutamid tedavisi verilmiş ve 12 ay sonra düşük yan etki insidansı ile birlikte hirsutizm skorunda belirgin düzelme saptanmıştır (78).

**Finasterid:** Kıl folikülleri üzerine en güçlü androjen aktiviteye sahip olan DHT' un T' dan dönüşümünü sağlayan 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin inhibitörüdür. Yan etkileri; hafif gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, kuru cilt ve libidoda azalma yapmasıdır. Yapılan prospektif randomize bir çalışmada 2.5 mg/gün dozda 12 ay finasterid tedavisi uygulanan 29 hirsutizimli hastada hormon profili ve biyokimyasal parametrelerde değişiklik olmadan hirsutizm skorunda belirgin düzelme saptanmıştır (79).

### 2.6.2. İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar

PKOS' nun insülin direnci ile ilişkili olması, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip II DM açısından atılmış riske sahip olması önemli klinik bulgulardır. Bu nedenle PKOS' a yönelik herhangi bir tedavi sadece ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmi hedef almamalı aynı zamanda uzun dönem komplikasyonlardan koruyucu nitelikte olmalıdır. PKOS' da insülin direncinin rolünün fark edilmesiyle insülin sensitize edici ilaçların önemi ve kullanımını giderek artmıştır.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar metformin ve tiazolidinedionlardır.

**Metformin:** Biguanidler grubundan oral antidiyabetik olan metformin dünyada en sık kullanılan ve en eski oral antidiyabetiktir. Hepatik glukoz outputunu baskılar, glukozun intestinal emilimini azaltır, periferik dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (80). Karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını atırıp, bunun sonucunda serbest T düzeylerini azaltarak hiperandrojenizm üzerine etki etmektedir. Ayrıca sitokrom P450c-17 $\alpha$  aktivitesinin etkisini kısıtlayarak adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (81). Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG, menstruel siklusa düzelme, hirsutizm skorunda azalma, kilo kaybı, ovulasyon üzerine olumlu etki ve GDM insidansında azalma sağlar. Metforminin aynı zamanda metabolik sendrom parametreleri üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Bu etkiler açlık plazma insülin düzeylerinde anlamlı

düşme, trigliserid ve LDL kolesterolde azalma, HDL kolesterolde artma, fibrinolitik sistem ve inflamasyonla ilişkili olarak PAI-1, lipoprotein(a), endotelin, CRP' de azalma olarak bilinmektedir (81). PKOS' da kullanım dozu 2 veya 3x 850 mg/gündür. Oral alındıktan sonra ince barsaklardan emilir ve iki saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Böbreklerden atılır. Plazma yarılanma ömrü 6 saat olup 1000 mg/gün altında klinik cevap gözlenmez. En sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, ishal, karında rahatsızlık hissi gibi gastrointestinal sistem semptomlarıdır. Bu yan etkileri azaltmak için yemeklerle birlikte verilmelidir. Metformin FDA ' ye göre kategori B bir ilaçtır. Ayrıca metformin anne sütüyle atılabilir ve metformin alan annelerin bebeklerinde teorik olarak hipoglisemi riski vardır.

**Tiazolidinedionlar(TZD):** İnsülin hassaslaştırıcı oral antidiyabetiklerdendir. Bir nükleer reseptör olan, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamaya (PPAR- $\gamma$ ) bağlanan sentetik ligandlardır. TZD' ların PPAR- $\gamma$ ' yı aktive etmesi sonucunda özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığı artar, yağ hücrelerinin diferansiyasyonu stimüle olur (82). TZD' lar ile yapılan çalışmalar bu grubun üyeleri olan pioglitazon ve rosiglitazonla yapılmıştır. Rosiglitazon ile yapılan çalışmalarda, PKOS' lu kadınlarda İD ve glukoz toleransında düzelleme, LH değişikliklerinden bağımsız olarak ovarian androjen üretiminde azalma, T düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon sağlanmıştır (83). Rosiglitazon tedavisi ile adiponektin düzeylerinde artma, endotel fonksiyonlarında düzelleme, düşük düzeydeki kronik inflamasyonda gerileme, trigliserid ve PAI-1 seviyelerinde düşme tesbit edilmiştir (84). En önemli yan etkileri kilo artışı ve hepatotoksitesidir.

**D-chiro-inositol:** PKOS ve hirsutizmde henüz ticari olarak kullanılmamaktadır. PKOS' lu obez kadınlarda ovulasyon sıklığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (85).

### 2.6.3. Omega 3 yağ asitleri (PUFA)

Diyetteki yağ asitleri lipit ve lipoprotein metabolizmasında etkilidirler. Diyetle alınan poliansatüre doymamış yağ asitleri (PUFA) iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar n-6 ve n-3 tür (86). N-6 birtakım enzimatik reaksiyonlar sonrası desaturasyon ve elongasyon işlemlerini takiben linoleik asitten sentezlenmektedir. Daha çok et ve bitkisel yağlarda bulunmaktadır. En aktif formu araşidonik asittir. Araşidonik asit ise prostoglandin, tromboksan ve lökotrienlerin sentezinde substrat olarak kullanılır.

Bir başka PUFA olan n-3 ise yüksek oranda Dokzaheksanoik asit (DHA) ve Eikozapentanoik asit (EPA) içermektedir. En fazla balık yağı ve denizcilik ürünleri içerisinde bulunur. DHA insan vücudunda retina, beyin ve sperm membran fosfolipitleri içerisinde yer almaktadır. EPA ise araşidonik asite benzer bir yolla siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimatik yollarına dâhil olmaktadır. Her iki PUFA da desaturasyon yolu ile metabolize edilmektedir (87). Yapılan çalışmalarda n-3 PUFA serum lipitleri üzerine olumlu etki yaparak plasma kolesterolünü ve triaçil gliserolü azaltmaktadır (88). Bu etkisini KC den triaçilgliserol salınımı azaltıp VLDL ve TAG yıkımını arttırarak yapmaktadır.

Yine n-3 PUFA aterojenik olan LDL miktarında oksidasyonu arttırarak azalma ve HDL miktarında artış yapmaktadır (89).

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda PUFA' nın insülin direncine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. N-3 PUFA membran akışkanlığı, insülin reseptörleri ve insülin aktivasyonunu arttırmaktadır (90).

N-3 PUFA kas dokuda GLUT-4 ve Fosfotidil inositol azalmasını engelleyerek, yağ dokuda GLUT-4 salınımının azalmasını engelleyerek, hepatik glukoz çıkışını sağlayan Glukoz 6 fosfatazi engelleyerek ve yine KC de yağ asitlerinin oksidayonunu sağlayarak insülin rezistansına karşı koruyucu etki göstermektedir (5).

N-3 PUFA PPAR- $\gamma$  (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama) reseptör aktivasyonu sağlayarak KC de yağların oksidasyon ve eliminasyonu sağlayan peroksizom miktarını arttırır. Sonuçta artan peroksizoma bağlı olarak KC de triaçilgliserol ve diaçilgliserol miktarı azalır. PPAR- $\gamma$ ' yı aktive etmesi sonucunda özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığı artar, yağ hücrelerinin diferansiyasyonu stimüle olur (83). Bu mekanizma ile insülin rezistansına karşı koruyucu etki gösterir (91).

N-3 PUFA' dan zengin diyet ile beslenenlerde IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokin salınımında azalma meydana gelmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin İD oluşturduğu bilinmektedir (92).

Piyasada n-3 PUFA içeren preparat Marincap' tır. Bir yumusak kapsül 500 mg Salmon Balık yağı (omega -3) içerir. Eikozapentanoik asit (EPA) % 18 oranında ve

Dokzaheksanoik asit (DHA) % 12 oranında olmak üzere bir kapsül marincap içerisinde total omega-3 yağ asiti % 35 oranındadır.

Genellikle iyi tolere edilir. Nadiren hassas kişilerde kasıntı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülebilir.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Ocak 2006 – Ocak 2008 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kadın Hastalıkları Ve Doğum Polikliniği' ne adet görememe, kilo artışı, kıllanma artışı şikayetleri ile başvuran, 2003 Rotterdam Concensus Conference on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre PKOS tanısına uyan ve 15 hastadan oluşan iki grup halinde toplam 30 hasta seçildi. Diabetik olan, steroid preparatı ve OKS kullanan, hiperprolaktinoma ve tiroid disfonksiyonu olan, herhangi bir sistemik (Karaciğer, böbrek, kalp) hastalığı olan, herhangi bir nedenle insülin direncini etkileyen ilaç ve sigara kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı, kullanılacak ilaçlar ve yapılacak tahliller hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara PKOS tanısı '2003 Rotterdam Concensus Conference on PCO' (ESHRE ASRM) kriterlerine göre konuldu. Bu kriterler ;

1- Menstruel düzensizlik (oligo/amenore, oligo/anovulasyon)

2- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

- Klinik hiperandrojenizm: Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı)
- Biyokimyasal hiperandrojenizm: Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin ve birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması  
( DHEAS > 6300 ng/ml, A > 3 ng/ml, sT > 3,9 pg/ml, tT > 80 ng/dl)

3-Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi (Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün  $10\text{cm}^3$  ün üzerinde olması)

PKOS tanısı konulan 15 hastaya Metformin (Glukofen 850 mg tb 2x1) tedavisi, 15 hastaya ise balık yağı (eikozopentanoik asit + dokzahekzanoik asit) tedavisi (Marincap cap. 3x1) başlandı. Seksüel yönden aktif olan kadınlar hormonal tedavi dışında bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması konusunda uyarıldı ve tedavi süresince gebe kalmamaları önerildi. Hastalara altı ay tedavi uygulandıktan sonra tüm tetkikler tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için yeniden istendi.

### **3.1. KLİNİK PARAMETRELER VE USG**

Çalışma öncesi yapılan muayene, tetkik, tedavi ve izlem verilerinin kaydedileceği takip formları hazırlandı. Çalışma öncesi hastaların yaşları, tıbbi öyküleri, daha önce aldığı tedaviler, daha önce geçirdiği operasyonlar, infertilite öyküleri, galaktore öyküsü, sigara içip içmemeleri, saç dökülmesi, boyları, kiloları, adet düzenleri, hirsutizm skorları, medeni hali jinekolojik muayeneleri ve aile anamnezleri takip formlarına kaydedildi. Akne, yağlı cilt, obezite, tansiyon arteriyel, kliteromegali, gibi fizik muayene bulguları kaydedildi ve hirsutizm skorlamaları yapıldı. Bel-kalça oranını belirlemek amacıyla bel ölçümü sonuncu costa ile crista iliaca arasındaki en dar bölgeden kalça ölçümü femur trokanterleri arasındaki en geniş bölgeden yapıldı ve bel kalça oranı hesaplandı. Kilo ölçümü ve boylar ise sabah 8.00 ile 9.00 saatleri arasında aç karnına Erciyes Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilimdalı 'nda bulunan TANİTA BC - 418 MA® marka ölçüm cihazı ile yapılarak  $\text{kg/m}^2$  formülünden VKİ' leri hesaplandı. Çalışmanın başlangıcında over değerlendirilmesi aynı kişi tarafından ultrasonografik olarak ölçüldü. Ultrasonografik ölçümde 3,5 MHz abdominal ve 6,5 MHz vajinal endoprob (TOSBEE® SSA-240A® Toshiba®) kullanıldı.

PKOS hastalarına Ferriman-Gallwey skorlaması yapıldı ve hirsutizm tanısı skorun 8 in üzerinde olması durumunda konuldu (93). Hastalara tedaviyi başlayan kişi ile hastalara skorlama yapan kişi farklı idi. Hastaların hangi ilacı kullanıldığı bilinmeden skorlamalar yapıldı.



### **3.2. BİYOKİMYASAL VE HORMONAL TETKİKLER**

Hastaların Total kolesterol, Trigliserid, HDL kolesterol değerleri (Beckman Coulter, Syncron LX 20/LX20 pro, USA) enzimatik reaksiyonlarla ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald formülüne göre hesaplandı. Androstenodion, SHBG, FSH, TSH, Prolaktin, 17 OH progesteron, DHEA-S, Total testosteron, Serbest testosteron Radio immun Assay metodu ile erken foliküler fazda sabah saat 8.00-9.00 arasında aç karnına çalışıldı. 17 OH progesteron değeri 2 ng/ml üzerinde olanlara ACTH stimülasyon testi uygulandı. Çalışmamızda glukoz ölçümleri, EÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. T (Biosource, Nivelles, Belgium), 17 OHP (DSL-3500, Texas USA), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France), A (DSL- 3800, Texas, USA)RIA yöntemi ile, serum SHBG (Zentech, Angleur, Belgium), insülin (Biosource, Nivelles, Belgium), LH, FSH, P, PRL (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle, parantez içinde belirtilen ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Bütün hormon tetkikleri ise EÜTF Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarında yapılmıştır. Biyokimyasal tetkikler ise EÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. Resistin ve TNF- $\alpha$  düzeylerini çalışmak için hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabah 8.00-9.00 saatleri arası adetın 3. günü 10 cc venöz kan alınıp 15 dakika 2500 rpm santrifüj edilerek elde edilen plazma aynı gün analiz edileceği güne kadar -70<sup>0</sup>C de saklandı. Resistin (Linco Resistin 96 test) TNF- $\alpha$  ise (Tnf Alpha Biosource 96 Test) kitleri ile çalışıldı. Hastalara altı ay metformin ya da eikozopentanoik asit + dokzahekzanoik asit (EPA-DHA-omega 3) tedavisi uygulandıktan sonra tüm parametreler tekrar değerlendirildi.

### **3.3. OGTT**

#### **3.3.1. Oral Glukoz Tolerans Testi**

Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda kan şekeri, insülin ve C-Peptit ölçümleri için venöz kan örnekleri toplandı. Test süresince hasta ve kontrol grubundakilerin aktif hareket etmeleri ve sigara içmeleri engellendi. Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (94). ADA' nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozu  $\geq 110$  mg/dl < 126 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı: Açlık glukozu < 110 mg/dl ve OGTT' nde 2. saat

Kan şekeri (KŞ) 140-200 mg/dl

Diabetes Mellitus: Açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya

OGTT' nde 2. saat KŞ  $\geq 200$  mg/dl kabul edilir.

OGTT' ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak HOMA<sub>IR</sub> (insülin direnci indeksi) hesaplandı.

HOMA-IR skoru her 2 grup için hesaplandı:

HOMA<sub>IR</sub>: Açlık plazma glukozu \*Açlık plazma insülini

22.5

Açlık plazma glukozu: mmol/L

Açlık plazma insülini:  $\mu$ IU/mL

Bu metoda göre kesin bir değer olmamakla birlikte HOMA-IR skorunun, bazı çalışmalarda 2.5 bazı çalışmalarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnci varlığını yansıtır.

OGTT, insülin ve C-peptit cevabı, altı aylık tedavi sonrasında tedaviye cevabı değerlendirmek üzere her iki grupta da tekrarlandı.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon ( $x \pm s.d.$ ) olarak tanımlandı. Dağılımın normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde gruplar arasındaki istatistikler Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Nitel verilerin dağılımı ise yüzde olarak tanımlandı. Gruplar içinde tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması bağımsız T test kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Tedavi gruplarına göre hastaların klinik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerleri Tablo 3' de gösterilmiştir;

**Tablo 3.** Gruplara göre hastaların klinik özelliklerinin dağılımı, tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerleri

	Grup 1 metformin (n=15)	Grup 2 Marincap (n=15)	P	
Evli/ Bekar	3 / 12	1 / 14	>0,05	
Ailede PKOS ve/veya hirsutizm hikayesi	2	2	>0,05	
Ailede DM öyküsü	0	0	>0,05	
Oligomenore/düzenli adet	14 / 1	14 / 1	>0,05	
Akne	3	2	>0,05	
Saç dökülmesi	0	0	>0,05	
Galaktore	0	0	>0,05	
Yaş (yıl)	23,4±5,59	21,8±3,74	>0,05	
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	0. ay	26,15±7,64	>0,05	22,53±3,68
	6. ay	25,97±8,02		21,89±3,25

Her iki tedavi grubu arasında ortalama yaş ve VKİ (kg/ m<sup>2</sup>) değerleri bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p>0.05). Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre

VKI' lerinde grup I de istatistiksel olarak önem taşımayan azalma gözlenirken, grup II de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Hem metformin hem de omega 3 yağ asiti tedavisi alan hastalarda altı aylık tedavi sonrası hirsutizm skorları FGS sistemine göre değerlendirildiğinde belirgin bir düzelme olduğu saptandı. Bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ( $p<0.05$ ).

Hastaların bazal TSH, PRL, 17 OH-P, androstenodion, FSH, total testosteron ve östradiol değerlerinde tedavi sonrası değişiklik gözlenmedi.

İki grup karşılaştırıldığında bazal ve tedavi sonrası sT, tT, DHEAS değerlerinde anlamlı fark yok iken (Tablo 4); tedavi sonrasında grup I de SHBG değerinde anlamlı ( $p<0.05$ ), grup II de ise anlamlı olmayan artış saptandı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Gruplarda hormon değerleri, FG Skorları

		Grup 1 (n=15) x±S.S. O.D(min-max)	P	Grup 2 (n=15) x±S.S. O.D(min-max)	P
sT (pg/ml)	0. Ay	2,21±0,70 2,19(1,10-4,20)	>0,05	2,46±1,06 2,29(1,01-4,52)	>0,05
	6. Ay	2,41±0,99 2,1(1,38-5,20)		2,02±0,55 2,09(1,24-2,99)	
tT (pg/ml)	0. Ay	60,40±39,22 55,0(16-176)	>0,05	73,00±34,51 57,00(38-156)	>0,05
	6. Ay	83,53±54,35 75(31-248)		88,80±43,53 68(40-157)	
SHBG (nmol/ml)	0. Ay	35,26±23,80 32,0(9,0-104)	<0,05	52,13±30,51 43,0(17-138)	>0,05
	6. Ay	59,46±65,86 37,0(29-292)		67,60±38,02 64,0(22-140)	
A (ng/ml)	0. Ay	4,06±1,7518 4,03(1,20-7,60)	>0,05	3,92±1,82 3,79(0,78-7,55)	>0,05
	6. Ay	4,22±2,7404 3,40(0,70-11,70)		3,11±1,40 2,86(1,17-6,21)	
FSH (pg/ml)	0. Ay	5,76±2,08 5,72(1,90-9,70)		5,64±1,2812 5,98(3,16-7,40)	

	6.Ay	5,84±2,2943 6,08(2,80-11,70)	>0,05	6,20±1,5049 6,22(4,31-9,97)	>0,05
<b>DHEAS</b> (ng/ml)	0. Ay	2880,93±1487,08 2335(570-5627)	>0,05	3300,53±1939,35 2820(1101-7046)	>0,05
	6. Ay	3077,80±962,14 3303(1120-4671)		2547,13±1404,20 2050(1071-5351)	
<b>FGS</b>	0. Ay	8,20±8,1345 9,0(0-26)	<0,05	8,13±7,5485 10,0(0-21)	<0,05
	6.Ay	4,26±4,5113 5,0(0-13)		4,80±4,57 5,0(0-12)	

\*Ortanca değer (minimum-maksimum)

Her iki grupta da hastaların adet düzenlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme saptandı ( $p<0.05$ ). Hastalar altı aylık tedavi sonrası tekrar değerlendirildiğinde tedavi başlangıcında bulunan oligomenore sorgulandı. Kırkbeş günden sık aralıklarla adet gören hastalarda oligomenorenin düzelmiş olduğu kabul edildi. Hastalara tedavi başlangıcında gebe kalmamaları için hormonal yöntemler harici bir yöntemle korunmaları gerektiği söylendiği için takip sırasında gebelik oluşmadı.

**Tablo 5.** Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası HOMA ve IR değerleri

		<b>Grup 1</b> <b>x±S.D.</b> <b>O.D.(min-maks)</b>	<b>Grup 2</b> <b>x±S.S.</b> <b>O.D.(min-maks)</b>
<b>HOMA</b>	0. ay	4.34 ± 0.78 4.36 (3.13-5.62)	4.21 ± 1.06 4.03 (2.47-6.47)
	6.ay	1.75 ± 0.53 1.66 (0.83-2.81)	1.79 ± 0.40 1.90 (1.24-2.64)
<b>P</b>		<0.05	<0.05
<b>IR</b>	0. ay	4.69 ± 0.96 4.63 (3.83-6.33)	4.66 ± 1.02 4.37 (3.54-6.49)
	6.ay	13.29 ± 5.66 12 (6.30-28.32)	10.78 ± 2.96 9.84 (6.08-18.22)
<b>P</b>		<0.05	<0.05

İki hasta grubunda da tedavi öncesi belirgin insülin direnci saptandı. Altı aylık tedavi sonrası hem metformin hem de omega 3 yağ asiti tedavisi alan grupta insülin duyarlılığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi( $p<0.05$ )

**Tablo 6.** Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  ve Rezistin düzeyleri

		<b>Grup 1</b> <b>x±S.S.</b> O.D.(min-maks)	<b>P</b>	<b>Grup 2</b> <b>x±S.S.</b> O.D.(min-maks)	<b>P</b>
<b>Rezistin</b> ng/ml	0.ay	18,5407±14,750 13,6700(0,46-43,88)	>0,05	20,6580±13,64 15,94(0,58-47,17)	>0,05
	6.ay	20,6007±12,39 17,83(8,04-51,01)		26,80±14,31 21,66(5,24-49,97)	
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> ng/ml	0.ay	12,2707±16,73 5,64(2,71-66,82)	>0,05	18,6633±47,65 5,94(3,0-190,64)	<0,05
	6.ay	31,1807±58,40 5,94(2,70-179,47)		79,34±98,27 20,05(2,11-300,94)	

Hasta grupları arasında bazal resistin ve TNF- $\alpha$  değerleri karşılaştırıldığında iki hasta grubu arasında anlamlı fark izlenmedi. Grup I ve II de tedavi sonrası resistin değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmaz iken, grup II de tedavi sonrası TNF- $\alpha$  değerlerinde anlamlı artış saptandı( $p<0.05$ ).

**Tablo 7.** Gruplara göre adet düzeni, açlık kan şekeri, biyokimyasal lipit ve karaciğer fonksiyon testleri

		<b>Grup 1</b> <b>x±S.S.</b> O.D.(min-maks)	<b>P</b>	<b>Grup 2</b> <b>x±S.S.</b> O.D.(min-maks)	<b>P</b>
<b>AKŞ</b>	0.ay	90±6,70 88(80-107)	>0,05	87,86±8,03 87(70-99)	>0,05
	6.ay	92,53±8,16 94(77-108)		87±9,73 88(64-100)	
<b>ADET DÜZ.</b>	0.ay	1±0,0 1(1-1)	<0,05	0,80±0,41 1,0(0-1)	<0,05
	6.ay	2,0±0,0 2(2-2)		1,33±0,81 2,0(0-2,0)	

<b>TRİG.</b>	0.ay	93,46±39,28 72(53-165)	>0,05	69,60±27,01 70(29-146)	>0,05
	6.ay	86,00±42,83 78(17-157)		56,80±26,49 55(21-125)	
<b>TOTAL KOL.</b>	0.ay	157,66±33,91 142,0(128-236)	>0,05	197,0±84,78 167(105-471)	>0,05
	6.ay	166,06±39,98 158,0(117-244)		168,46±23,18 177(63-151)	
<b>LDL KOL.</b>	0.ay	101,29±38,75 99(52-178,12)	>0,05	108,72±30,01 104,40(64,20-160,80)	>0,05
	6.ay	90,73±37,41 74(49-171)		105,85±23,49 100(14-28)	
<b>HDL KOL.</b>	0.ay	52,60±13,98 55,0(34-73)	>0,05	54,60±16,43 49(29-92)	>0,05
	6.ay	48,20±11,74 44,0(34-77)		53,13±13,61 54(23-70)	

Hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tesbit edilmedi. Ancak her iki grupta trigliserid ve LDL-kolesterol değerlerinde, grup II de ise total kolesterol değerlerinde anlamlı olmayan düşüş saptandı (  $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

PKOS, genellikle adölesan dönemde ortaya çıkan ve üreme çağındaki kadınların %5 ile %10' unu etkileyen menstruel düzensizlik, hiperandrojenizm ve hirsutizmle karakterize bir tablodur (66). PKOS klinik, metabolik ve endokrin bozukluklarla karakterize bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik olarak menstruel düzensizlik, oligo-anovulasyon, hirsutizm ve infertilite; metabolik olarak insülin direnci, lipid anormallikleri ve bozulmuş glukoz toleransı; endokrin olarak ise androjen, LH ve östrojen yüksekliği ile karakterizedir. Hiperandrojenemi sonucunda klinik olarak akne, hirsutizm, sebore, erkek tipi saç dökülmesi ve akantozis nigrikans görülebilir. Sendrom, menstruel anormallikler, anovulasyon, infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi reproduktif bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyum kanseri tabloya eklenebilir (9).

PKOS kliniğinde önemli bir yere sahip olan hirsutizm üreme çağındaki kadınların %5 ile %10' unu etkilemektedir. Klinik ve biyokimyasal olarak heterojen olan hirsutizm kadınlarda önemli psikososyal sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle PKOS tedavisinde kullanılacak ilaçların hirsutizm üzerine olan etkileride önem kazanmaktadır.

Klinik olarak heterojen bir görünüme sahip olan PKOS da günümüze kadar önemli gelişmeler sağlanmış olmasına rağmen halen sendromun etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. PKOS patofizyolojisinde birçok mekanizma suçlanmasına rağmen son yıllarda üzerinde en sık durulan konu hiperinsülinemi ve insülin direncidir (17). İnsülin direnci PKOS' daki birçok klinik bulgu ile ilişkilidir (95). PKOS' lu kadınların %30 ile



%50' sinde özellikle bel/kalça oranının arttığı android tipte obesite bulunmaktadır. Android tipteki obesiteye bağlı olarak PKOS' lu hastalarda glikoz intoleransı, lipid anormallikleri ve hiperandrojenizm gelişmektedir (95). Dunaif ve arkadaşları (36), öglisemik glukoz klemp tekniğini kullanarak PKOS'lu hastalarda İD ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi gösterdikleri çalışmalarında, hastaları obez ve non obez olarak sınıflandırdıktan sonra total kilo ve fat-free kiloya göre hastaların insülin uyarılı glukoz kullanımını değerlendirdiler ve İD'nin obeziteden ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerden bağımsız olduğunu gösterdiler. Zayıf PKOS' luların insülin rezistan olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla beraber, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında zayıf PKOS'luların daha insülin rezistan olmadığını, buna karşılık bunlarda belirgin insülin hipersekresyonu bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Morales AJ ve ark. (96) yaptıkları bir çalışmada obes PKOS' lu hastalarda normal hastalara oranla 2 kat daha fazla insülin direnci olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak PKOS da obesiteden bağımsız ya da obesite ile ilişkili bir insülin direnci olduğu kabul edilmektedir.

Uzun dönemde PKOS' lu kadınlarda aşikar DM gelişme riski, normal popülasyona göre yaklaşık 5-10 kat artmıştır. PKOS' da tip II DM' a predispozisyon oluşturan ana mekanizmanın temelinde artmış İD yatmaktadır. PKOS' lu kadınlar yaşamın ilerleyen yıllarında Tip II DM gelişme riski taşıdıklarından bu hastaların  $\beta$  hücre fonksiyonları ve insülin direnci HOMA ile değerlendirilmelidir. HOMA yöntemi ile kişilerin  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi edinilmektedir. Normal kişilerde 2 ' nin altında olan bu oranın yüksek olması Tip II DM için bir risk oluşturmaktadır. HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal gibi görünseler de hayatlarının ileri dönemlerinde Tip II DM gelişimi için yüksek risk taşıdıklarını gösterir. Bu nedenle OGTT ' deki glukoz değerleri normal olan PKOS' lu hastalarda da İD varlığının değerlendirilmesi ileri dönem için anlamlılık gösterebilir (97).

PKOS kliniğinde önemli bir yere sahip olan hirsutizm, infertilite, akne, obesite ve menstrüel düzensizlikler ile doktora başvuran hastalarda tedavide özellikle insülin direnci hedef alınmakta ve insülin direnci düzeltildiğinde klinik olarak düzelme sağlanmaktadır.

Çalışmamızda obez ve obez olmayan PKOS' lu hastalara uygulanan OGTT ve HOMA hesaplaması sonrası bu hastalarda belirgin olarak insülin direnci saptanmıştır.

PKOS' lu hastaların tedavisinde en sık kullanılan insülin duyarlaştırıcı ilaç, metformindir. Metforminle; SHBG seviyesi artmakta, androjen seviyeleri azalmakta, hirsutizm tedavi edilmekte, menstruel sikluslar düzelmekte, kilo kaybı ve spontan ovulasyon sağlanmaktadır. Metforminin metabolik etkileri oldukça iyi iken, hirsutizm üzerine olan etkileri hafif ve orta derecededir. Özellikle de tedavi süresi kısaltıldıkça bu etkiler oldukça az ya da hiç görülmeyebilir (95).

Metformin ile tedavi edilen PKOS' lu hastalarda bozulmuş glukoz mekanizmaları üzerine olumlu etkiler saptanmıştır. Hiperinsülinemi saptanan hastalarda 12 haftalık bir metformin tedavisi sonrası insülin duyarlılığında anlamlı artışlar saptanmıştır (98).

Yapılan başka bir çalışmada yaşları 15 ile 18 arasında değişen 18 PKOS' lu hastaya 6 ay boyunca metformin tedavisi verilmiş ve tedavi sonrasında insülin dirençlerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır (99).

Metformin tedavisi sonucunda insülin sensitivitesinin ve bazı metabolik parametrelerin düzeldiğini gösteren birçok çalışma olduğu gibi insülin sensitivitesinde ve metabolik parametrelerde düzelmeye olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle normal kilolu ve zayıf PKOS' luların değerlendirildiği çalışmalarda metforminin menstruel bozukluklar ve ovulasyon oranları üzerine olumlu etkileri görülürken, insülin sensitivitesi ve metabolik parametreler üzerindeki etkileri minimal veya etkisiz olarak değerlendirilmiştir.

Açbay ve arkadaşları (100), 16 insülin rezistan PKOS'lu hastaya, 2x850 mg/gün dozunda, 10 hafta süreyle metformin verdiler ve metforminin, insülin sensitivitesi, açlık plazma insülin düzeyleri, androjenler, gonadotropinler ve lipit profili üzerinde etkisiz olduğunu rapor ettiler.

Aruna ve arkadaşları (101) yaptıkları çalışmada, 50 non obez PKOS'lu hastaya 6 ay süreyle 1000 mg/gün dozunda metformin verdiler ve PKOS' lu kadınlarda metformin tedavisinin menstruel siklus ve fertilitiyi düzelttiğini, ancak endokrin ve biyokimyasal parametrelerde belirgin bir değişiklik yapmadığını savunmuşlardır.

26 PKOS' lu obez hastaya 1500 mg/gün metformin verilerek yapılan bir diğer çalışmada ise serum insülin konsantrasyonlarında azalma, serum sT düzeylerinde düşme ve bu 26 kadın arasında 3 spontan gebelik görülmüştür. Metforminle tedavi edilen bu kadınlarda, kilo değişikliği olmadan GnRH tarafından uyarılan LH salınımında ve ovaryan androjen üretiminde ve SHBG düzeyinde artış tesbit edilmiştir (102). Yine Nestler ve Jakubowicz tarafından yapılan bir başka çalışmada (102); PKOS' lu zayıf kadınlara metformin verildiğinde açlık ve glukozla uyarılmış insülin, sT, tT düzeylerinde, bazal ve GnRH ile uyarılmış LH salınımında azalma ve SHBG düzeylerinde artış tesbit edilmiştir. Bu bulgular zayıf kadınlarda da PKOS' nun patogeneğinde insülin direncinin sorumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda metformin ile tedavi edilen Grup I PKOS' lu hasta grubunda tedavi öncesi mevcut olan insülin direncinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı. Yine çalışmamızda metformin ile tedavi olan grupta insülin direncinde oluşan belirgin düzelmeye sekonder olarak hiperandrojenizmin ve buna bağlı hirsutizmin azalmasına katkısı olan SHBG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi. Bu gruptaki hastalarda sT, tT ve DHEAS değerlerinde değişiklik olmaması literatürdeki bazı çalışmalar ile korele bir şekilde metforminin fertilitate ve insülin direncinde hormonal parametrelerden bağımsız olarak düzelmeye sağladığı fikrine katkıda bulunmaktadır.

PKOS' lu kadınlara metformin ve plasebonun verildiği bir çalışmada 6 aylık metformin tedavisi sonrası, hirsutizm skorunda plaseboya göre anlamlı oranda düzelmeye tesbit edilmiştir (103).

Çalışma grubumuzda da hastaların metformin tedavisi sonrası hirsutizm skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edildi. Bu azalma daha önce yapılmış diğer çalışmalar ile uyumlu idi. Ayrıca hastalarımızın tedavi sonrası VKİ' lerinde anlamlı olmayan azalma, insülin direncinin düzelmesine ve hiperandrojeneminin azalmasına neden olacak miktarda değildi. Hirsutizm skorundaki bu düzelmeye, metforminin kilo değişikliğinden bağımsız olarak direkt İD ve hiperandrojenemi üzerine etkileri ile açıklanabilir.

Metformin alan grupta lipit profili bakıldığında PKOS' un uzun dönem kardiyovasküler problemlerine neden olan trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinde belirgin azalma saptandı.

Omega 3 yağ asitleri ile tedavi sonrası insülin direncini karşılaştıran çalışmalarda omega 3 yağ asitlerinin insülin direncini azaltmakta önemli bir tedavi yöntemi olabileceği sonucunu ortaya koymuştur (104). Başka bir deneysel çalışmada ise belirgin insülin rezistansı oluşturulan ratlarda omega 3 yağ asitleri ile tedavi sonrası insülin duyarlılığında artış saptanmıştır (105).

Delarue J ve ark.(106) ile Susanne Neschen ve ark.(107) omega 3 yağ asitlerinin insülin direncini azaltma mekanizması üzerine yaptıkları iki ayrı hayvan çalışmasında omega 3 yağ asitlerinin ; kas dokusunda PI3 aktivitesi ve GLUT-4 aktivitesinin azalmasını, hepatic glukoz salınımında önemli bir role sahip olan glukoz 6 fosfataz aktivitesini engellediğini ve PPAR gama aktivasyonunu sağlayarak yağ asit oksidasyon artışı yaptığını bulmuşlardır. Bütün bu etkiler sonucunda omega 3 yağ asitlerinin insülin direncinde önemli düzeyde duyarlılık sağladığını ortaya koymuşlardır.

Yapılan başka bir çalışmada insülin direnci saptanan genç Asyalı Hinduların diyet ile aldığı doymamış yağ asitleri (omega 3) miktarının doymuş yağ asiti (omega 6) miktarından oldukça az olduğu saptanmıştır. Genç Asyalı Hinduların insülin duyarlılığında düzelme olabilmesi için diyetle doymamış yağ asiti (omega3) oranının artırılması sonucuna varılmıştır (108).

Başka bir çalışmada 60 yaş üstü 12 hastaya 8 hafta boyunca omega 3 yağ asiti tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası bakılan insülin duyarlılığında anlamlı düzeyde artış saptanmıştır (109).

Riserus U.(110) 2008 yılında yaptığı derlemede diyet ile alınan yağ asiti kompozisyonunun insülin direnci gelişiminde etkili bir faktör olduğunu vurgulamış ve doymamış yağ asiti alımının insülin duyarlılığında artış yaptığına işaret etmiştir.

Çalışmamızda doymamış yağ asitlerinden omega 3 içeren marincap kullanan hasta grubunda 6 aylık tedavi sonrası tedavinin başlangıcında belirlediğimiz insülin direncinde belirgin azalma görüldü. Bu hastalarda insülin duyarlılığında ve buna bağlı klinik durumlarda düzelme saptandı.

Ayrıca insülin direnci ile bağıntılı olarak çalışmamızda tedavi sonrası SHBG düzeyleri belirgin olarak yüksek bulundu ve özellikle metformin grubunda bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). DHEAS, sT, tT düzeylerinde ise iki grupta da tedavi sonrası fark gözlenmemiştir.

PKOS' lu kadınlarda kliniğe en sık başvuru nedenlerinden biri de hirsutizmdir. Hirsut kadınlara %80' inde PKOS bulunmaktadır (66).

Hirsutizm ile ilgili yapılan çalışmalarda metformin tedavisinin insülin direnci, hirsutizm ve androjenler üzerine olumlu etkiler yaptığı bulunmuştur (95- 103).

Olympia Koulouri ve Gerard S. Conway(111) yaptıkları metaanalizde metformin tedavisinin insülin duyarlılığını artırarak hirsutizm tedavisinde etkin bir yol olduğunu savunmuşlardır.

PKOS' lu kadınlara metformin ve plasebonun verildiği bir çalışmada 6 aylık metformin tedavisi sonrası, hirsutizm skorunda plaseboya göre anlamlı oranda düzelmeye tesbit edilmiştir (103).

Çalışma grubumuzda da hastaların metformin ve omega 3 yağ asiti tedavisi sonrası hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edildi. Bu azalma daha önce yapılmış diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir. Ayrıca metformin grubunda hastalarımızın tedavi sonrası VKİ' lerinde anlamlı olmayan azalma, insülin direncinin düzelmesine ve hiperandrojeneminin azalmasına neden olacak miktarda değildi. Hirsutizm skorundaki bu düzelmeye, metforminin kilo değişikliğinden bağımsız olarak direkt İD ve hiperandrojenemi üzerine olan etkileri ile açıklanabilir.

Omega 3 yağ asiti kullanan grupta ise VKİ ve hirsutizm skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Ayrıca bu hastalarda insülin duyarlılığı da belirgin olarak arttı. Bu konuda yapılan çalışmaların gösterdiği gibi omega 3 yağ asiti kullanımıyla artan insülin duyarlılığı hiperinsülinizme sekonder gelişen hiperandrojenizmde azalma sağlamaktadır. Hiperandrojenizmin düzelmesi ile birlikte hastaların hirsutizm skorlarında belirgin olarak düzelmektedir. Bu bakımdan çalışmamız omega 3 yağ asitlerinin hirsutizm skoru üzerine olan etkisini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmalarda metformin tedavisi sonrası PKOS' lu hastalarda menstrüel düzensizliklerde belirgin iyileşmeler saptanmış ve metforminin menstrüel düzensizliklerde kullanılabilecek etkin bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna varılmıştır (112). Estienne MJ ve arkadaşları(113) yaptıkları çalışmada omega 3 yağ asitlerinin menstrüel düzensizliklerde belirgin iyileşmeye yaptığını savunmuşlardır.

Bizde her iki tedavi grubunda yer alan hastaların tedavi sonrası menstrüel düzenlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme saptadık ( $p < 0.05$ ). Hastaların menstrüel düzenlerindeki bu iyileşme tedavi sonrası düzelen hiperinsülinizm ve insülin direncine bağlanabilir. Bu düzelmenin mekanizmasının daha net anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

PKOS' lu hastalarda TNF- $\alpha$ , rezistin, IL-6 ve adiponektin gibi sitokinlerin salınımının insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Steppan ve ark.(114) yaptıkları deneysel çalışmada insülin direnci olan genetik (ob/ob – db/db) farelerde rezistin düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Çalışmada ratlara anti rezistin antikoru verilmiş ve insülin duyarlılığında artış saptanmıştır.

Panidis ve ark.(115) da yaptıkları çalışmada BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> olan obes PKOS' lu hastalarda resistin seviyelerinin normal kilolu PKOS ve PKOS olmayan hastalara oranla yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada PKOS ta bulunan yüksek resistin düzeylerinin direk PKOS ile ilgili olmayabileceği bunun BMI ile ilişkili olabileceği savunulmuştur.

Yapılan başka iki farklı çalışmada ise BMI ile ilişkili olarak PKOS hastalarında resistin seviyeleri yüksek bulunmuş ve resistin insülin direncinde önemli role sahiptir sonucuna varılmıştır (116-117).

PKOS' lu hastalarda yapılan bir diğer çalışmada ise serum resistin düzeyleri kontrol grubu ile benzer olarak bulunmuş ancak adipositler üzerinde yapılan incelemeler sonucu lokal olarak adipositlerde resistin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu bilgilere dayanarak resistin yüksekliğinin PKOS patogenezinde lokal bir etki ile rol alabileceği ifade edilmiştir (117).

Metformin ile serum resistin düzeylerinde oluşan değişikliği araştıran çalışmada tedavi sonrası resistin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (118). Ancak başka bir çalışmada metformin tedavisi sonrası resistin düzeylerinin arttığı sonucu bulunmuş ve bununda artan insülin etkinliğine sekonder gelişebileceği savunulmuştur (119).

Omega 3 yağ asiti tedavisinin serum resistin düzeyleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmada omega 3 yağ asitlerinin tedavi sonrası resistin düzeylerinde belirgin azalma yaptığı bulunmuştur (120).

Çalışmamızda hem metformin hem de omega 3 yağ asiti alan tedavi gruplarında tedavi sonrası serum resistin düzeylerinde anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Bu bulgu bazı araştırmacıların üzerinde durduğu gibi resistin' in PKOS patogenezinde sistemik bir etken olmaktan çok lokal bir etken olabileceği fikrini destekler niteliktedir.

Morales ve arkadaşları(97) yaptıkları çalışmada PKOS' lu hastalarda kontrol grubuna oranla ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri yüksek bulmuşlardır.

Hotamisgil (121), Del Aguila (122), Spiegelman (123), Fernandez-Real (124), Gonzalez ve ark.(125) yaptıkları çalışmalarda PKOS lu hastalarda kontrol grubuna oranla TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek olduğunu ve bununda insülin direncinde önemli rol aldığını savunmuşlardır.

Bu çalışmaların aksine başka bir çalışmada TNF- $\alpha$ ' nın PKOS' lu hastalarda yüksek olduğu fakat bunun insülin direnci ve androjenler ile ilişkisiz olduğu savunulmuştur (126).

Yapılan başka bir çalışmada ise PKOS ve hasta grubunda TNF- $\alpha$  düzeyleri benzer bulunmuş ve PKOS patogenezinde tek başına inflamasyonun etkili olmadığı savunulmuştur (127).

İnsülinin PKOS' un hem akut döneminde hem de kronik döneminde antiinflamatuvar özellikler gösterdiği ve bunun proinflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlayan nükleer faktör kB üzerinden etki ettiği bilinmektedir (128-129).

Puder J.J ve ark.(130) yaptıkları çalışmada ise yüksek insülin seviyelerinin anti-inflamatuvar etkisinden dolayı TNF- $\alpha$  seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna oranla düşük bulunmuştur.

S.M. Carlsen ve ark.(131) yaptıkları çalışmada kalp hastalığı bulunan ve metformin ile tedavi olan hastalarda tedavi sonrası insülin direncinde azalma ancak TNF- $\alpha$  düzeylerinde artma saptamışlardır.

Endres s.ve ark.(132) yaptıkları çalışmada diyetle omega 3 yağ asitlerinin alınması serum IL-1 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini azaltır sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda metformin kullanan hasta grubunda tedavi sonrası TNF- $\alpha$  düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış saptandı. Omega 3 yağ asiti tedavisi alan grupta ise tedavi bitiminde TNF- $\alpha$  düzeyleri belirgin olarak yüksek bulundu. Omega 3 yağ asitleri ile

tedavi olan grupta insülin direnci ve hirsutizm skorlarında meydana gelen belirgin düzelme göze alındığında PKOS patogenezinde inflamasyonun tek başına etkin bir faktör olamayacağı fikri kabul edilebilir. Yine daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi PKOS' lu hastalarda TNF- $\alpha$  yüksekliğinin hiperandrojenizm ve insülin direnci ile olan ilişkisi daha fazla hasta içeren çalışmalarla belirlenmeye çalışılmalıdır.

Hafida Merzouk. ve ark.(133) yaptıkları çalışmada omega 3 yağ asit tedavisinin serum LDL ve VLDL düzeyini azalttığını HDL düzeyini arttırdığını ve İR da azalma olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda metformin ve omega 3 yağ asiti kullanan hastalarda meydana gelen LDL-kolesterol ve trigliserid düşüşleri kullanılan tedavinin PKOS' un uzun dönem komplikasyonları bakımından fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma; PKOS' lu kadınlarda insülin direncine bağlı olarak uzun dönemde ortaya çıkabilecek problemlerin önüne geçilebilmesi için insülin direncini hedef alan tedavilerin kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu tedavilerin klasik ve alışılmış ilk seçeneği metformin olmasına rağmen omega 3 yağ asitlerinin de insülin direnci, hirsutizm, hiperandrojenizm, ovulasyon ve lipit parametreleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu, kullanım kolaylığı ve yan etki insidansındaki azlık gibi özellikleri de eklenince PKOS tedavisinde alternatif bir yere sahip olacağı söylenebilir. Yaptığımız bu çalışma literatürde metformin ve omega 3 yağ asitlerinin PKOS patogenezi ve klinik bulguları üzerine olan etkilerini karşılaştıran ilk çalışma olması açısından önemlidir. Bu açıdan daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalarla konunun daha iyi açıklaması yapılabilir.



## 6. SONUÇLAR

1. Her iki tedavi grubunda da bazal VKİ, ortalama yaş ve FGS sistemine göre hirsutizm skorları bakımından anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası marincap grubunda VKİ' i anlamlı olarak azalırken FGS sistemine göre hirsutizm skorları hem omega 3 yağ asiti hem de metformin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterdi ( $p<0.05$ ).
2. Her iki grupta da tedavi sonrası hastaların HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Ancak metformin grubunda LDL-kolesterol omega 3 yağ asiti grubunda ise total kolesterol düzeyinde anlamlı olmayan düşüşler saptandı ( $p>0.05$ ).
3. PKOS' lu hastaların %93' ünde oligomenore saptandı. Tedavi sonrası iki grupta da oligomenore semptomları anlamlı olarak (%85) düzeldi ( $p<0.05$ ).
4. Hastaların tedavi sonrası TSH, PRL, 17 OH-P, androstenodion, FSH, total testosteron ve östradiol değerlerinde değişiklik saptanmadı.
5. Metformin alan grupta tedavi sonrası SHBG değerleri anlamlı olarak yükseldi ( $p<0.05$ ).
6. İki tedavi grubunda da HOMA değerlerinde anlamlı düzelmeler saptandı ( $p<0.05$ ).
7. Metformin ve omega 3 yağ asiti grubunda tedavi sonrası rezistin düzeylerinde değişiklik gözlenmedi.
8. Omega 3 yağ asiti grubunda tedavi sonrası TNF-alfa düzeyleri anlamlı olarak yükselirken ( $p<0.05$ ), metformin grubunda değişiklik izlenmedi.

## KAYNAKLAR

1. Rosenfield RL. Hirsutism. N Eng J Med 2005;353:2578-88.
2. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003; 101:995-1007.
3. Capprach SW. Preinflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001;60:349-356.
4. Jose-Manuel Fernandez-Real, Montserrat Broch Daibetes Care 2003,26:1362-1368.
5. LeFoll C,Corporeau C,Lucas D.N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? Reprod Nutr Dev. 2004;289-99.
6. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Eng J Med. 1995; 333: 853-861.
7. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002;16:263-72.
8. Stein IF, Leventhal ML: Anenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries 1935;181-191.
9. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;19-25.
10. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome Hum Reprod 2004;41-7.
11. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Eng J Med. 1995; 333: 853-861.
12. Olah KS. The modern management of hirsutism. Rev In Gynecol Practice 2004;211-22.
13. David S. Guzick, MD. Polycystic Ovary Syndrome: 2004;The Am J Obstet Gynecol;103: 181-193.
14. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al: Polycystic ovaries a common finding in normal women. Lancet 1,1988:870-872.

15. Balen AH, Leaven JSE, Tan SL. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod* 2004; 41-47.
16. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981;219-222.
17. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;1-28.
18. Matthaei S, Stumvoli M, Kellerer M, Haring HU 2000 Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 21:585-618.
19. Salehi M, Vera-Bravo R, Sheikh A, Gouller A, and Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004;358-3715.
20. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with PCOS. *JCEM* 2001;5925-5933.
21. Çolak R, Keleştimur F, Ünlühızarcı K et al. A comparison between the effects of low dose (1mg) and standart dose (250 mg) ACTH stimulation p450c17 $\alpha$  enzyme activity in women with polycystic ovary synrome. *Eur J Endocrinol* 2002;473-477.
22. Gilling-Smith, Willis DS, Beard et al. Hypersecretion of androstenedion by isolated thechal cells from PCOS. *Jcem* 1994;79:1158-1165.
23. Aziz R, Black V, Hines GA et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2317-2318.
24. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:717-725.
25. Simpson JL: Elucidating the genetics of polycystic ovary syndrome, in Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP, et al (eds): *Polycystic Ovary Syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston, MA, Blackwell Scientific, 1992, pp 59-69.

26. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, et al. Polycystic Ovary Syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2006; 5: 17-34.
27. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-137.
28. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barb) *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64.
29. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-42.
30. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-116.
31. Nagamani M, Van Dinh T, Kolver ME: Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986,154:384-389.
32. Dunaif A, Green G, Futterweit W: Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990,70:699-704.
33. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N: Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986,45:327-333.
34. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988;50: 197-212.
35. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F: Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 10;115:125-33.
36. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
37. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A 1993 Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 264:197-202.

38. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al: Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990,53:785-791.
39. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al: Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 75: 557-583.
40. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z 1995 Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 96:801–810.
41. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL 1995 Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:10619–10623.
42. Dunaif, A. Segal, K.R. Shelley, D.R. Green, G. Dobrjansky, A. And Licholai, T. (1992) Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 41, 1257-1266.
43. Dunaif A 1995 Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 98:33S–39S.
44. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL et al. Insulin resistance in non obese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
45. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman ED, Zhang C, Paulson JR. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *American J of Obstet and Gynecol* 2004;190: 1654-60.
46. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al: Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: An analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990, 32:213-220.
47. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, Jaffe R, Ferin M, Levine S.L ana Oberfield E.S. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between

- obese and nonobese adolescent. *The Journal of Clin Endocrinol And Metabolism* 2003;88:4682-4688.
48. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al: The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995,172:932-939.
  49. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65- 70.
  50. BarnesRB, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1989,110: 386-399.
  51. Marshall JC, Eagleson CA: Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999,28:295-324.
  52. Pasquali R, Vicennati V: Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:S47-49, 2000 (suppl 2).
  53. Farooki IS, Matarese G, Lord GM, Beneficial effects of leptin and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency *J Clin Invest* 2002 110,1093-1103.
  54. Bettowski J Adiponectin and Resistin new hormones of white adipose tissue 2003;9:RA 55-61.
  55. Rea R, Donnelly R Resistin :an adipocyte derived hormone.Has it a role in DM and obesity . *Diabetes Obes Met.*2004;6:163-170.
  56. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001; 505:147-150.
  57. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 18-23.
  58. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- function. *Nature* 1997; 389: 610-614.

59. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of rezistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2001;507: 105-108.
60. Aggarwal B.B, TNF Receptor Associated Signaling Molecules and Their role in Activation Apoptosis. *Ann Rheum Dis.* 59:6-16,2000.
61. Hotamisligil GS, Shargil NS, Spiegelman BM Adipose expression of TNF alfa : direct role in obesity linked insülin resistance. *Science* 1990;258:87-91
62. Ofei F,Hurel S,Newkrich J at all. Effect of an engineered human anti TNF alfa antibody on insülin sessitivity and glisemik kontrol in patient with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:881-885.
63. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.
64. González F, Thusu K, Rahman EH, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:437-441.
65. Conn JJ, Jacops HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348.
66. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21:347-362.
67. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed) McGraw-Hill, New York 2001, pp.297-301.
68. Rittmaster RS. Hirsutism. Review. *Lancet.* 1997;349:191-5.
69. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalance of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. *Fertil Steril* 2004;83:1454-1459.
70. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H 2000 Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15:2098–2102.
71. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133– 42.

72. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalance of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. *Fertil Steril* 2004;83:1454-1459.
73. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. 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.
74. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002;2:71-6.
75. Susmeeta TS, Nestler JE. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: Treatment with insulin sensitizers. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;20:245-260.
76. Christopher JG, Speirs A, Gwyn WG, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:742-746.
77. Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:63-6.
78. Müderris II, Bayram F, Güven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol.* 2000 ;14:38-41.
79. Bayram F, Müderris II, Guven M, Ozçelik B, Keleştimur F, Low-dose (2.5mg/day) finasteride treatment in hirsutizm. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:419-22.
80. Suhail A.R. Doi, Philip A. Towers. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *European journal of obstetrics and gynecol reprod biology* 2005; 118:4-16.
81. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80:255-8.
82. Pasquali R, Gambineri R. Insulin –sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:763-775
83. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin alone and combination on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:402-402.



84. Tarkun I, Çetinarslan B, Türemen E, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;153:115-121.
85. Nestler JE. Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9 Suppl 2:86-9.
86. Merzouk H, Khan NA. Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)*. 2003 Nov;105:519-29.
87. Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)*. 2003 Nov;105:519-29.
88. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998 ;1:559-63.
89. Effects of a fish oil concentrate in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1988 Mar;70:73-80.
90. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care.* 1991 Nov;14:935-41.
91. Contrasting effects of fish oil and safflower oil on hepatic peroxisomal and tissue lipid content. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002 ;282:395-401.
92. Modulation of cytokine production by dietary polyunsaturated fatty acids. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992 ;200:189-93.
93. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
94. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003053.
95. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:883-96.
96. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2854-64.

97. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
98. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1999;51:231-6.
99. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, Piomboni P, Petraglia F. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod*. 2006 ;21:2252-6.
100. Açbay O, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*. 1996;65:946-9.
101. Aruna J, Kumar S, Dadhwal V, Vimala N. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *International J of Gynecol and Obstet* 2004; 87:237-241.
102. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med*. 1996;335:617-623.
103. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002 Aug;147:217-21.
104. Lombardo YB, Chicco AG. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. *J Nutr Biochem*. 2006 ;17:1-13.
105. Cancelas J, Prieto PG, Villanueva-Peñacarrillo ML, Zhang Y, Portois L, Sener A, Carpentier YA, Valverde I, Malaisse WJ. Glucose intolerance associated to insulin resistance and increased insulin secretion in rats depleted in long-chain omega3 fatty acids. *Horm Metab Res*. 2007;39:823-5.
106. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev*. 2004;44:289-99.
107. Neschen S, Morino K, Dong J, Wang-Fischer Y, Cline GW, Romanelli AJ, Rossbacher JC, Moore IK, Regittnig W, Munoz DS, Kim JH, Shulman GI. n-3 Fatty acids preserve insulin sensitivity in vivo in a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-dependent manner. *Diabetes*. 2007 ;56:1034-41.

108. Isharwal S, Arya S, Misra A, Wasir JS, Pandey RM, Rastogi K, Vikram NK, Luthra K, Sharma R. Dietary nutrients and insulin resistance in urban Asian Indian adolescents and young adults. *Ann Nutr Metab.* 2008;52:145-51.
109. Tsitouras PD, Gucciardo F, Salbe AD, Heward C, Harman SM. High omega-3 fat intake improves insulin sensitivity and reduces CRP and IL6, but does not affect other endocrine axes in healthy older adults. *Horm Metab Res.* 2008 ;40:199-205.
110. Risérus U. Fatty acids and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 ;11:100-5.
111. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 ;68:800-5.
112. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: 785-93.
113. Estienne MJ, Harper AF, Estienne CE. Effects of dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on some reproductive characteristics in gilts. *Reprod Biol.* 2006;6:231-41.
114. C.M. Stepan, S.T. Bailey, E.R. Brown, J.B. Banerjee. The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature* 409 (2001) 307-312.
115. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 ;81:361-6.
116. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A, Kourtis A, Kukuvtis A, Panidis D. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 ;82:1466-7.
117. Seow KM, Juan CC, Hsu YP, Ho LT, Wang YY, Hwang JL. Serum and follicular resistin levels in women with polycystic ovarian syndrome during IVF-stimulated cycles. *Hum Reprod.* 2005 ;20:117-21.
118. Rea R, Donnelly R. Effects of metformin and oleic acid on adipocyte expression of resistin. *Diabetes Obes Metab.* 2006 ;8:105-9.
119. Fujita H, Fujishima H, Koshimura J, Hosoba M, Yoshioka N, Shimotomai T, Morii T, Narita T, Kakei M, Ito S. Effects of antidiabetic treatment with metformin and insulin on serum and adipose tissue adiponectin levels in db/db mice. *Endocr J.* 2005 ;52:427-33.

120. Haugen F, Zahid N, Dalen KT, Hollung K, Nebb HI, Drevon CA. Resistin expression in 3T3-L1 adipocytes is reduced by arachidonic acid. *J Lipid Res.* 2005 ;46:143-53.
121. Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 4:S23-7.
122. del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF-alpha impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol.* 1999 ;276:E849-55.
123. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995 ;95:2409-15.
124. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, Richart C. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes.* 1998 ;47:1757-62.
125. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. In vitro evidence that hyperglycemia stimulates tumor necrosis factor-alpha release in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol.* 2006;188:521-9.
126. Sayin NC, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, Yüce MA, Ciftci S, Küçük M, Yardim T. Elevated serum TNF-alpha levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2003 ;48:165-70.
127. Olszanecka-Glinianowicz M, Banaś M, Zahorska-Markiewicz B, et al. Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:197-202.
128. Dandona P, Aljada A, O'donnell A, Dhindsa S, Garg R. Insulin Is an Anti-inflammatory and Anti-atherosclerotic Hormone. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004 ;2:137-42.
129. Dandona P, Chaudhuri A, Mohanty P, Ghanim H. Anti-inflammatory effects of insulin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 ;10:511-7.
130. Puder JJ, Varga S, Nusbaumer CP, Zulewski H, Bilz S, Müller B, Keller U. Women with polycystic ovary syndrome are sensitive to the TNF-alpha-lowering effect of glucose-induced hyperinsulinaemia. *Eur J Clin Invest.* 2006 ;36:883-9.

131. Carlsen SM, Waage A, Grill V, Følling I. Metformin increases circulating tumour necrosis factor-alpha levels in non-obese non-diabetic patients with coronary heart disease. *Cytokine*. 1998 ;10:66-9.
132. Endres S, Fülle HJ, Sinha B, Stoll D, Dinarello CA, Gerzer R, Weber PC. Cyclic nucleotides differentially regulate the synthesis of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta by human mononuclear cells. *Immunology*. 1991 ;72:56-60.
133. Merzouk H, Khan NA. Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:519-29.

**T.C.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Mehmet Dolanbay'a ait "**Polikistik over sendromlu hastalarda metformin ve omega 3 yağ asiti tedavisinin androjenler, insülin direnci ve hirsutizm üzerine etkileri**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza :

Başkan : ..... İmza

Üye : ..... İmza

Üye : ..... İmza

Üye : ..... İmza

Üye : ..... İmza