



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA  
METFORMİN VE ROZİGLİTAZONUN TEK  
BAŞLARINA VE BİRLİKTE KULLANIMLARININ  
ANDROJENLER, İNSÜLİN DİRENCİ VE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MÜGE ÖZSAN**

**KAYSERİ – 2007**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA  
METFORMİN VE ROZİGLİTAZONUN TEK  
BAŞLARINA VE BİRLİKTE KULLANIMLARININ  
ANDROJENLER, İNSÜLİN DİRENCİ VE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MÜGE ÖZSAN**

**Danışman  
Prof. Dr. FAHRİ BAYRAM**

**KAYSERİ – 2007**

## **TEŞEKKÜR**

Tezimin planlanması ve y¼r¼t¼lmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Fahri Bayram' a, radyolojik çalışmalarda yardımcı olan Prof. Dr. Abd¼lhakim Coşkun'a, serolojik testlerde yardımcı olan Prof. Dr. A. Nedret Koç' a ve Seroloji Laboratuvarı teknisyeni Celil Tekcan' a, biyoistatistik çalışmalarda yardımcı olan Uz. Ferhan Elmalı' ya ve kontrol grubu oluşmasında gön¼ll¼ olan doktor ve hemşire arkadaşlarıma teőekk¼r ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Tanım .....	3
Steroid biyosentezi .....	4
Adrenal steroidogenez .....	5
Ovaryan steroidogenez .....	6
Kadınlarda androjenler ve metabolizması .....	6
Hirsutizmde klinik değerlendirme ve tanısal yaklaşım .....	8
Hirsutizm nedenleri .....	10
Polikistik over sendromu .....	13
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM .....	25
BULGULAR .....	30
TARTIŞMA .....	38
SONUÇLAR .....	47
KAYNAKLAR .....	49
TEZ ONAY SAYFASI .....	59

## 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>11-S</b>	: 11-deoksikortizol
<b>17-OHP</b>	: 17-hidroksiprogesteron
<b>A</b>	: Androstenedion
<b>ABG</b>	: Akıma bağlı gevşeme
<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>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteron sülfat
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>E2</b>	: Östradiol
<b>FGS</b>	: Ferriman-Gallwey skorlaması
<b>FSH</b>	: Follikül stimulan hormon
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<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>KAH</b>	: Konjenital adrenal hiperplazi
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>NBG</b>	: Nitrata bağlı gevşeme
<b>NKAH</b>	: Non klasik adrenal hiperplazi
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PPAR-<math>\gamma</math></b>	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SCC</b>	: Side-chain cleavage
<b>SHBG</b>	: Seks hormonu bağlayan globulin
<b>sT</b>	: Serbest testosteron
<b>T</b>	: Testosteron
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör alfa
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>tT</b>	: Total testosteron
<b>TZD</b>	: Tiazolidinedion
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
<b>Tablo 1</b> : Androjenlerin üretim yerleri ve periferal dönüşüm oranları .....	7
<b>Tablo 2</b> : Hirsutizm sebepleri ve sıklıkları .....	10
<b>Tablo 3</b> : Gruplara göre hastaların klinik özelliklerinin dağılımı, tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerleri .....	30
<b>Tablo 4</b> : Kontrol ve hasta gruplarının hormon değerleri, FG skorları.....	32
<b>Tablo 5</b> : Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası HOMA, AUC <sub>Glu</sub> , AUC <sub>ins</sub> değerleri .....	35
<b>Tablo 6</b> : Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin düzeyleri .....	36
<b>Tablo 7</b> : Kontrol ve hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası damar fonksiyonları .....	37

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Şekil 1</b> : Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi .....	4
<b>Şekil 2</b> : Ferriman-Gallwey skorlama skalası.....	9
<b>Şekil 3</b> : FGS sistemine göre bazal, tedavinin 6. ve 12. aylarındaki hirsutizm skorları.....	31
<b>Şekil 4</b> : Tedavini 0. ve 12. aylarında sT düzeyleri.....	33
<b>Şekil 5</b> : Tedavini 0. ve 12. aylarında tT düzeyleri.....	33
<b>Şekil 6</b> : Tedavi öncesi ve sonrası DHEAS düzeyleri.....	33
<b>Şekil 7</b> : Tedavini 0. ve 12. aylarında A düzeyleri.....	34
<b>Şekil 8</b> : Tedavi öncesi ve sonrası SHBG düzeyleri.....	34
<b>Şekil 9</b> : Tedavi öncesi ve sonrası AUC <sub>ins</sub> değerleri.....	35



## ÖZET

**AMAÇ:** Polikistik over sendromu (PKOS) klinikte en sık hirsutizm ile karakterize olmakla birlikte infertilite, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır. Sendromun temelinde yatan en önemli mekanizma insülin direncidir. Bu nedenle PKOS' nun tedavisinde insülin direncinin azaltılması hedef olmuştur. Bu çalışmanın amacı iki insülin duyarlaştırıcı ajan olan metformin ve roziglitazonun tek başlarına ve kombine kullanımlarının androjenler, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

**HASTALAR VE METOD:** Bu çalışmaya, Mart 2004-Haziran 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine hirsutizm sebebi ile başvuran ve hirsutizm nedeni polikistik over sendromu olan hastalar dahil edildi. Çalışma grubu, 75 hasta ile benzer yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) 'ne sahip 15 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Çalışma 57 hasta ile tamamlandı. Hastalar rasgele seçilerek 3 gruba ayrıldı. Grup 1' de 20 hastaya metformin, Grup 2' de 18 hastaya roziglitazon, Grup 3' de 19 hastaya metformin+roziglitazon 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, kortizol, DHEAS, PRL değerleri ve erken folliküler fazda LH, FSH, E2, 11DOC, 17-OH-P, A, sT ve SHBG seviyeleri ölçüldü. Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi veya tiroid hastalıklarını düşündürecek hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların insülin direncini değerlendirmek için OGTT' ye insülin ve C-peptid cevabına bakıldı. OGTT ile hastaların HOMA skorları ve  $AUC_{Glukoz}$  ve  $AUC_{insülin}$  değerleri hesaplandı. Endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için brakial arter dopleri yardımıyla akıma bağlı, nitrate bağlı gevşeme ve bu değişikliklerin normale dönüş oranları değerlendirildi. Hastaların adiponektin düzeyleri ve inflamasyon göstergeleri olan TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ölçüldü. Hastalara metformin 2×850 mg/gün , roziglitazon 1×4 mg/gün ve kombinasyon tedavisi alan gruba metformin 2×850

mg/gün+roziglitazon 1×4 mg/gün dozlarında başlandı. Hastalar 6. ve 12. ayda kontrollere çağrıldı. Kontrollerde hirsutizm skorları ve hormon tetkikleri tekrarlanırken, 12.ayda OGTT' ye insülin ve C-peptid cevabı, brakial arter dopleri bakıldı, adiponektin, TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri ölçüldü.Çalışma sonunda verilerin SPSS 12,0 paket programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p<0,05$ , anlamsızlık seviyesi ise  $p>0,05$  olarak kabul edildi.

**BULGULAR:** Bütün gruplar ortalama yaş ve vücut kitle indeksi bakımından benzerdi.Tedavi sonrası gruplarda VKİ değişikliği olmadı, hirsutizm skorlarında düzelme gözlendi. Gruplarda tedavi sonrası sT, tT, DHEAS değerlerinde anlamlı fark yok iken, metformin grubunda A düzeyinde anlamlı düşme tesbit edildi. Her üç grupta da SHBG değerlerinde artış oldu ( $p<0,05$ ). Hasta gruplarının tedavi öncesi HOMA skorları ve  $AUC_{Glukoz}$  ve  $AUC_{insülin}$  değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Metformin grubunda  $AUC_{insülin}$ ' de anlamlı azalma oldu. Adiponektin düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksekti. Roziglitazon ve kombine grupta adiponektin düzeylerinde artış oldu ( $p<0,05$ ). Kontrol grubunda brakial arterden ölçülen bazal lümen çapı ortalama  $4,22\pm 0,27$  mm iken hasta gruplarında  $3,88\pm 0,49$  mm idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her 3 grupta da akıma bağlı ve nitrata bağlı gevşeme oranı düşüktü ( $p<0,05$ ). Metformin ve roziglitazon grubunda nitrata bağlı gevşeme oranlarında düzelme gözlendi( $p<0,05$ ).

**SONUÇ:** PKOS' lu hastalarda insülin direnci ve buna bağlı gelişebilecek problemlerin tedavisinde metformin ve roziglitazon güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca kombinasyon tedavisi de benzer etkinliğe sahiptir ve seçilmiş hastalarda güvenle kullanılabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** PKOS, hirsutizm, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, metformin, roziglitazon

**THE EFFECTS OF METFORMIN AND ROSIGLITAZONE ALONE AND IN  
COMBINATION ON ANDROGENS, INSULIN RESISTANCE AND ENDOTHELIAL  
DISFUNCTION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**ABSTRACT**

**AIM:** PCOS, most commonly presents with hirsutism and is a risk factor for infertility, metabolic and cardiovascular diseases. Underlying mechanism of the syndrome is insulin resistance. Therefore the therapies are targeted commonly to alleviate insulin resistance. The aim of this study was to evaluate the effects of two insulin sensitizer agent ‘metformin and rosiglitazone’ alone and in combination on androgens, insulin resistance and endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome.

**PATIENTS AND METHODS:** Between March 2004–June 2007, 75 patients with hirsutism, diagnosed as PCOS were recruited to study. 15 healthy women of the same age and weight as the patients were recruited as a control group. Study was completed with 57 patients. Patients were randomly assigned to one of the three groups. Group 1 consisted of 20 patients treated with 850mg metformin twice a day. Group 2 consisted of 18 patients treated with 4mg rosiglitazone once a day. Group 3 consisted of 19 patients treated with 850mg metformin twice and 4mg rosiglitazone once a day. The severity of hirsutism was scored according to modified Ferriman-Gallwey Scoring System. TSH, cortisol, DHEAS, PRL values and in early follicular phase LH, FSH, E2, 11DOC, 17OH-P, A, fT, and SHBG values were measured from each patient. To evaluate insulin resistance, insulin and C-peptide values were recorded from each patient in response to oral glucose tolerance test (OGTT). HOMA scores,  $AUC_{\text{Glucose}}$ ,  $AUC_{\text{Insulin}}$  values of the patients were calculated from OGTT responses. To evaluate endothelial dysfunction brachial artery Doppler Ultrasound was performed. Brachial artery diameter, flow mediated dilatation (FMD), nitrate mediated dilatation (NMD) were measured. Adiponectin, IL-6, TNF- $\alpha$  values were measured. At sixth and twelfth month of the therapy hirsutism score and hormonal assays were repeated. At the end of the therapy insulin and C-peptide values were measured in response to OGTT, brachial artery Doppler US was performed and adiponectin, IL-6, TNF- $\alpha$  values were measured. Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 and p value less than 0.05 was regarded as statistically significant.

**RESULTS:** The three groups were comparable with respect to age and BMI. Hirsutism scores were significantly improved. At the end of the therapy fT, tT, DHEAS values were not changed but in metformin group A values significantly decreased. SHBG values were increased in all therapy groups ( $p < 0,05$ ). Before therapy in patient groups HOMA scores,  $AUC_{Glucose}$ ,  $AUC_{Insulin}$  values were higher than the control group. In metformin group  $AUC_{Insulin}$  were decreased ( $p < 0,05$ ). Adiponectin values were higher in control group ( $p < 0,05$ ). Brachial artery basal diameter was significantly higher in control group. In patients groups FMD and NMD ratios were lower ( $p < 0,05$ ). In metformin and rosiglitazone group NMD ratios were improved ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONS:** This study suggests that in women with PCOS, metformin and rosiglitazone alone and in combination can be use effectively and safely to improve insulin resistance and other problems that can be seen in PCOS.

**KEY WORDS:** PCOS, Hirsutism, insulin resistance, endothelial dysfunction, metformin, rosiglitazone.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipinde kıl gelişimi olarak tanımlanır. Dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, kıl follikülündeki pilosebace ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti veya bu faktörlerin birlikteliği hirsutizme neden olur (1). Hirsutizm üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkiler (2,3,4). En sık nedeni kronik anovulasyonun eşlik ettiği polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizmdir. Daha nadir olarak da Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplaziler, adrenal ve over tümörleri hirsutizme sebep olabilirler (5). Hirsutizimli kadınların %70–80'inde artmış androjen salgısı mevcuttur. Hiperandrojeneminin ana klinik görüntüsü hirsutizm olmasına rağmen akne, ses kalınlaşması, adet düzensizliği, saç dökülmesi gibi çeşitli klinik bulgular veya ovulasyon bozukluğu, artmış infertilite riski, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla beraber karşımıza çıkabilir (6, 7, 8).

PKOS' nun etyopatogenezi şu ana kadar tam bilinmemekle beraber, son yıllarda özellikle üzerinde durulan mekanizma; insülin direnci ve hiperinsülinemidir. PKOS' lu çoğu hastada insülin direnci (İD), hiperandrojenizmin oluşmasına veya şiddetlenmesine neden olmaktadır (3,6). Bu sebeple tedavide insülin hassaslaştırıcı ilaçlar (metformin, tiazolidinedion) sıklıkla kullanılmaktadır (3, 9, 10). Biguanidler sınıfından bir oral antidiyabetik olan metformin PKOS' da ortaya çıkan pek çok bozuklukta olumlu etkisinden dolayı tercih edilmektedir (3, 9). Oral antidiyabetikler içerisinde yeni bir grup olan tiazolidinedionlardan roziglitazonun PKOS' lu hastalarda insülin direnci ve hiperandrojenizm üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir

(11, 12). Bu hastalarda Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların riski artmıştır (7, 13). Kardiyovasküler hastalık riskini arttıran en önemli neden endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyondur (13). Adiponektin, insülin duyarlaştırıcı ve antiaterosklerotik etkinliği olan ve yağ dokusundan salınan bir sitokindir (14). İnsülin direnci olan bireylerde adiponektin düzeyleri azalırken kronik inflamasyonun bulguları olan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeyleri artmaktadır (15).

Çalışmamızda insülin duyarlaştırıcı ilaçlar olan metformin ve roziglitazonun PKOS' lu hastalarda tek başlarına ve birlikte kullanımlarının İD, hirsutizm skoru, brakial kan akımı ve endotel disfonksiyonu üzerine etkileri, adiponektin düzeyi, inflamasyon belirteçleri olan IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde erkek tipinde kıllanma olarak tanımlanır. Genellikle üst dudak (bıyık), çene (sakal), alt göbük, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında tüylenme artışıyla kendini gösterir. Kadınlarda önemli psikososyal sonuçları olan medikal bir problemdir ve sık olmasa da ileri dönemlerde hayatı tehdit eden hastalıkların bir işareti olabilir (3).

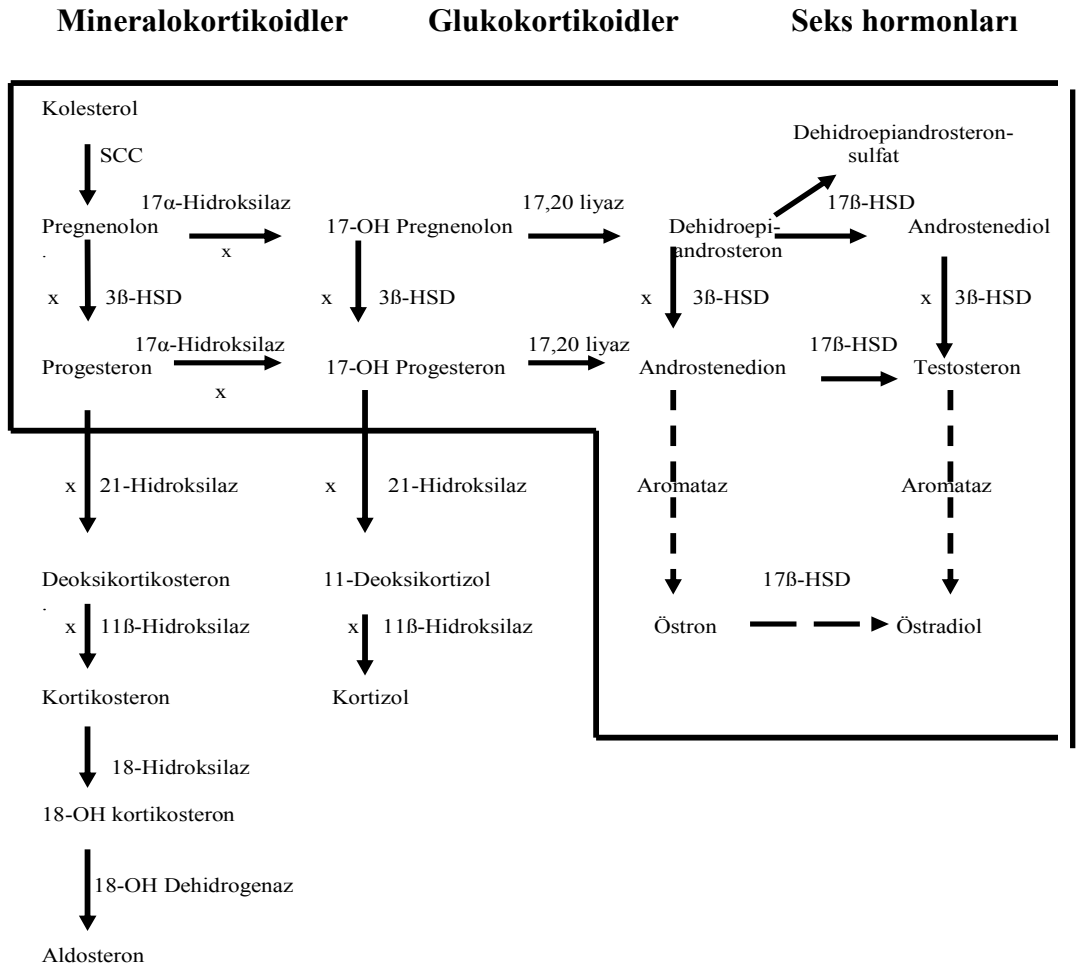
Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırt edilmelidir. Hipertrikozis, genetik kökenli veya glukokortikoid, fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi ilaçların kullanımı sonucunda ortaya çıkan vücutta yaygın kıl gelişimidir. Her ne kadar hiperandrojenizm bu durumu şiddetlendirse de androjenlerle ilişkili değildir (6). Virilizm ise dolaşımdaki artmış androjen düzeyinin kadında kıllanma artışının yanında bir takım somatik değişikliklere neden olmasıdır. Bu değişiklikler alın saç çizgisinde gerileme, ses kalınlaşması, meme atrofisi, klitoris hipertrofisi, artmış kas kitlesi ve normal kadın vücut yapısının değişmesidir (3).

Hirsutizm, üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkiler (2, 3, 4). En sık sebepler kronik anovulasyonun eşlik ettiği polikistik over sendromu, idiyomatik hirsutizm ve idiyomatik hiperandrojenizmdir. Daha nadir olarak Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal ve over tümörleri hirsutizm nedeni olabilirler (5).

## STEROİD BİYOSENTEZİ

İnsanlardaki tüm steroid hormonlar kolesterolden sentez edilir. Steroidogenik dokulardaki hücreler, asetat'tan, kolesterol esterlerinden veya plazmadaki lipoproteinlerden kolesterol sentezleyebilirler. Steroid hormonların öncü maddesi olan kolesterolün, yaklaşık %80'i lipoproteinlerden ve özellikle dolaşımdaki LDL (low-density lipoprotein) kolesterolden sağlanır. Steroidogenik dokulardaki spesifik LDL reseptörleri sayesinde kolesterol hücre içine alınır. Burada esterifiye edilip, kullanımına kadar ester şeklinde depo edilir. Kolesterol esterleri steroid biyosentezine girmeden önce mitokondride 20–22 desmolaz enzimi tarafından serbest kolesterole hidrolize edilir (16).( Şekil -1)

### ANDROJEN VE GONADAL STEROİD BİYOSENTEZİ



**Şekil-1.** Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi. Kalın çizgi içindeki alan:Adrenal ve gonadal dokulardaki ortak biyosentez yollarını göstermektedir.Düz oklar: Ana yollar, Kesikli oklar: Ovaryumdaki ana yollar, adrenallerdeki tali yollar. X: Konjenital adrenal hiperplaziye yol açan enzimatik defektler. (17 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)



## ADRENAL STEROİDOGENEZ

Adrenal korteks, yetişkinlerde üç histolojik tabakadan oluşur. En dışta glomeruloza tabakası bulunur. Mineralokortikoid üretiminin yapıldığı bölümdür ve daha çok anjiotensin II'nin kontrolündedir. Daha içte ise sırasıyla fasikülata ve retikularis tabakaları vardır. Bu iki tabakada glukokortikoidlerin ve androjenlerin sentezi yapılmaktadır ve ACTH tarafından kontrol edilmektedir (18, 19).

Adrenal bezde steroid biyosentezinde, sitokrom P-450 enzim ailesine ait dört enzim yer almaktadır. Bunlardan kolesterol side-chain cleavage (SCC) ve 11 $\beta$ -hidroksilaz enzimleri mitokondride, 17 $\alpha$ -hidroksilaz ve 21-hidroksilaz enzimleri endoplazmik redikulumda bulunurlar. 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 $\beta$ -HSD) enzimi ise pregnenolonu progesterona dönüştürür ve sitokrom P-450 enzim ailesine ait değildir. ACTH'un hücre membran reseptörüne bağlanmasıyla intraselüler siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşur. Oluşan cAMP protein kinaz aktivasyonuna yol açar. Sonuçta kolesteroler mitokondri iç membranına doğru hareket ederler. Mitokondrideki kolesterol, SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüşür (16). Bu aşamadan sonra steroid biyosentezi iki ayrı yol izler. 17 $\alpha$ -hidroksilaz yoluyla devam edip 17-hidroksi pregnenolonu oluşturur ve 17-20 liyaz enzimi ile de dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür veya pregnenolon 3 $\beta$ -HSD enzimiyle önce progesterona, daha sonra sırasıyla 17 $\alpha$ -hidroksilaz, 17-20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Ayrıca 3 $\beta$ -HSD, 17-hidroksi pregnenolonun 17-hidroksi progesterona ve de DHEA'un androstenediona dönüşümünde rol oynar (18).

Zona glomerulozada progesteronun ve zona fasikülata da 17-hidroksi progesteronun, 21-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol (11-S) oluşur. Sonrasında 11-S, 11 $\beta$ -hidroksilaz enzimi aracılığıyla kortizole dönüşür. Zona glomerulozada aynı enzim vastasıyla deoksikortikosterondan kortikosteron meydana gelir. Kortikosteron aldosteron sentaz (18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyon) ile aldosterona dönüşür (16,20). Zona glomerulozada 17 $\alpha$ -hidroksilaz enzimi olmadığından burada androjenler oluşamaz (17). Steroid biyosentezindeki enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar birçok hastalıklara yol açarlar (16).

## **OVARYAN STEROİDOGENEZ**

Ovaryan steroidogenez follikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizing hormon (LH)'un etkisi altındadır. LH primer olarak steroid biyosentezinin erken basamaklarını düzenlemede rol oynar. Kolesterolün düzenleyici proteinler yardımıyla mitokondriye taşınmasını ve pregnenolona dönüşümünü sağlar. FSH ise androjenlerin östrojenlere dönüşmesini sağlayan son olayları düzenler. Sonuçta FSH yokluğunda LH, androjen ve/veya progesteron oluşumunu arttırırken; LH yokluğunda aromatzasyon için yeterli substratlar olmadığından FSH aktivasyon gösteremez (21). Adrenal ve ovaryan steroidogenez şekil 1'de gösterilmiştir (17).

## **KADINLARDA ANDROJENLER VE METABOLİZMASI**

Kadınlarda androjenlerin esas kaynağı overler, adrenal bezler ve periferik yağ dokularıdır (22). Dolaşımda bulunan testosteron (T) ve dihidrotestosteron (DHT) güçlü androjenlerdir ve bunların büyük bir kısmı, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS)'ın periferik dokularda dönüşümünden meydana gelmektedir. Kadınlarda bu periferik dönüşümün dolaşımdaki testosteron düzeylerine önemli katkısı olmaktadır (16).

Adrenaller ve overlerden direkt sekresyon yoluyla elde edilen androstenedion, testosteronun % 10 ile %20'si kadar biyolojik aktiviteye sahiptir. Testosteronun %67'si, DHT'un %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden elde edilmektedir (16,17).

DHEA ve DHEAS, testosteronun ancak %3 ile %4'ü kadar androjenik etkiye sahiptirler. DHEAS'ın %90'dan fazlası adrenal bezden üretildiğinden adrenal kaynaklı androjenlerin belirteci olarak kullanılmaktadır (16,18).

En güçlü androjenik aktiviteye sahip olan DHT; kıl follikülleri ve birçok androjenlere hassas bölgelerde 5 $\alpha$ -redüktaz enzimiyle testosterondan elde edilmektedir. Vücudun pek çok bölgesinde kılların gelişiminden sorumludur. Androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları tablo 1.'de gösterilmiştir (17).

Androjenler kanda daha çok proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Dolaşımdaki androjenlerin %80'i seks hormonu bağlayan globülin (SHBG)'e, %19'u albümin ve

diğer proteinlere bağlı olarak bulunur. Geriye kalan % 1'lik bölüm ise serbest haldedir ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturur (22).

SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar, aktif testosteron seviyelerinde değişikliklere yol açabileceğinden, androjenlere hassas dokuların etkilenme derecesiyle yakından ilgilidir. Hiperinsülinemi, obezite, hiperandrojenizm, akromegali, hipotiroidizm ve karaciğer hastalıkları gibi SHBG'yi azaltan durumlar serbest testosteronu arttırarak dokularda androjenik etkiyi belirginleştirir. Bunun aksine, hamilelik, dışardan östrojen kullanımı gibi durumlar ise SHBG'yi arttırlar ve serbest testosteronu azaltırlar (22).

Bütün steroid hormonlar gibi androjenler de karaciğerde metabolize edilirler. 5 $\alpha$  ve 3 $\alpha$ -redüktaz enzimleriyle bir kısmı oksidasyona, bir kısmı da redüksiyona uğrar. Son olarak konjugasyonla glukronik ve sülfirik aside bağlanarak idrarla atılırlar (18,19).

**Tablo-1.** Androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları

<b>Androjen</b>	<b>Adrenal (%)</b>	<b>Over (%)</b>	<b>Periferik dönüşüm(%)</b>
Testosteron	5-25	5-25	50-70
DHT	...	...	100
Androstenedion	30-45	45-60	10
DHEA	80	20	...
DHEAS	>90	<5	...

DHT: Dihidrotestosteron, DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteronsülfat. (17,19 nolu kaynaklardan yararlanılmıştır.)

## HİRSUTİZMDE KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL YAKLAŞIM

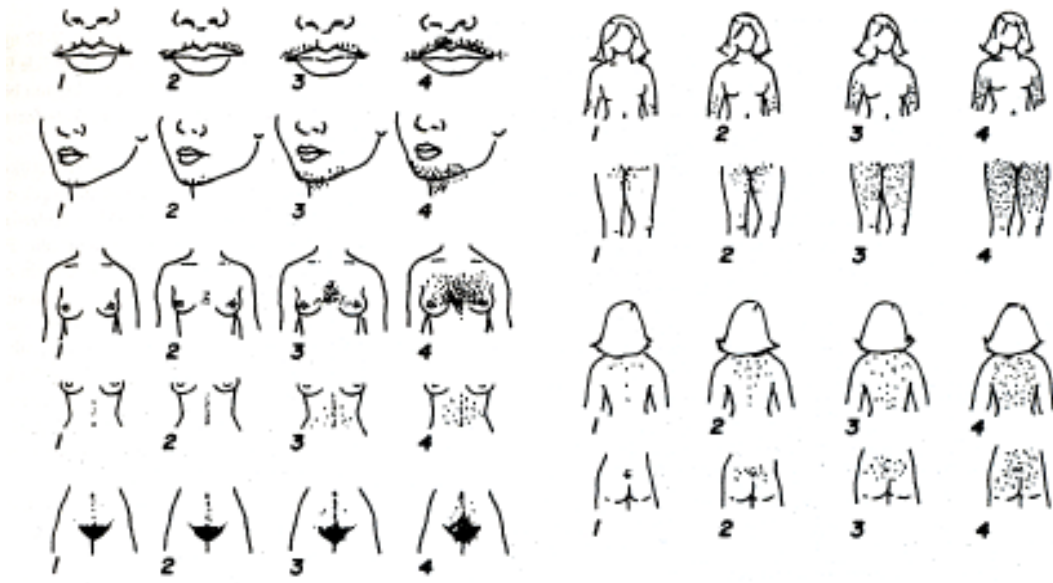
Hirsutizmin tanısında ve değerlendirilmesinde dikkatli bir hikaye ve fizik muayene, laboratuvar testleri kadar değerlidir. Aile hikayesi, hirsutizmin başlangıç yaşı, ağırlığı, ilerleme hızı, ilaç kullanımı, menstruasyon, fertilitate hikayesi, kilo değişikliği, ek bir hastalık bulunup bulunmadığı, galaktore, akne, saç dökülmesi sorgulamada önemlidir. Hirsutizm derecesinin kadınlarda etnik, coğrafi ve genetik faktörlere de bağlı olabildiği unutulmamalıdır. Puberte ile birlikte başlayan hirsutizmde daha çok polikistik over sendromu (PKOS), hipertekozis, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH) düşünülmelidir. Buna karşın, ani başlayan ve hızlı ilerleme gösteren hirsutizmde klitoromegali, erkek tipi saç dökülmesi gibi virilizasyon bulguları da olaya eşlik ediyorsa adrenal veya over kaynaklı tümörler akla gelmelidir. Akantozis nigrikans varlığı PKOS veya hipertekozis ile ilişkili HAIRAN (hiperandrojenemi, insülin direnci, akantozis nigrikans) sendromunun tanısında yol göstericidir (23).

Menstrüel siklusların başlama yaşı (menarş) ve menstrüel düzen hakkında bilgi edinilmelidir. Menarştan bu yana olan düzensiz sikluslar androjen artışının adrenallerden ziyade over kaynaklı olduğunu düşündürür. Eşlik eden galaktore gibi yakınmalar hiperprolaktinemi ve olası bir hipotiroidi için bizi şüphelendirmelidir. Hipertansiyon, stria, ciltte kolay morarma, karın bölgesinde yağlanma ve halsizlik kortizol yüksekliğini düşündürür. Nadiren de olsa büyüme hormonu yükseklikleri olan olgular hirsutizm yakınmasıyla başvurabilirler. Fenitoin, minoksidil veya siklosporin gibi ilaçlar androjenlere bağlı olmayan mekanizmalarla aşırı kıl gelişimine neden olabilirler. İnfertilite ve/veya ailede hirsutizm öyküsü olanlarda NKAH'ler düşünülmelidir (24).

Hirsutizm yakınmasıyla gelen genç bir hastada kıl dağılımı ve miktarının somut değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu değerlendirme, hem hirsutizmin hipertrikozisten ayırt edilmesine, hem de tedaviye yanıtı belirlemede yardımcı olur. Hipertrikozis, androjenlerden bağımsız bir şekilde gelişen ve seksüel bölgeler dışında büyüyen vellüs tipi kıllar olarak tariflenir. Genellikle ailesel özelliklere bağlıdır. Metabolik hastalıklar (örneğin: tiroid bozuklukları, anoreksia nervoza) veya fenitoin, minoksidil, siklosporin gibi ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir (24).

Klinik olarak hirsutizm teşhisi subjektiftir. Kıl tipi ve büyüklüğü görsel değerlendirmeye dayanır. Hirsutizm skorlaması için pek çok yöntem geliştirilmiştir.

1961 yılından itibaren Ferriman–Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman–Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam puan 8 ve üzerinde ise hirsutizm olarak kabul edilir (3). Ferriman-Gallwey skorlama skalası şekil 2.'de gösterilmiştir (24).



**Şekil-2.** Ferriman-Gallwey skorlama skalası (24 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)

Hirsutizm etyolojisinde rol oynayan temel hormonlar androstenedion, DHEA, DHEAS ve testosterondur. Bunlardan DHEAS ve testosteron plazma düzeyleri önem arzeder. Plazma total testosteron düzeyinin 12 nmol/L (350 ng/dl)'den yüksek olması genellikle virilize edici bir tümör varlığını gösterirken, 7 nmol/L (200 ng/dl)'den fazla olması bu olasılığı akla getirmelidir (24).

Hirsutizme virilizasyon bulgularının da eşlik ettiği hastalarda, serum DHEAS düzeyinin 22  $\mu$ mol/L (8000 ng/ml)'den yüksek olması veya günlük idrar 17-ketosteroid düzeyinin 100  $\mu$ mol (30 mg)'den fazla olması durumunda adrenal tümörler düşünülmeli ve bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI) gibi görüntüleme yöntemleriyle teyit edilmelidir (23).

Over kaynaklı aşırı androjen salgılanmasında en sık neden PKOS'dur. LH/FSH oranında yükseklik PKOS'lu hastalarda sıklıkla görülmesine rağmen,

gonadotropinlerin pulsatil salınmasından dolayı yarısından fazlasında gösterilemeyebilir. PKOS'lu hastaların çoğunda ultrasonografide genişlemiş overler ve stromal dokuda artış gözlenir (24).

NKAH en sık 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar ve sabah ölçülen 17-OHP düzeyi 6 nmol/L (2ng/ml)'den az ise güvenilir bir şekilde ekarte edilir (24).

## HİRSUTİZM NEDENLERİ

Hirsutizm, dolaşımda artmış androjen salgısı, kıl folliküllerinin artmış hassasiyeti ya da bu faktörlerin birlikte etkisiyle ortaya çıkabilir. Androjenlerin kaynağı adrenaller, overler ve periferik dokulardır (5). Hirsutizm sebepleri tablo 2.'de gösterilmiştir (22, 23).

**Tablo 2: Hirsutizm Sebepleri Ve Sıklıkları**

SEBEPLER	SIKLIK (%)
<b>1.Adrenal kökenli sebepler:</b>	% 3-5
a) Konjenital adrenal hiperplazi	
21 hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı-NKAH)	%1
11 beta hidroksilaz eksikliği	<%1
3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği	<%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. İdiyopatik hirsutizm</b>	%5-15
<b>4. İdiyopatik hiperandrojenizm</b>	%1,7-2
<b>5. Diğer sebepler:</b>	
a) İlaçlar: Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler(14)	%2
b) Hiperprolaktinemi	
c) Akromegali	

Tablo 2: 25 nolu kaynaktan alınmıştır.

**NON KLASİK ADRENAL HİPERPLAZİ (NKAH):** Hirsutizmli kadınların %2 ile %5'inde altta yatan sebeptir ve etkilenen kadınların %83'ünde ultrasonografide overlerde polikistik değişiklikler mevcuttur. Ovaryan morfolojideki bu değişiklikler hiperandrojenemiye sekonder olarak gelişir. Adrenal bezdeki enzim defekti sonucunda glukokortikoid sentezinin azalmasıyla artan ACTH, androjen sekresyonunda ve glukokortikoid prekürsörlerinde artışa neden olur. Bu durum adrenal kortekste hiperplazi ile sonuçlanır (26). NKAH, steroid biyosentezinde yeralan 21-hidroksilaz, 11β-hidroksilaz, 3β-HSD enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir. Vakaların çoğunluğunu (%90'ından fazlasını) 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır (26, 27). Konjenital adrenal hiperplazilerde bulgular doğumla birlikte başlar. Non klasik formlar genellikle erken puberte dönemine kadar pek bulgu vermezler (26,28).

**ADRENAL TÜMÖRLER:** Adrenal adenomlarda ve adenokarsinomlarda DHEAS düzeyleri genellikle 8000 ng/ml'den yüksektir. Nadiren testosteron üreten tümörlere rastlanabilir ve bu tümörler düşük DHEAS düzeyleriyle ilişkili olabilir. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme tanıda yardımcı olur (5).

**CUSHİNG SENDROMU:** Cushing hastalığı ve Cushing sendromu hirsutizmin nadir nedenleridirler. Bununla birlikte morbidite ve mortalite ile ilişkisi sebebiyle klinik yaklaşımda hastalar değerlendirilirken mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun bir tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi kullanılabilir. Hiperkortizolemi tespit edilen hastalarda endokrin ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi hipofiz kaynaklı ve hipofiz dışı hastalığın ayırımında yardımcı olur (5).

### **İDİOPATİK HİRSUTİZM**

Sık görülmekle birlikte patogenezi halen tartışmalıdır. Günümüzde; normal ovulatuvar fonksiyonlu, normal androjen düzeyi olan hirsutizm olarak tanımlanır (2). Hirsut kadınların %5- 15 ' ini oluşturur (2, 3). Türk toplumunda prevalans %16 olarak bulunmuştur (29). Patogenezden artmış periferik 5-α-reüktaz aktivitesinin, androjen reseptör polimorfizminin, androjen metabolizmasındaki değişikliklerin ve insülin direncinin sorumlu olduğu öne sürülmektedir (2, 30).

## **İDİOPATİK HİPERANDROJENİZM**

Hirsutizm ve hiperandrojenemi için aşikar adrenal ve ovaryan veya başka bir neden gösterilemeyen, ovulatuvar mensleri olan ve normal ovaryan morfolojiye sahip olan vakalar idiopatik hiperandrojenemi olarak tanımlanır. 168 kişilik hirsutizmlili hasta grubunda yapılan bir çalışmada idiopatik hiperandrojenizm sıklığı %17,4 olarak bulunmuştur (29). Diğer bir çalışmada böyle bir grubun tanımlanması gerektiği savunulmuş ve idiopatik hiperandrojenizm sıklığı %6,75 olarak bildirilmiştir (31). Bu grup hastalarda fonksiyonel, ovaryan ve/veya adrenal hiperandrojenizm mevcut olabilir. GnRH analoglarıyla belirgin ovaryan steroidojenik cevap gözlenen hiperandrojenemik kadınlarda bu durum fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardaki adrenal veya ovaryan veya her ikisinin disfonksiyonundan P450c17 $\alpha$  enzim disregülasyonunun önemli oranda sorumlu olduğu düşünülmektedir (32).

### **HİRSUTİZMİN DİĞER SEBEPLERİ:**

#### **İlaçlar:**

Androjenler, danazol, glukortikoidler, metirapon, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) gibi ilaçlar hirsutizme; minoksidil, siklosporin, diazomid gibi bazı ilaçlar da hipertrikozise yol açabilirler. Minoksidil ve diazoksit hücre membranında hiperpolarizasyona neden olan potasyum kanallarını açarlar. Açılan potasyum kanalları ise hipertrikotik aktivitede ana rol oynar (33).

#### **Hiperprolaktinemi:**

DHEAS düzeyleri hiperprolaktinemili hastalarda yükselmiştir. Bromokriptin tedavisi ile hem prolaktin hem de DHEAS seviyelerinde düşme sağlanır. Hiperprolaktinemili hastalarda hiperandrojeneminin mekanizması tam bilinmemesine ve birçoğunda hirsutizm olmamasına rağmen prolaktin ölçümü yol göstericidir (5).



## POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %5 ile %10 unu etkileyen ve kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (2, 3, 4). İlk olarak 1935 yılında, Stein–Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiştir. Kadınlarda hirsutizmin en sık sebebidir (3). Hastalığın klinik görünümü heterojen bir gruba içerir. PKOS' nun özellikleri 3 kategoride incelenebilir (34).

**1.Klinik:** Menstruel anormallikler (oligomenoreden amenoreye kadarki süreçte olabilir), alopesi, hirsutizm, anovuluar sikluslar, infertilite,tekrarlayan düşükler klinik özellikleri içerir.

**2.Metabolik özellikler:** İnsülin direnci, obezite, lipid anormallikleri, endotel disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) riskinde artmayı içine alır.

**3.Endokrinolojik özellikler:** Androjenler, luteinizan hormon (LH), östrojen (E2) ve prolaktin (PRL) seviyelerinde yükselmeyi içerir.

Yapılan çalışmalarda, oligomenoreik kadınların %90' ında, hirsut kadınların %80' inde ve amenoreik kadınların ise 1/3' ünde PKOS görülmüştür (35).

Günümüze kadar PKOS alanında önemli gelişmeler katedilmiş olmakla beraber halen bu sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar mevcuttur. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH) tarafından oluşturulmuş (36) ve 2003 yılında NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir. En son 2003 yılında kabul edilen kriterler şu şekildedir (37):

1. Ovuluar bozukluklar: Amenore ile anovulasyon- oligoanovulasyon (yılıda 8 siklustan az veya 35 günden fazla sıklık ara) şeklindedir. Bu sebeple hastanın iyi bir menstruel hikayesi alınmalıdır. Bununla birlikte midluteal progesteron seviyeleri (4 ng/ml altında ise), monofazik bazal vücut ısı grafisi, ovulasyon belirleyici kitlerin negatif sonuçları ve proliferatif endometriumu gösteren endometriyal biyopsi anovulasyonu gösterir.
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/ya biyokimyasal işaretleri: Klinik olarak; hirsutizm, akne, alopesi, akantozis nigrikans gözlenmesi veya labaratuvar

testleriyle hiperandrojenizmin gösterilmesidir. Ancak hiperandrojenizme sebep olarak; hipotiroidi, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, klasik veya nonklasik KAH veya androjen sekrete eden tümörün dışlanması gerekmektedir.

3. Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-8 mm arasında 10 veya daha fazla subkapsüler foliküler kistin varlığıyla birlikte ovaryan stroma artışını kapsar. Bununla birlikte polikistik overler normal kadınların %6-25' inde görülürken, PKOS' lu kadınların %67-86' sında polikistik overler görülür(35).

PKOS' nun tanısını koymak için bu kriterlerden 2 ve/veya fazlası bulunmalıdır.

**PKOS' da meydana gelen hormonal değişiklikler (3,35):**

1. SHBG ile androjenlerin bağlanması azalma ve ilave olarak ovaryan androjen sekresyonunda artışla birlikte sT ve A artışı
2. Androjenlerin artışıyla ilişkili olarak SHBG yapımının azalması
3. SHBG azalması sonucu; serbest östradiol ve östron artışı (yağ dokusundan androjenlerin periferik dönüşümü)
4. Gonadotropik releasing hormonun (GnRH) amplitüd ve sıklığındaki değişikliğe LH sekresyonunda artışla cevap
5. Folikül stimulan hormonun (FSH) ovulasyonda en önemli görevi en iyi, matür follikül seçimidir. PKOS' da FSH seviyeleri değişmez. Fakat matür folliküllerin gelişmesi için folliküler seçim yoktur (fonksiyonel bozukluk).
6. İnhibin artışı ve folliküllerin yapımında aktivinin azalması, sonuçta da parakrin ovaryan androjen üretiminin artışı
7. Multipl küçük folliküllerin varlığı ve androjen sekrete eden stromanın artışı, sonuçta hiperandrojenik durum meydana getirir. Bu hiperandrojenemik normoöstrojenik çevre , anovulatuvar durumla sonuçlanır.

## PKOS' nun Patofizyolojisi

Yaygın bir endokrinolojik hastalık olmasına rağmen PKOS' un patofizyolojisi halen kapsamlı olarak açıklanamamıştır. Patogeneizde birçok mekanizma öne sürülmektedir. Başlıcaları şunlardır (34):

1. İnsülin sekresyonu ve aksiyonunda bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci,
2. Bir primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınımının sıklık ve amplitüdünde abartılı sekresyon,
3. Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan androjen üretiminin artması,
4. Kortizol metabolizmasındaki değişiklik sonucu; androjen üretiminin artması,
5. Genetik geçiş.

### 1) İnsülin direnci ve hiperinsülinemi:

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen, biyolojik cevabın normalin altında olmasıdır (38). Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişini arttırmaktadır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir (39).

Açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonu, normal kişilerde ve tip 2 diyabetik hastalarda, gıda alımı sonrası karakteristik özellikler gösterir (39). İnsülin direnci varlığında, erken faz insülin sekresyonunda defekt vardır. İnsülin direncinin klinik önemi ise; yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen bozukluklar (DM, Bozuk glukoz toleransı, büyüme gecikmesi, lipoatrofi) ve aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlardır (akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm vb.) (39, 40).

PKOS' nun patofizyolojisinde üzerinde en çok durulan mekanizma hiperinsülinemi ve insülin direncidir (40-44). PKOS' da İD gelişiminde etkili faktörler çok çeşitli olup bunlar arasında obesite, sitokrom P450c-17 $\alpha$  aktivitesinde artış, SHBG seviyelerinde azalma üzerinde en çok durulanlardır.

PKOS' lu hastaların %40-60' ında obesite mevcuttur. Obesitenin varlığı, diğer durumlarda olduğu gibi PKOS'nda da insülin direncini arttırmaktadır. Obez veya obez olmayan PKOS' lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara göre İD ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (44). Bununla birlikte obez PKOS' lu kadınlarda, obez olmayan PKOS'lulara göre insülin duyarlılığında azalma tesbit edilmiştir (43). Obez PKOS' lu kadınlarda, kontrol grubu obez kadınlara göre, insülin duyarlılığında 2 kat azalma olduğu gösterilmiştir (45). Bununla birlikte obez olmayan PKOS' lu kadınlarda yapılan bir çalışmada, normal kadınlara göre serum insülin seviyeleri yüksek, insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur (34).

İnsülin duyarlılığındaki azalmaya ilave olarak, Tip 2 DM' lu hastalarda olduğu gibi, PKOS' da da pankreas  $\beta$  hücrelerinde sekretuar bozukluk olduğu gösterilmiştir (46). Bu sekretuar bozukluk, klinikte  $\beta$  hücre defekti olarak adlandırılır. Beta hücre defekti, insülin sekresyonunda artma ve tokluk insülin sekresyonunda azalma olarak karşımıza çıkar. Böylece hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM riski artar. PKOS' lu kadınlarda kilo kaybı durumunda; insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanırken, kalıcı olan  $\beta$  hücre defekti devam eder (47). Obez PKOS' lu kadınlarda insülinin etkisine, ovaryan sitokrom P450c-17 $\alpha$  aktivitesindeki artışın da aracılık ettiği gözlenmiştir (34). Yapılan bir çalışmada, PKOS' lu kadınlarda ovaryan steroidogenez ve İD' de metforminin etkilerine bakılmış, serbest T düzeylerinde azalmayla birlikte insülin duyarlılığında düzelme tesbit edilmiş, ancak buserelin testi ile değerlendirilen ovaryan sitokrom P450c-17 $\alpha$  aktivitesinde değişiklik gözlenmemiştir (10).

TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  solubl reseptörler ve IL-6' yı içeren proinflamatuvar sitokinlerin İD, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (48-51). 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 (48,51). PKOS' lu hastalarda ise TNF- $\alpha$  düzeyi yüksek bulunmuştur (52).

Adiponektin temel olarak visseral yağ hücrelerinden salınan adipositokindir (14). Adiponektin hücrelere glukoz transportunu artırarak, İD' ni azaltır (53). Çalışmalar göstermiştir ki yüksek adiponektin düzeyleri İD ve Tip 2 DM' dan korumaktadır. Obez ,hirsut PKOS' lu hastalarda adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur (54).

Hiperinsulineminin PKOS' da androjen üretimini arttırdığı genel kabul gören görüştür. İnsülin, direkt olarak; insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin ovaryan reseptörlerini uyararak LH aktivitesinde artış yapar. İndirekt olarak ise serum LH pulsasyonlarının amplitüdünü artırır. Sonuçta overlerde ve buna bağlı olarak dolaşımda artan LH, steroid sentezini stimüle ederek hiperandrojenizme katkıda bulunabilir (34, 45).

Ayrıca PKOS' lu kadınların en az %50 sindeki İD için potansiyel mekanizmanın; insülin reseptörlerinin aşırı serin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İnsülin reseptörlerinin ekstrensek bir faktörle serin fosforilasyonu insülinin reseptör aracılı etkisini bloke eder. Serin fosforilasyonun aynı zamanda androjen biyosentezinde kilit rol oynayan P450c-17 $\alpha$  enzimi sisteminin hem adrenallerde hem de overlerde etkisini düzenlediği kabul edilmektedir. Bu bölgelerdeki serin fosforilasyonundaki tek bir defekt PKOS' lu kadınların bir kısmında hem İD' den, hem de hiperandrojenizmden sorumludur (34).

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.

- a. Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde çok daha basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Bazal insülin düzeyi, her toplum için farklılıklar gösterir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8 IU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 IU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir.
- b. Açlık glukoz/ insülin oranı (FGIR): Pratikte sık kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılık arzeder. Oranının düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir.
- c. Hiperglisemik glukoz klemp tekniği: Metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz/ insülin) (55).

- d. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği: İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır(55).
- e. İntravenöz insülin tolerans testi: Sonuç ne kadar yüksekse insülin direnci o kadar azdır.
- f. Oral glukoz tolerans testi ve Homeostazis Model Assesment: OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testtir. 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 sıkça kullanılır.

HOMA beta hücre fonksiyonu ve İD hakkında bilgi veren, diğer tekniklere göre daha basit ve ucuz olması nedeniyle yaklaşık 20 yıldır kullanılan bir yöntemdir. Açlık glukozu ve insülin konsantrasyonunun aritmetik ortalamasından faydalanılarak insülin duyarlılığı belirlenir. HOMA<sub>1</sub> değerleri de OGTT verileri kullanılarak hesaplanır ve dokuların insülin duyarlılığını gösterir (55). Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2,5, bazı yayınlarda ise 2,8' in üzerinde olması İD ile ilişkilendirilmiştir (40). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır.HOMA ile İD tesbit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir. Yapılan bir çalışmada HOMA' nın insülin direncini göstermede FGIR' dan daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (57).

## 2) Nöroendokrin defekt

Bazal ve GnRH uygulanmasına LH cevabı artmıştır ve bu durum androjen fazlalığına sebep olmaktadır. PKOS' da LH/GnRH pulsları sürekli bir şekilde hızlı ve LH sentezi lehinedir (34). LH'un hem puls hem de frekansı artmıştır ancak temel olarak amplitüdü artar. LH, teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH, granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. LH konsantrasyonu, FSH' ya göre artarsa, overler öncelikle androjen sentezlerler (58). Bu durum hiperandrojenizm ve folikül maturasyonu ile sonuçlanır.Ayrıca LH' un diurnal ritmi

PKOS' lu kadınlarda bozulmuştur. En yüksek LH seviyeleri normalde beklenildiği gibi gece değil, öğleden sonra olmaktadır (59).

### **3) Ovaryan defekt**

PKOS' lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunda artış olmasına rağmen, temel katkının çoğunlukla overlerden geldiğine dair kanıtlar vardır. PKOS' lu olgularda sitokrom P450c-17 $\alpha$  ve 3 $\beta$  HSD enzim aktivitelerinin normale göre sırasıyla %500 ile %1000' den daha fazla arttığı, ancak 17  $\beta$  HSD enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (60). Ayrıca PKOS' lu kadınlarda hem 17 $\alpha$  hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (61). Yapılan bir çalışmada PKOS' lu kadınlarda buserelin testine 17-OHP cevabı artmıştır (10). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi olarak, P450c-17 $\alpha$ ' nın anormal regülasyonu gösterilmiştir. PKOS' lu kadınların her bir teka hücresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış androstenedion üretiminin önemli bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (62). Sonuç olarak PKOS' da görülen hiperandrojenizm ve klinik yansıması, büyük olasılıkla ovaryan sebeplere bağlanmıştır.

### **4) Periferik kortizol metabolizmasında artış**

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. Artmış 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesi, artmış periferik kortizol metabolizmasına neden olur veya bozulmuş 11 $\beta$ -HSD aktivitesi, kortizolün tekrar oluşumunda bozukluğa yol açar. Sonuçta azalmış kortizol düzeyi, ACTH sekresyonunda artışı ortaya çıkarır. PKOS' lu kadınlarda kortizolün idrar metabolitlerinin anormal olması ve artmış adrenal androjen üretimi olması bu görüşü desteklemektedir (34).

### **5) PKOS' nun genetik yönü**

PKOS' lu hastalarda ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (63). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesine önemli katkılarda bulunmaktadır. PKOS' lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel bozuklukların

artmış sıklıkta bulunmasının yanısıra baba ve erkek kardeşlerinde de androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (64).

PKOS' nun otozomal geçişli bir hastalık olduğu, 2 alel tarafından kontrol edildiği ve monogenik bir özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir(34,65).

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

**Obezite:** PKOS'lu hastalarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir. PKOS'lu hastaların en az %30'unda obezite mevcuttur. Bazı çalışmalarda bu oran %75'e kadar çıkmaktadır (66). PKOS' lu kadınlarda tipik olarak android tip obesite görülmektedir. Bu durum; androjen düzeylerinde artma ve böylece de glukoz toleransında, insülin sekresyonunda, lipid profilinde anormalliklere neden olur (67).

**Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) , tip 2 diabetes mellitus (DM), gestasyonel diabetes mellitus(GDM):** PKOS'nda insülin direnci ve pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu BGT ve tip 2 DM gelişmesinde başlıca nedenlerdir (34). Kırklı yaşlarda PKOS'lu hastaların %30 ile %40'ında BGT, %10'unda da tip 2 DM mevcuttur ve bu oranlar benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede daha yüksektir (40). PKOS' lu kadınlarda insülin aktivitesindeki post reseptör defekt ve insülin sekresyonunda defekt DM gelişiminde önemli rol oynar (67). GDM ve PKOS' da insülin direnci, beta hücre fonksiyonunda defekt ve tip 2 DM gelişme riski ortak bulgulardır. Bir çalışmada PKOS' lu kadınlarda GDM riski yüksek bulunmakla birlikte başka bir çalışma bu sonucu desteklememektedir (68).

**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 (34). PKOS'lu kadınlarda obesite ve insülin rezistansı nedeniyle hipertansiyon gelişimine predispozisyon vardır. Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon riski 3 kat fazladır (67).

**Dislipidemi, disfibrinolizis:** Dislipidemi PKOS'nda en sık görülen en sık metabolik anormalliktir.Yüksek LDL ve düşük HDL bu hastaların %70' inde görülür. Bununla birlikte bu hastalarda hipertrigliseridemi, yüksek VLDL düzeyleri de olabilir (69). İnsülin direnci ve hiperandrojenemi, aterojenik lipid profiline katkıda bulunur.



Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (67).

Yükselmiş PAI-1 düzeyleri İD ile ilişkilidir ve intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (68).

**Endotel disfonksiyonu:** İnsülin vasküler endotelyal NO(nitrik oksit) sentezini düzenler,vasküler dokuda bozulmuş insülin etkisi endotel disfonksiyonu, arteryal komplansta azalma ve böylece artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (70). Bir çalışmada PKOS' lu hastalarda endotel bağımlı vazodilatasyonda anlamlı oranda azalma tesbit edilmiştir (71).

**Koroner ve diğer vasküler hastalıklar:** PKOS' lu kadınlarda artmış hipertansiyon, BGT, tip 2 DM riski, dislipidemi,disfibrinolizis, endotel disfonksiyonu gibi nedenlerden dolayı kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır (68).

**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 (68).

**Obstrüktif sleep apne:** Yapılan çalışmalarda, PKOS'nda obstrüktif sleep apne prevalansının tek başına obezite ile açıklanamayacak şekilde yükselmiş olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci, bu durum için yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) veya dolaşımdaki T seviyelerinden daha güçlü bir prediktör olarak görülmektedir (59).

**Kanserle ilişkisi:** PKOS'nda artmış endometrial hiperplazi ve karsinom riski vardır. Endometrial dokunun östrojen (çoğunlukla östron) tarafından sürekli stimülasyonu ile ilişkilidir. Meme ve over kanserlerinin PKOS ile ilişkisi değişkendir (59).

## **PKOS' nun Tedavisi**

PKOS' lu hastalarda tedavi amaçları: androjen seviyelerini azaltmak, endometriumu korumak, normal vücut kilosuna erişmek, kardiyovasküler riskleri azaltmak, hiperinsülinemi sonuçlarını engellemek, hirsutizm ve insülin direncini tedavi etmek, ovulasyonu indüklemektir. Bu amaçlara yönelik olarak aşağıdaki grup ilaçlar kullanılır.

### **Antiandrojenler:**

**Spiranolakton:** Aldesteron antagonisti, potasyum tutucu diüretik olup hirsutizm tedavisinde de kullanılır (3). Androjenlerin periferik androjen reseptörlerine bağlanmalarını bloke eder. En sık görülen yan etkileri: menstruel düzensizlik, hiperkalemi, geçici poliüri, baş dönmesi ve bulantıdır.

**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 (3). Yan etkileri: hepatotoksisite, kilo artışı, ödem, kişilik değişiklikleri, açlık insülin ve lipid düzeylerinde hafif artıştır.

**Flutamid:** Esas olarak prostat hipertrofisi ve prostat kanserinde kullanılan saf antiandrojendir. T ve DHT' nin reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. En önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri yakın izlenmelidir.

**Bikalutamid:** Yapısı testesterona benzeyen antiandrojen bir ilaçtır. Testesteronun reseptör bağlanmasını bloke eder. İlk olarak prostat kanserinde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada bikalutamid hirsutizm tedavisinde etkili bulunmuştur (72).

**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.

### **İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar:**

PKOS' nun insülin direnci ile ilişkili olması, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından atmış riske sahip olması önemli klinik bulgulardır. Bu durum gösteriyor ki; PKOS sadece infertilite ya da kozmetik bir problem değil, daha çok önemli bir genel sağlık problemidir. Bu nedenle PKOS' a yönelik herhangi bir tedavi sadece ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmi hedef almamalı aynı zamanda metabolik sendrom ile ilişkili komorbiditeleri de hedef almalıdır. Bundan dolayı PKOS' da İD' nin önemi fark edildikten sonra insülin duyarlılığını arttıran ilaçların kullanımını da giderek yaygınlaşmaktadır.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar metformin ve tiazolidinedionlardır.

**Metformin:** En eski ve dünyada hala en çok kullanılan insülin hassaslaştırıcı, biguanidler sınıfından oral antidiyabetik ajandır. Direkt etkisi karaciğerde glukoneogenezi azaltıp, glikojenolizisi artırarak glukoz üretimini azaltmak, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırmak, intestinal glukoz emilimini azaltmaktır (73). Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını attırıp, bunun sonucunda serbest T düzeylerini azaltarak sağlar. Ayrıca sitokrom P450c-17 $\alpha$  aktivitesinin etkisini kısıtlayarak adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (10, 42). Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG, menstruel siklusta düzelme, hirsutizm skorunda azalma, kilo kaybı, ovulasyon üzerine olumlu etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve GDM insidansında azalma sağlar. Metforminin aynı zamanda metabolik sendrom parametreleri üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir: 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 (42, 73). PKOS' lu kadınlarda 6 aylık metformin tedavisini takiben endotel fonksiyonlarında düzelme tesbit edilmiştir (13).PKOS' da kullanım dozu 2 veya 3x 850 mg/gündür. En sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma ishal gibi gastrointestinal sistem semptomlarıdır.

**Tiazolidinedionlar(TZD):** Glitazonlar olarak da adlandırılan bu grup, insülin 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 (73).Troglitazon bu grubun ilk ilacıdır ancak idiosenkrotik hepatotoksisite nedeniyle Mart 2000' de piyasadan kaldırılmıştır. Troglitazon ile PKOS' lu hastalarda serum insülin, LH ve androjen seviyelerinde düşme, ovulasyon oranlarında artış tesbit edilmiştir (74). Troglitazonun kaldırılması ile TZD' lar ile yapılan çalışmalar bu grubun diğer üyeleri olan pioglitazon ve rosiglitazonla yapılmıştır. Roziglitazon ile yapılan çalışmalarda, PKOS' lu kadınlarda İD ve glukoz toleransında düzelme, LH değişikliklerinden bağımsız olarak ovarian androjen üretiminde azalma , T düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon sağlanmıştır (12, 75). Roziglitazon tedavisi ile adiponektin düzeylerinde artma, endotel fonksiyonlarında düzelme, düşük düzeydeki kronik inflamasyonda gerileme, trigliserid ve PAI-1 seviyelerinde

düşme tesbit edilmiştir (12, 76, 77). En önemli yan etkileri kilo artışı ve hepatotoksisitedir. Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda SHBG' de artış, T düzeylerinde azalma, insülin direncinde düzelme tesbit edilmiştir (78, 79).

**D-chiro-inositol:** PKOS ve hirsutizmde henüz ticari olarak kullanılmamaktadır. PKOS'lu obez kadınlarda ovulasyon sıklığı ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (41).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mart 2004-Haziran 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniğine hirsutizm sebebi ile başvuran ve hirsutizm nedeni polikistik over sendromu olan hastalar dahil edildi. Çalışma grubu, 75 hasta ile benzer yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) 'ne sahip 15 sağlıklı kontrolden oluşturuldu. Hastaların yaşları 18-35, kontrol grubunun ise 19-32 arasında değişmekteydi. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı alındı. Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi (Proje no: TT-04-45). Hastalara, testler ve kullanacakları ilaç/ ilaçlar hakkında bilgi verildi. Çalışmayı kabul edenlerden Helsinki Deklarasyonu' na uygun olarak imzalı onam kağıdı alınarak, protokole dahil edildi. Hastalardan 1 tanesi tedavinin 3. ayında gebe kaldığı için, diğer 17 tanesi de çağrıldığı halde 6. ve 12. aylarda kontrollere gelmedikleri için protokolden çıkarıldılar, böylece çalışma 57 hasta ile tamamlandı.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları ve kiloları ölçülerek  $kg/m^2$  formülünden VKİ' leri hesaplandı. Her hastanın yaşı kaydedildi ve adet düzeni, ilaç öyküsü, aile hikayesi, ailede DM olup olmaması, sigara içip içmemesi, medeni hali, fertilitite öyküsü, ses kalınlaşması, saç dökülmesi, galaktore öyküsü sorgulandı. Akne, yağlı cilt, obezite, kliteromegali,tansiyon arteriyel gibi fizik muayene bulguları kaydedildi ve hirsutizm skorlaması yapıldı. Ayrıca tüm hastaların kan sayımı ve karaciğer-böbrek fonksiyonlarının takibi için biyokimyasal testlerine bakıldı.

Hastaların hepsine aynı kişiler tarafından (G.K., A.O.) abdominopelvik ultrasonografi yapıldı. Hastalarda sT4, tiroid stimulan hormon (TSH), kortizol, DHEAS, PRL değerleri ve erken follüküler fazda LH, FSH, E2, 11DOC, 17-OHP, A, sT, tT ve SHBG seviyeleri ölçüldü ve OGTT'ye insülin ve C-peptid cevabına bakıldı.

Çalışmaya orta-ağır hirsutizmi olan hastalar rasgele seçilerek alındı. Hirsutizm skorlaması yapılırken 9 vücut bölgesinde (çene, üst dudak, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın, ve uyluk) modifiye FGS sistemi kullanıldı (80). Bu skorlamaya göre skoru sekiz ve üzeri olan hastalar hirsutizimli kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Tedaviye cevap olarak da FGS kullanıldı. Hastaların bazal, 6. ay ve 12. ay skorlaması yapıldı. Çalışmayı yürüten kişi (M.Ö.) ile skorlamayı yapan gözlemci (F.B.) farklı kişilerdi.

Çalışmada daha önceden hirsutizm için tedavi alan hastalar varsa en az 6 aydır ilaç kullanmayanlar seçildi. Hastalar çalışma boyunca yeme alışkanlıklarını ve fizik aktivitelerini değiştirmemeleri konusunda uyarıldı. Ayrıca tedavi esnasında gelişebilecek herhangi bir yan etkiyi hemen çalışmayı takip eden klinisyene bildirmeleri ve tedavi süresince 6 aylık kontrollere gelmeleri konusunda uyarıldı. Hastaların 6 aylık kontrollerinde bazal hormonları, biyokimyasal tetkikleri tekrarlandı, hirsutizm skorları değerlendirildi.

PKOS' lu hirsut hastalar rasgele olarak 3 ayrı gruba randomize edildi. Grup 1' deki hastalara metformin 2x850 mg, grup 2' deki hastalara roziglitazon 1x4 mg, grup 3' deki hastalara ise metformin 2x850 mg+ roziglitazon 1x4 mg verildi. İlaçları nasıl kullanacakları ve potansiyel yan etkileri hastalara anlatıldı. Seksüel yönden aktif olan kadınlar hormonal tedavi dışında bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması konusunda uyarıldı ve tedavi süresince gebe kalmamaları önerildi.

Çalışma gruplarına rasgele olarak 25' er hasta alındı. Metformin tedavisi alan grup 1' de 1 hasta çalışmanın 3. ayında gebe kaldığı için, 4 hasta da çağrıldığı halde kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Roziglitazon grubundan 7 kişi ve kombine gruptan 6 kişi çağrıldığı halde kontrollere gelmedi. Bu kişiler çalışmadan çıkarıldı.

Kontrol grubu ise; hirsutizmi, menstruel düzensizliği, bilinen sistemik hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan 15 gönüllü kadından oluşturuldu.

Hormon ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ünitesi Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum hormon örnekleri bir gecelik açlığı takiben, düzenli menstruel öyküsü olanlarda siklusun folliküler fazında (adetin 3.-7. günleri arasında) ; amenoreik olanlarda ise başvuru anında alındı. Hormon ölçümleri için kan örnekleri ön kol veninden 10 cc alındı.

IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Seroloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Bu tetkikler için gereken kan örnekleri, bir gecelik açlığı takiben hastaların ön kol veninden alındı. Alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı. Ayrılan bu serumlar -80°C' de saklandı. Tüm örnekler tamamlandıktan sonra toplu olarak çalışıldı. IL-6 için Human IL-6 Elisa Kit, TNF- $\alpha$  için Human TNF- $\alpha$  Elisa Kit, adiponektin için Human Adiponectin Elisa Kit kullanıldı. Hasta ve kontrollerden alınan örnekler bu kitler ile Elisa yöntemi ile çalışıldı.

**Oral Glukoz Tolerans Testi:** Hastaların hepsine glukoz toleransının ve insülin direncinin belirlenebilmesi için oral glukoz tolerans testi yapıldı ve eş zamanlı olarak insülin, C-peptid düzeylerine bakıldı.

Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası, 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gr glukoz 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 30, 60, 90, 120.dakikalarda kan şekeri ve insülin 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. ADA'nın tanımına göre:

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

Bozulmuş glukoz toleransı :Açlık glukozu < 110mg/dl ve

OGTT'nde 2. saat Kan şekeri KŞ 140-200 mg/dl

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

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

OGTT' ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak HOMA-IR skoru,  $AUC_{\text{insülin}}$  ,  $AUC_{\text{glukoz}}$  (eğri altında kalan alan) değerleri hesaplandı.

HOMA-IR skoru her 3 grup için hesaplandı:

$$HOMA_{IR} : \frac{\text{Açlık plazma glukozu ( mmol/L) x Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/ml)}}{22.5}$$

Bu formüle göre yüksek HOMA-IR skoru düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. OGTT' ne insülin-C peptid cevabı 1 yıllık tedavi sonrasında tekrarlandı.

Ayrıca OGTT'nde elde edilen glukoz ve insülin değerleriyle eğrinin altında kalan alan ( $AUC$  : Area under the curve) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı.

$$AUC_{\text{GLUKOZ}} : \frac{(\text{Glu0}+\text{Glu30})\times 30+(\text{Glu30}+\text{Glu60})\times 30+(\text{Glu60}+\text{Glu90})\times 30+(\text{Glu90}+\text{Glu120})\times 30}{2}$$

Glu0,30,60,90,120 :OGTT'nde 0.,30.,60.,90.,120. dakika glukozları (mg/dl)

$$AUC_{\text{INSÜLIN}} : \frac{(\text{İns0}+\text{İns30})\times 30+(\text{İns30}+\text{İns60})\times 30+(\text{İns60}+\text{İns90})\times 30+(\text{İns90}+\text{İns120})\times 30}{2}$$

İns 0,30,60,90,120: OGTT'nde 0.,30.,60.,90.,120. dakika insülinleri ( $\mu\text{IU/ml}$ )

Çalışmamızda, glukoz ve kolesterol ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Glukoz ölçümü, Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemiyle, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol (Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro, USA) enzimatik reaksiyonlarla ölçüldü. Hormonal tetkikler, EÜTF Nükleer Tıp Laboratuvarında gerçekleştirildi. Serum kortizol (DSL-2100,Texas USA), 17-OHP (DSL-3500,Texas USA), androstenedion (DSL-3800,Texas USA), testosteron (Biosource, Nivelles, Belgium), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France), TSH (Biosource, Nivelles, Belgium) RİA yöntemi ile, serum insülin (Biosource, Nivelles, Belgium), SHBG (Zentech, Angleur, Belgium) İRMA yöntemiyle ölçüldü. PRL (ACS:180, Bayer, Germany), LH (ACS:180, Bayer, Germany), FSH (ACS:180, Bayer, Germany), ve östradiol (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle ticari kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnter-assay ve intra-assay değişkenlik oranları sırasıyla; kortizol için %11-%11.5,



17-OHP için %9.5–%10.8, androstenedion için %2.8–%7, testosteron için %4.4–%4.8, DHEAS için %6.3–%9.9, SHBG için %5.2–%5.8, LH için %5–%6.2, FSH için %2.8–%4.6, E<sub>2</sub> için %9.9–%11.8 idi.

Hiperandrojenemi, androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının laboratuvar referanslarına göre normalden daha yüksek olması olarak kabul edildi.

(DHEAS >5070 ng/ml, androstenedion >2.99 ng/ml, total testosteron >80 ng/ml, serbest testosteron >3.9 pg/ml).

**Brakiyal Arter Dopleri:** Hastaların endotel fonksiyonları Toshiba Aplio SSA-770A Dopler Ultrasonografi cihazı ile 7,5-12 MegaHertz lineer prob kullanılarak değerlendirildi. Bu amaçla hastaların sağ brakiyal arterleri kullanıldı. Hastalar ve kontroller 10 dakikalık istirahati takiben, sessiz bir ortamda sırtüstü yatar pozisyonda iken bisipital oluğa yerleştirilen prob yardımı ile brakiyal arter görüntülendi. Net görüntü alınan yerler işaretlenerek tüm ölçümler buradan yapıldı. Damar çapı ölçümü içten-içe ve damar lümenine dik olarak yapıldı. Tüm ölçümler istirahat, reaktif hiperemi (akıma bağlı gevşeme), ikinci istirahat ve dilaltı nitrat sonrası toplam dört kez tekrarlandı. Reaktif hiperemi ön kola sarılan manşonun 250 mmHg' ya kadar şişirilip 3 dakika beklenmesiyle sağlandı. Hastalara reaktif hiperemiyi takiben 5 dakika istirahat ettikten ikinci istirahat ölçümü yapıldı. Daha sonra 5 mg isosorbit dinitrat dilaltına verildi. 5 dakika beklendikten sonra nitrat sonrası ölçümler alındı.

Akıma ve nitrata bağlı gevşeme, reaktif hiperemi ve dilaltı nitrat sonrası ölçülen damar çapından bir önceki istirahat damar çapının çıkarılması ile elde edildi. Bu farkın istirahat damar çapına oranı da akım ve nitrata bağlı gevşeme oranı olarak tanımlandı.

Çalışmada verilerin normal dağılımı gösterip göstermediğine Shapiro Wilk Normallik testi ile bakıldı. İki grup karşılaştırmalarında Bağımsız İki Örnek t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Ardışık gözlemlerde Bağımlı İki Örnek t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun bulunduğu karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi ve Kruskal Wallis H testi uygulandı. Fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar Tukey, Tamhane, Holm Sidak ve Dunn's testleri ile yapıldı. Yüzde karşılaştırmalarda İki Oran Testi kullanıldı.

## BULGULAR

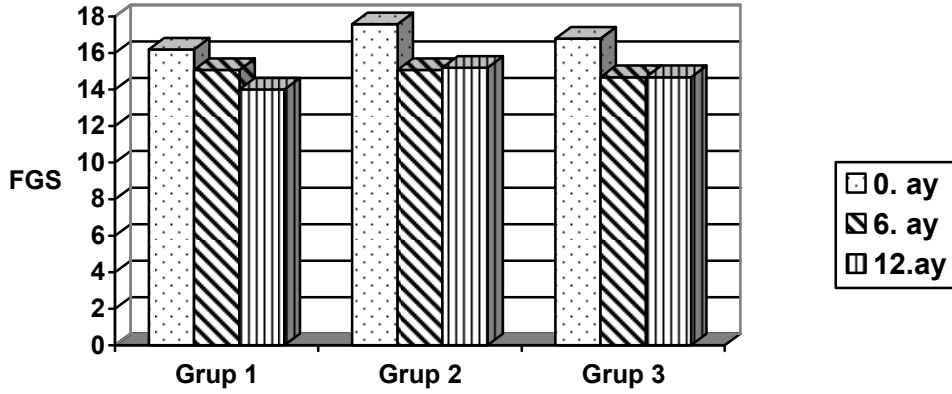
Tedavi gruplarına göre hastaların klinik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerleri tablo 3' de gösterilmiştir:

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

	Grup 1 metformin (n=20)	Grup 2 rozigitazon (n=18)	Grup 3 rozi+met(n=19)	Grup 4 kontrol (n=15)	
Evli/ Bekar	2/18	2/16	4/15	2/13	
Sigara içiyor/içmiyor	3/17	3/15	4/15	2/11	
Ailede PKOS ve/veya hirsutizm hikayesi	5	6	4	0	
Ailede DM öyküsü	10	8	10	5	
Oligomenore/düzenli adet	13/7	13/5	9/10	0/15	
Akne	10	8	7	0	
Saç dökülmesi	5	3	3	0	
Galaktore	0	0	0	0	
Yaş (yıl)	21,6±4,4	22,7±5,1	22,9±3,7	22,5±1,1	
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	0. ay	23,0±4,1	23,3±2,9	25,2±2,6	22,4±3,1
	12. ay	23,8±4,2	23,1±3,1	24,8±2,5	–

Her 3 tedavi grubu ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve VKİ (kg/ m<sup>2</sup>) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p>0,05). Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre VKİ'lerinde her 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark gözlemlendi (p>0,05).

Her 3 grupta da bazal ile 6. ay ve 12. ay hirsutizm skorları arasında düzelme saptandı. Bu düzelme bazal ve 6. ay ile, bazal ve 12. ay için anlamlı (p< 0,001) idi. 6. ay ve 12. ay arasında tedavi grupları arasında FGS açısından anlamlı düzelme tesbit edilmedi (p>0,05). 1 yıllık tedavi sonrasında bazale göre FGS skorlarında azalma; metformin alan grup 1' de %13,5, roziglitazon alan grup 2' de % 13,5, metformin+roziglitazon alan grup 3' de 12,6 idi. Şekil 3' de tedavi öncesi ve sonrası hirsutizm skorlarındaki değişim görülmektedir.



Şekil 3: FGS Sistemine göre bazal, tedavinin 6. ve 12. aylarındaki hirsutizm skorları

Hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol değerlerinde anlamlı değişiklik tesbit edilmedi. Ancak kombine grupta trigliserid ve LDL- kolesterolde anlamlı olmayan düşüş, roziglitazon grubu ve kombine grupta HDL- kolesterolde anlamlı olmayan artış tesbit edildi.

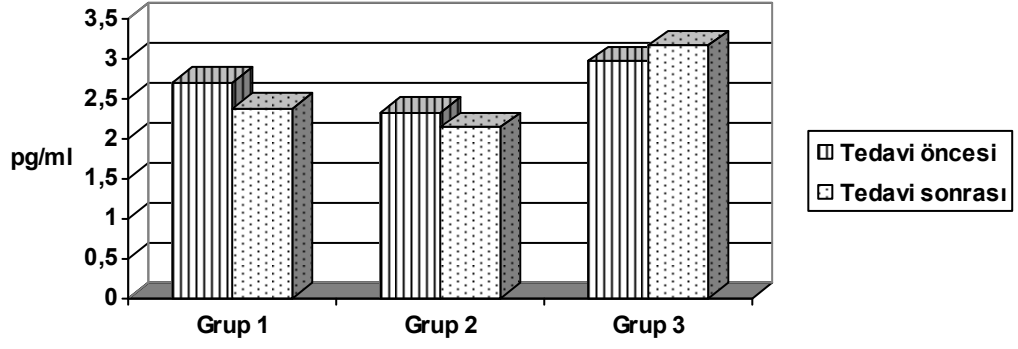
**Tablo 4: Kontrol ve hasta gruplarının hormon değerleri, FG Skorları**

		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=18)	Grup 3 (n=19)	Kontrol (n=18)
		x±S.S.	x±S.S.	x±S.S.	x±S.S.
sT (pg/ml)	0. Ay	2,69±1,3	2,32±0,6	2,96±0,9	1,78±0,4
	12. Ay	2,37±0,9	2,14±0,5	3,16±1,2	–
tT (pg/ml)	0. Ay	60,27±46,2	61,55±33,4	72,7±37,3	60,80±19,6
	12. Ay	62,92±43,1	67,5±36,0	73,61±35,1	–
SHBG (nmol/ml)	0. Ay	26,5(11,0-72,0)*	33,0(22,0-91,0)*	30,0(13,0-106,0)*	45,0(24,0-139,0)*
	12. Ay	42,0(17,0-103,0)*	50,0(22,0-399,0)*	50,0(12,0-354,0)*	–
A (ng/ml)	0. Ay	3,8(1,9-7,5)*	3,8(1,6-6,4)*	3,9(1,4-6,3)*	2,1(1,4-3,1)*
	12. Ay	2,3(1,5-4,7)*	3,7(2,0-5,6)*	3,9(2,1-7,9)*	–
E2 (pg/ml)	0. Ay	59,3±3,9	52,9±27,6	76,9±38,4	81,3±41,1
	12. Ay	74,0±56,4	50,37±38,9	86,4±61,5	–
DHEAS (ng/ml)	0. Ay	2673(898-7294)*	2057(794-9741)*	2698(1067-5129)*	2407(933-4931)*
	12. Ay	2935(769-6132)*	2171(750-5205)*	2917(1212-6613)*	–
FGS	0. Ay	16,2±4,9	17,6±5,4	16,8±3,8	0
	12. Ay	14,0±5,1	15,1±6,6	14,7±5,3	–

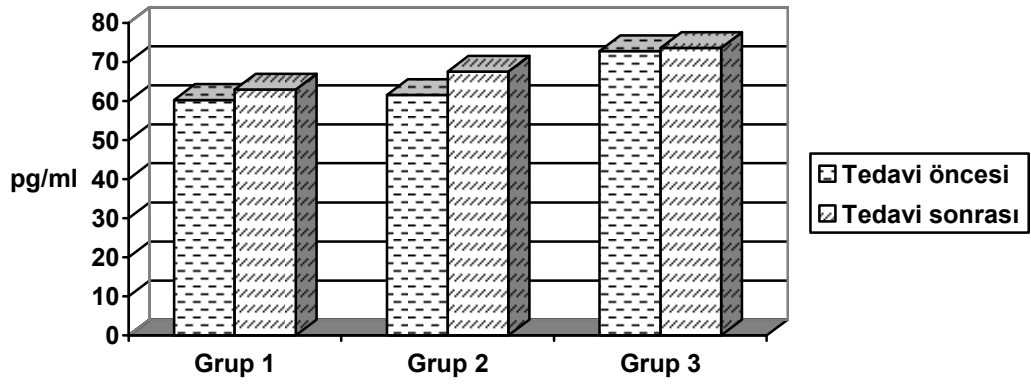
\*Ortanca değer (minumum-maksimum)

Hastaların bazal kortizol, TSH, FSH, LH, PRL, 17 OH-P ve östradiol değerlerinde tedavi sonrası değişiklik gözlenmedi.

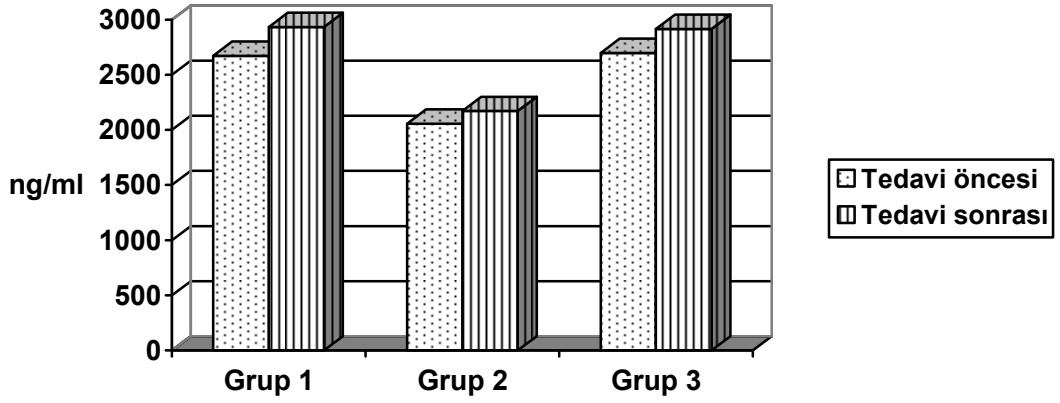
Bütün gruplar karşılaştırıldığında gruplar içerisinde bazal ve tedavi sonrası sT, tT, DHEAS değerlerinde anlamlı fark yok iken (Şekil 4,5,6); tedavi sonrasında A değerinde metformin grubunda anlamlı düşme tesbit edildi ( $p<0,05$ ). (Şekil 7)



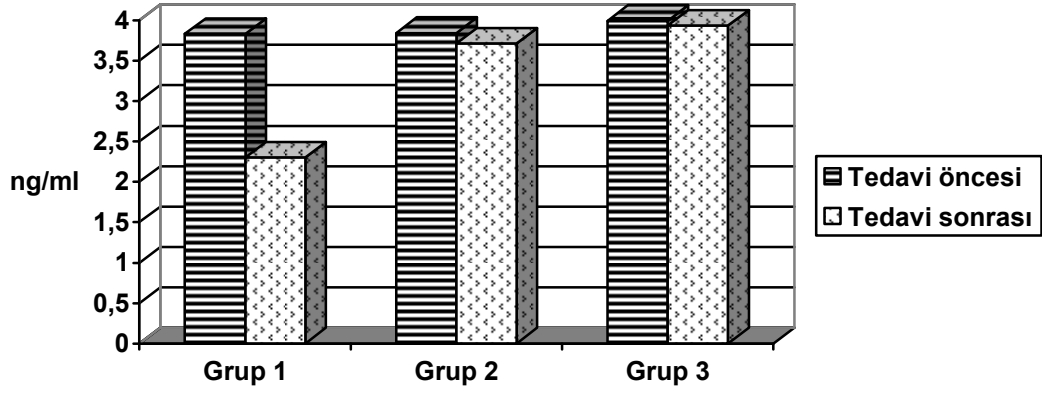
Şekil 4. Tedavinin 0. ve 12. aylarında sT düzeyleri



Şekil 5. Tedavinin 0. ve 12. aylarında tT düzeyleri

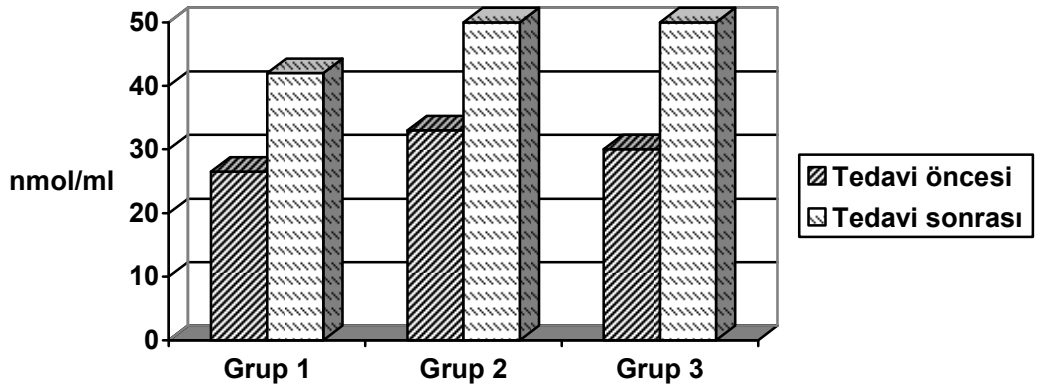


Şekil 6. Tedavi öncesi ve sonrası DHEAS düzeyleri



Şekil 7. Tedavinin 0. ve 12. aylarında A düzeyleri

Tedavi öncesi ve sonrası SHBG değerleri karşılaştırıldığında her 3 tedavi grubunda da anlamlı artış görülmüştür ( $p < 0,05$ ). (Şekil 8)



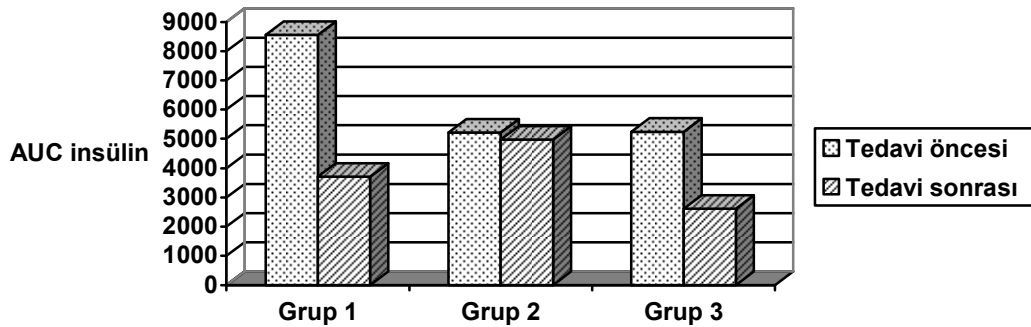
Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrası SHBG düzeyleri

Hasta gruplarının tedavi öncesi HOMA skoru,  $AUC_{Glukoz}$ ,  $AUC_{İnsülin}$  değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,05$ ). Gruplardaki bu değerler tablo 5’ de görülmektedir.

**Tablo 5: Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası HOMA, AUC<sub>Glu</sub>, AUC<sub>Ins</sub> değerleri**

		Grup 1 x±S.D. O.D.(min-maks)	Grup 2 x±S.S. O.D.(min-maks)	Grup 3 x±S.S. O.D.(min-maks)	Grup 4 x±S.S. O.D.(min-maks)
HOMA	0. ay	3,35±2,11 2,46(1,08-8,64)	2,73±1,10 2,50(1,38-5,31)	2,44±1,58 2,16(0,71-6,10)	1,46±0,84 1,22(0,49-3,17)
	12. ay	2,51±1,98 1,76(0,35-8,17)	2,19±1,57 2,07(0,11-5,32)	1,62±1,04 1,20(0,60-4,25)	-
AUC <sub>Glu</sub>	0. ay	12329,2±2232,9 11790(8865-16245)	13465,8±2660,5 13027,5(10065-18600)	13338,1±2783 13095(9240-20310)	11292±1647,8 11145(7260-13410)
	12. ay	13064±1892,1 12765(10440-17775)	12507±2000,3 12465(9945-17940)	13010,2±2519,1 12330(8985-17025)	-
AUC <sub>Ins</sub>	0. ay	9996,3±7221,6 8552,5(532,5-32210,8)	6427,4±4042,4 5213,8(2323,9-17995,2)	6831,1±4079 5239,5(2137,3-17720,4)	3229,6±2478,3 2455,5(1207,5-10384,9)
	12. ay	5346,1±3993,6 3708,3(1061,8-14143,2)	4794,9±3109,4 4968,1(409,9-10479,4)	4104±3980,3 2613,7(713,2-15780)	-

Tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası HOMA, AUC<sub>Glu</sub>, AUC<sub>Ins</sub> değerleri karşılaştırıldığında sadece metformin grubunda şekil 9’ da görüldüğü gibi AUC<sub>Ins</sub>’ de anlamlı azalma tesbit edildi ( $p<0,05$ ). Bu düzelme %56,64 oranında idi. Bu düzelme oranı ile metformin grubu ile kontrol grubu arasında AUC<sub>Ins</sub>’ deki başlangıçta mevcut olan anlamlı fark ortadan kalkmıştır ( $p>0,05$ ).



**Şekil 9: Tedavi öncesi ve sonrası AUC<sub>Ins</sub> değerleri**

Hasta ve kontrollerin IL-6 değerleri arasında anlamlı fark görülmezken ( $p>0,05$ ); TNF- $\alpha$  hasta grubunda, adiponektin ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6: Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin düzeyleri**

		Grup 1 O.D.(min-maks)	Grup 2 O.D.(min-maks)	Grup 3 O.D.(min-maks)	Grup 4 O.D.(min-maks)
IL-6 ng/ml	0.ay	1,00(0-500)	2,50(0-500)	2,50(0-500)	1,00(0-28)
	12.ay	17,00(0-500)	12,00(0-500)	19,00(0-500)	–
TNF- $\alpha$ ng/ml	0.ay	5,50(1,5-80)	11,00(1-86)	5,00(0-130)	1,00(0-37)
	12.ay	6,00(0-190)	7,00(1-500)	15,00(0-500)	–
AN pg/ml	0.ay	15,50(8,50-37)	15,50(1-38)	14,00(9,5-40)	25,00(16-56)
	12.ay	23,00(9-54)	39,00(19-81)	27,00(13-60)	–

Tedavi sonrasında metformin grubunda IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Roziglitazon ve kombine grupta ise adiponektin düzeylerinde anlamlı artış görülürken ( $p<0,05$ ); IL-6, TNF- $\alpha$ ' da anlamlı değişiklik görülmedi. Bu artışla roziglitazon grubundaki adiponektin kontrol grubundakinden daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Kombine grupta ise kontrole göre anlamlı fark bulunmadı.

Kontrol grubunda brakial arterden ölçülen bazal lümen çapı ortalama  $4,22\pm 0,27$  mm iken hasta gruplarında  $3,88\pm 0,49$  mm idi. Bu değerlere göre hasta ve kontrol grubu bazal lümen çapları anlamlı olarak farklı idi ( $p<0,05$ ). Grup 1, 2, 3 arasında bazal lümen çapları arasında fark yoktu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her 3 grupta da akıma bağlı ve nitrata bağlı gevşeme oranı düşüktü ( $p<0,05$ ). Hiperemi sonrası lümen çapında bazale dönüş oranları Grup 1 ve 2' de kontrole göre düşük, Grup 3 de ise kontrol grubuna benzerdi (tablo 7).



**Tablo 7: Kontrol ve hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası damar fonksiyonları**

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Bazal lümen çapı(mm)	0. ay	3,90±0,50	3,88±0,53	3,86±0,49	4,22±0,27
	12. ay	4,00±0,34	3,96±0,49	4,05±0,41	-
Akıma bağlı gevşeme (ABG) (%)	0. ay	6,81	6,73	6,99	10,21
	12. ay	7,19	7,04	7,53	-
Hiperemi sonrası bazale dönüş(%)	0. ay	2,63	4,32	0,24	5,74
	12. ay	2,09	1,88	3,19	-
Nitrata bağlı gevşeme (NBG) (%)	0. ay	13,33	14,16	16,45	17,59
	12. ay	15,97	16,80	16,49	-

ABG: Akıma bağlı gevşeme NBG: Nitrata bağlı gevşeme

Tedavi sonrası hasta gruplarında ABG oranlarında değişiklik gözlenmedi. Hiperemi sonrası bazale dönüş oranlarında düzelme gözlendi ( $p<0,05$ ). NBG oranlarında ise metformin ve rozigitazon grubunda düzelme olurken bu düzelme kombine grupta görülmedi. Bazal lümen çaplarındaki artış kombine grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak farklı idi ( $p<0,05$ ). Bu gruptaki değişim ile bazal lümen çapı kontrol grubu düzeyine geldiği tesbit edildi ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Hirsutizm, üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen ve bu yaş grubundaki kadınlarda sık rastlanan endokrin bir bozukluktur (2, 3, 4). Kadınlarda önemli psikososyal sonuçları olan medikal bir problemdir ve sık olmasada hayatı tehdit eden hastalıkların işareti olabilir (3). Klinik ve biyokimyasal bulguları heterojen olup, tek veya birkaç bozuklukla beraber olabilir. Bu bulgular genel olarak; hiperandrojenizm, adet düzensizliği, hirsutizm, ultrasonografik görüntü veya uzun dönemde çeşitli risklerle karşımıza çıkmaktadır (37). Hiperandrojenizm klinik olarak; hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi ve biyokimyasal olarak; serum A ve T düzeylerinin yüksekliği ile karakterizedir. Anovulatuvar bozukluklar; amenore ile anovulasyon-oligoanovulasyon şeklindedir. Buna bağlı olarak hastalarda düzensiz menstruel sikluslar ve infertilite görülebilmektedir. PKOS' un ultrasonografik bulguları tanı kriterleri içerisinde olup, yeter şart değildir. Çünkü normal kadınların %6- 25' inde polikistik overler görüntülenirken, PKOS' lu kadınların %67-86' sında polikistik overler görülebilmektedir. PKOS' da uzun dönemde; Tip 2 DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, obesite, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, endometriyal karsinom riski artmıştır (37, 39, 43, 67).

PKOS' nun patofizyolojisinde birçok mekanizma suçlanmaktadır. Ancak son yıllarda üzerinde en sık durulan mekanizma, hiperinsülinemi ve insülin direncidir (34, 36, 37, 41, 43, 44, 45, 67). PKOS' lu kadınlarda DM yokluğunda bile hiperinsülineminin karakteristik bulguları vardır. İnsülin direnci, PKOS' daki birçok klinik bulgu ile ilişkilidir (43, 67). Obesite, PKOS' lu kadınların %30-50' sinde görülmektedir. Bu

kadınlarda özellikle bel/ kalça oranının arttığı android tip obesite görülür ki, bu durum glukoz intoleransı, insülin sekresyonunda ve lipoprotein profilinde anormallik ve hiperandrojenizmle ilgilidir (43). PKOS' da bozuk glukoz toleransı insidansı %30-40 iken, aşikar DM %5-10 sıklıkta görülmektedir (41). Uzun ömürde PKOS' lu kadınlarda aşikar DM gelişme riski, normal populasyona göre yaklaşık 5-10 kat artmıştır. PKOS' da tip 2 DM' a predispozisyon oluşturan ana mekanizmanın temelinde artmış İD yatmaktadır (41,44). PKOS' da İD' nin klinik önemi, birçok klinik ve metabolik bozukluklara neden olmasıdır. PKOS' lu olup, hirsutizm, akne, infertilite, şişmanlık gibi herhangi bir sebeple doktora başvuran hastalarda tedavide özellikle İD' nin düzeltilmesi primer amaç olmuştur. Bu sebeple PKOS' lu kadınlarda metabolik bozuklukların çoğunun iyileştirilmesinde insülin düşürücü ilaçlar kullanılmış ve insülin direncinde düzelmeye gösterilmiştir.

Bir çalışmada, obez ve obez olmayan benzer yaş ve kilodaki PKOS' lu kadınlarda normal kadınlara göre İD ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (44). Obez PKOS' lu kadınlarda, obez normal kontrol grubuna göre insülin duyarlılığında 2 kat azalma olduğu gösterilmiştir (45). Sonuç olarak PKOS' lu kadınlarda obesiteden bağımsız ve obesiteyle ilişkili olarak İD yaygın olarak görülmektedir.

TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponektin gibi sitokinlerin İD ile ilişkileri gösterilmiştir. Aynı zamanda TNF- $\alpha$ , IL-6, TNF solubl reseptör gibi proinflamatuvar sitokinlerin Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (15). Yüksek TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyleri insülin direncine neden olurken, yüksek adiponektin düzeyleri dokularda insülin duyarlılığını arttırmaktadır (14, 43, 67). PKOS' lu hastalarda birçok çalışmada TNF- $\alpha$ , IL-6 yüksek, adiponektin düşük bulunmuştur (44,45).

Bir çalışmada; PKOS' lu hastalar ile kontrol grubunun TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamış ve PKOS' nun patogenezinde kronik inflamasyonun tek başına sorumlu olmadığı ileri sürülmüştür (96). PKOS' lu hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise IL-6 düzeylerinde farklılık saptanmamıştır (97). Çalışmamızda ise hasta ve kontrollerin IL-6 düzeyleri arasında fark görülmezken TNF- $\alpha$  hasta gruplarında yüksek tesbit edildi. Tedavi sonrası ise bu sitokinlerin düzeylerinde herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmedi. Elde ettiğimiz bu bulgu, PKOS' lu hastalarda insülin direncinden tek başına inflamasyonun sorumlu

tutulamayacağını savunan görüşü destekler niteliktedir. Zira, hastalarımızda tedavi sonrasında insülin duyarlılığında artış olsa bile bu sitokinlerin düzeylerinde değişiklik gözlenmemesi de bu durumu destekleyen bir bulgudur.

Obez, hirsut PKOS' lu hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların adiponektin düzeylerinin aynı yaş ve kilodaki kadınlardan oluşmuş kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir (54). Adiponektin PKOS patogeneğinde aktif rol oynamamakla beraber bu sendromdaki komplike metabolik anormalliklerden sorumlu olabilir. Çalışmamızda adiponektin düzeyleri kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Roziglitazon ve kombine ilaç gruplarında adiponektin düzeylerinde artış tesbit edildi. Bu artış olumlu metabolik parametreler ile paraleldi.

PKOS' lu kadınlarda hipertansiyon sıklığı normal kadınlara göre 2 kat daha fazladır (8). İD ve hiperinsülinemi, aterosklerotik vasküler hastalıklarda ve hipertansiyon gelişiminde rol oynayan faktörlerdendir (7, 39). Bu hastalarla yapılan çalışmalarda çeşitli metodlarla endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (13, 71). Bunun sonucu olarak PKOS' lu kadınlar ileri yaşlarında hipertansiyon, artmış kardiyovasküler risklerle PKOS' lu olmayan kadınlara göre daha sık karşı karşıyadırlar.

Yine PKOS' lu kadınlarda tip 2 DM' da görülen lipid profiline benzer şekilde HDL kolesterol düşük bulunurken, trigliserid ve LDL kolesterol yüksektir. Ayrıca PKOS' lu kadınlarda LDL kolesterol yükselmese bile aterojenik small-dense LDL kolesterol yüksekliği gösterilmiştir (69). Çalışmalarda PKOS' lu kadınlarda miyokard infarktüsü gelişme riski, genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (41, 67, 69). Lipid anormalliğinin patogeneğinde hiperandrojenemi ve İD' nin rolü üzerinde oldukça kuvvetli deliller vardır. Hastalarımızda herhangi bir lipid anormalliği tesbit etmedik. Hasta gruplarımızın yaş ortalamasının düşük olması bunun nedeni olarak açıklanabilir. Roziglitazon ve kombine gruplarda tedavi sonrası HDL- kolesterolde artış ve yine kombine grupta trigliserid ve LDL-kolesterolde düşüş tesbit edildi. Bu değişiklikler istatistikî anlamlılık taşımamakla birlikte uzun dönem tedavide ve ileri yaştaki hastalarda tedavinin lipid profiline etkisinin anlamlı olabileceğine işaret edebilir. Başlangıçta lipid anormalliği olan hastalar ile çalışmış olsaydık bu değişiklikler anlamlı düzeyde saptanabilirdi.

PKOS' lu kadınlarda gelişebilecek bu komplikasyonlar her zaman akılda tutulmalı, 30 yaşın üzerindeki PKOS' lu her hastaya insülin direncini değerlendirmek açısından glukoz tolerans testi yapılması tavsiye edilebilir (69). Bu kişilerde HOMA ile insülin direnci hesaplanmalıdır. HOMA yöntemi ile kişilerin  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi edinilir (56). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır (56). HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal gibi görünseler de hayatlarının ileri dönemlerinde Tip 2 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.

PKOS' lu kadınlarda kliniğe en sık başvuru nedenlerinden biri de hirsutizmdir (2, 3). Hirsut kadınların %80' inde PKOS bulunmaktadır (2, 3, 4). PKOS' un etyolojisinde rol alan faktörlerden birinin de İD olduğunun gösterilmesinden sonra tedavide sıklıkla insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar kullanılmıştır (9, 41, 46, 66, 67). Bunlardan en sık kullanılanları metformin ve tiazolidinedionlardır. D- Chiro-inositol ise henüz ticari olarak PKOS ve hirsutizmde kullanılmayan, insülin duyarlaştırıcı bir ilaçtır. Yapılan iki çalışmada, zayıf ve obez PKOS' lu kadınlara D- Chiro-inositol verildiğinde; dolaşımdaki insülin seviyelerini azaltarak glukoz intoleransını düzelttiği bulunmuştur (41).

PKOS' lu hastaların tedavisinde en sık kullanılan insülin hassaslaştırıcı ilaç, metformindir. Metforminle; SHBG seviyesi artmakta, androjen seviyeleri azalmakta, hirsutizm tedavi edilmekte, menstruel sikluslar düzelmekte, kilo kaybı ve spontan ovulasyon sağlanmaktadır (5, 10, 35 ,84). Metforminin metabolik etkileri oldukça iyi iken, hirsutizm üzerine olan etkileri hafif ve orta derecededir. Özellikle de tedavi süresi kısaldıkça bu etkiler oldukça az ya da hiç görülmeyebilir (84).

PKOS' lu kadınlara metformin ve plasebonun verildiği bir çalışmada 6 aylık metformin tedavisi sonrası, hirsutizm skorunda plaseboya göre anlamlı oranda düzelme tesbit edilmiştir (81). 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 (82). Yine Nestler ve Jakubowicz tarafından yapılan

bir başka çalışmada; 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 (83). Bu bulgular zayıf kadınlarda da PKOS' nun patogenezinde insülin direncinin sorumlu olduğunu göstermektedir.

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 düzelleme, metforminin kilo değişikliğinden bağımsız olarak direkt İD ve hiperandrojenemi üzerine etkileri ile açıklanabilir.

Metformin ile yapılan tedavilerde PKOS' daki bozulmuş mekanizmalar üzerine olumlu etkiler tesbit edilmiştir. Örneğin hiperinsülinemi tesbit edilen 16 PKOS' lu kadınlara 13 sağlıklı kadın karşılaştırılmış. Hastalarda Buserelin testine 17 OHP, A , FSH ve LH cevabı bakılmış ve 12 hafta süreyle metformin tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası hastaların %25' inde menstruel sikluslar düzelmiş, insülin hassasiyeti artmış, bazal glukoz/insülin oranlarında anlamlı azalma bulunmuştur. Bununla birlikte hastaların Buserelin testine 17 OHP, A , FSH ve LH cevabı değişmemiştir (10).

Yapılan bir metaanalizde, 543 PKOS' lu kadında metforminin etkilerine bakılmış ve sonuçta; ovulasyonun sağlanmasında ve gebelik oranında anlamlı artış gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada metforminin açlık insülin konsantrasyonu, kan basıncı ve LDL kolesterol düzeyini azaltmada etkin olduğu bulunmuştur (84).

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada; PKOS' lu adet düzensizliği olan kadınların tedavisinde metforminin 4-6 ay kullanılmasıyla ovulatuvar adetlerin sağlandığı gösterilmiştir (85). Metformin kullanan bir hastamızda tedavinin 3. ayında spontan gebelik tesbit edildi. Bu kişi daha önce infertilite nedeniyle değişik tedaviler almıştı. Metformin kullanılması ile spontan oluşan gebelikte bu hastalarda A düzeylerinin azalmış olması ve SHBG' nin artmış olması önemli rol oynamaktadır. Buna rağmen hastalarımızdaki gebelik insidansının yüksek olmamasının nedeni, çoğunun bekar olması (%90) ve fertilitenin olmamasından kaynaklanmadığı açıktır.

Hastalarımızda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $AUC_{ins}$  değerleri anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgu hastalarımızdaki insülin direncini göstermekte idi. Buna dayanarak, beklendiği gibi metformin alan hastalarda  $AUC_{ins}$  değerlerinde azalma tesbit ettik. Bu da insülin duyarlılığında artış ve hirsutizm skorlarında düzelme ile ilişkili olabilir.

PKOS, reproduktif ve hiperandrojenemik problemlere ilaveten kardiyovasküler olaylar için risk oluşturan hipertansiyon, dislipidemi, DM, obezite gibi problemlerle de ilişkilidir (7, 34, 67). Bahsedilen bu durumlar olmaksızın da bu hastalarda endotel disfonksiyonu görülebilmektedir. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hasarın en erken bulgusudur (13). İnsülin, endotelden nitrik oksit salınımını sağlayarak vazodilatasyona yol açmaktadır. PKOS' lu hastalarda endotel disfonksiyonu nedeniyle insülinin damarlar üzerine olan etkisi bozulmakta, bu da arteriyal kompliyansın azalması ve kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olmaktadır(70). Son yıllarda endotel disfonksiyonunun öneminin daha iyi anlaşılmasıyla ve gösterilmesiyle birlikte, PKOS' lu kadınlarda da bu konuya yönelik çok çeşitli ölçüm teknikleriyle çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Normal kilolu, genç, dislipidemi ve hipertansiyonu olmayan, PKOS' lu 30 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada, brakiyal arter dopleri ile yapılan ölçümler ile endotel yapı ve fonksiyonlarında bozukluk tesbit edilmiştir(98). Yapılmış olan benzer bir çalışmada 6 aylık metformin tedavisini takiben, hastalarda brakiyal arterden yapılan ölçümlerde akıma bağlı vazodilatasyonda iyileşme görülmüştür (86). Çalışmamızda; brakiyal arterden yapılan ölçümlerde bazal lümen çapı, akıma bağlı ve nitrata bağlı gevşeme oranlarının hastalarda kontrollere göre düşük olduğunu tesbit ettik. Bozulmuş olan bu parametreler endotelyal disfonksiyonun göstergesi idi. Hastalarda tedavi sonrası bu oranlarda düzelme gözlemlendi. Bu düzelme ile insülin direncini tedavi eden ilaçlarla hastaların ileriki yaşlarında artabilecek kardiyovasküler morbidite riskinin azalması beklenebilir.

Tiazolidinedionlar(troglitazon, roziglitazon, pioglitazon); PPAR- $\gamma$  reseptörlerine bağlanan, PKOS' lu hastaların tedavisinde yakın zamanda kullanıma giren ilaç grubudur. PPAR- $\gamma$  reseptörlerinin aktivasyonu ile temel olarak yağ ve kas hücrelerinde insülin duyarlılığı artmaktadır (73). PKOS' lu kadınların birçok klinik ve metabolik bozukluklarının tedavisinde kullanılmışlardır. Sonuçta ovulasyon sağlanmış, sT seviyeleri ve FGS sistemine göre hirsutizm skoru azalmış, SHBG

seviyeleri artarken, insülin direncinde anlamlı azalma görülmüştür (10, 12, 46, 66). Bu grupta kullanılan ilk ilaç olan troglitazon, idiosenkrotik hepatotoksisiteye neden olduğu gösterildiği için Mart 2000' de piyasadan kaldırılmıştır. PKOS' lu hastalarda troglitazon kullanılmış olup, bu ilacın kullanımı ile serum insülin, LH ve androjen seviyelerinde düşme, ovulasyon oranlarında artış tesbit edilmiştir (74). TZDların PKOS' da kullanımı ile ovulasyon indüksiyonu sağlanmış, ovulasyon oranları ve gebelikte artış elde edilmiştir. Örneğin; 305 PKOS' lu kadının dahil edildiği bir çalışmada, ovulasyon oranları troglitazon ile plaseboya göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (66). Çalışmamızda roziglitazon alan grupta gebelik tesbit edilmedi. Bu gruptaki hastaların sadece %12,5' i evli ve/veya çocuk sahibi idi ve hiçbirisinin gebelik istemi yoktu.

Pioglitazon ve roziglitazon ile yapılan çalışmalarda en az 3 aylık tedavi ile insülin duyarlılığında artış, insülin konsantrasyonu ve androjenik aktivitede ise azalma tesbit edilmiştir (12, 78, 87, 88). Bu çalışmalarda, dolaşımdaki serbest ve bağlı hallerde bulunan androjen konsantrasyonlarındaki azalma, SHBG düzeylerindeki artış ile birliktedir. Hayvanlarla yapılan çeşitli çalışmalarda, glukoz ve yağ asitlerinin follikülogenez üzerine direkt etkileri gösterilmiştir. Bu çalışmalarda gonadotropin düzeylerinde değişiklik olmaksızın TZD ile spontan ovulasyon sağlanmıştır (89). Diğer bir çalışmada ise pioglitazon ile T ve SHBG düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamasına rağmen hiperinsülinemide düzelme sağlanmıştır (79). Çalışmamızda ise androjen düzeylerinde anlamlı olmayan düşme görülmekle beraber SHBG düzeylerinde anlamlı oranda artış tesbit edilmiştir. Androjen ve gonadotropinlerde anlamlı bir değişiklik olmaksızın hirsutizm ve endotel disfonksiyonunda elde edilen olumlu veriler TZDların direkt dokular üzerine olan etkileri ile açıklanabilir.

TZDlar ile insülin direncinde azalma trigliseridlerin dolaşımdan, karaciğerden, iskelet kasından yağ dokusuna redistribüsyonu ile açıklanabilmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda yağ dokusunun diferansiyasyonunu da stimüle eder. Bu değişiklikler plazma serbest yağ asitleri ve trigliserid konsantrasyonlarının azalmasına neden olur (90). Bir çalışmada PKOS' lu hastalarda serbest yağ asidi ve trigliserid düzeyleri yüksek olduğu ve TZD tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir (99). Hasta grubumuzda trigliserid ve LDL-kolesterolde anlamlı olmayan düşüş, HDL-kolesterolde ise yine anlamlı olmayan artış tesbit edilmiştir.



TZDlar adiponektin ekspresyonunu arttırarak indirekt olarak insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Roziglitazon, bir adiposit transkripsiyon faktörü olan PPAR $\gamma$ ' yı aktive eder. Bu da adipositlerin, adiponektin salgılayan tiplere farklılaşmasını sağlar. Adiponektin, hücelere glukoz transportunu sağlayarak insülin duyarlılığını arttırır. PKOS' lu kadınlarda da yine bu mekanizmayla insülin direncinin düzeldiği bildirilmiştir (91). 30 PKOS' lu hasta ile yapılan bir çalışmada 4 aylık roziglitazon tedavisi ile adiponektin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir(76). Biz de bu çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde roziglitazon ile tedavi edilen grupta adiponektin düzeylerinde anlamlı artış tesbit ettik.

TZDlerin direkt overler üzerine de etkileri vardır. Overlerdeki teka hücrelerinde P450c17 aktivitesini, granüloza hücrelerinde ise 3 $\beta$ HSD ve aromataz aktivitelerini azaltıcı etkileriyle ovaryan steroidogenezi düzenlemektedirler. Preliminer çalışmalarda, pioglitazon ve roziglitazonun insan over hücrelerinde, insülin reseptör ve insülin reseptör substrat-1 düzeylerini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (92). Bu da overler düzeyinde de insülin direncinin kırılmasına neden olarak ilacı etkili hale getirmektedir.

Dunaif ve ark. obez PKOS' lu kadınlarda yaptıkları randomize bir çalışmada 3 aylık troglitazon tedavisini takiben, açlık ve glukoz verildikten 2 saat sonraki insülin düzeylerinde ve glukoz insülin yanıtında azalma tesbit etmişler ve ilacın yüksek dozlarıyla bu cevabın daha iyi olduğunu göstermişlerdir (46). Başka bir çalışmada obez PKOS' lu hastalara roziglitazon verilmesi ile AUC<sub>ins</sub>' de anlamlı azalma saptanmıştır (12). Çalışmamızda ise roziglitazon tedavisi ile AUC<sub>ins</sub>' de anlamlı olmayan bir azalma tesbit ettik.

Daha önceki çalışmalarda 4 mg roziglitazon ile VKİ' de değişiklik olmaksızın insülin direncinde iyileşme gösterilmiş ancak yapılan son çalışmalarda roziglitazon tedavisi ile VKİ' de artış tesbit edilmiştir (11, 93). Hastalarımızda anlamlı VKİ değişikliği gözlenmemesinin sebebi yaş ortalamasının düşük, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarının olmaması ile ilişkili olabilir. 31 hastayla yapılan bir çalışmada roziglitazon tedavisi ile kilo artışı olmaksızın androjen üretiminde azalma ve daha da önemlisi endotel disfonksiyonu üzerine olumlu etkiler gösterilmiştir (77).

Paradisi ve ark.'nın PKOS' lu kadınlarda yaptığı bir çalışmada troglitazon tedavisi ile endotel bağımlı vazodilatasyonda düzelme tesbit edilmiştir (94). Benzer sonuçları

biz de gözlemedik. Hastalarımızın nitrat sonrası vazodilatasyon oranları tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti. Bu iyileşme hem metformin hem de roziglitazon alan grupta gözlemlendi. Ayrıca roziglitazonla tedavi gören grupta bazal lümen çaplarında da anlamlı artış görüldü. Bu bulgular TZD' ların endotel disfonksiyonunu iyileştirmede metformine kıyasla daha iyi olduğunu göstermektedirler. Endotel disfonksiyonundaki bu iyileşme ile beraber bu ilacı kullanan hastaların kardiyovasküler olaylarla (koroner arter hastalığı, hipertansiyon), karşılaşma olasılığının azalacağını düşünmekteyiz.

Metformin ve TZDların karşılaştırıldığı çalışmalarda; etkinliklerinin benzer olduğu ya da TZDların menstruel siklusları düzenleme de daha etkin olduğu gösterilmiştir (11, 79, 95, 100). TZDların insülin sensitivitesi normal olan PKOS' lu kadınlarda da ovulasyon sıklığını arttırdığı, hiperandrojenemiyi düzelttiği gösterilmiştir (95). Ayrıca bu ilaçların tolerabilitesinin daha iyi olduğu da belirtilmiştir. Bizim grubumuzda metformin kullananlarda gastrointestinal şikayetler literatürle uyumlu olarak sık görülürken, roziglitazon alan hastalarda hiçbir yan etki görülmedi ve bu nedenle hastaların ilaca uyumu daha iyi idi. Roziglitazon alan grupta takipten çıkmaların nedeni, daha çok hastaların sosyal nedenlerle ilacı temin edememesinden kaynaklanmaktaydı.

Metformin tedavisi ve kilo kaybına rağmen şikayetlerinde düzelme olmayan hastaların tedavisine pioglitazon eklenmesi ile yan etki görülmeksizin insülin, glukoz, DHEAS seviyelerinde düşme, SHBG ve HDL-kolesterolde artış, menstruel sikluslarda düzelme gözlenmiştir (101). Legro ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise roziglitazonun yükselmiş insülin ve androjen seviyelerini düşürmede daha etkili olduğu, bu ilaçların kombinasyonunun ise tek başlarına olduğundan daha faydalı olduğu gösterilmemiştir (75). Biz de hastalarımızda kombine grupta SHBG' de artış, hirsutizmde düzelme, anlamlı olmamakla birlikte lipid parametrelerinde olumlu yönde değişiklik tesbit ettik. Bu ilaçların kombinasyonu ile herhangi bir yan etki gözlemedik. Ancak bu olumlu değişiklikler metformin veya roziglitazonun tek başına kullanımları ile de ortaya çıktığı için; bu ilaçları PKOS' da tek başlarına kullanmak daha az maliyet ve çoklu ilaç kullanımından kaçınmak adına daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışma; PKOS' lu kadınlarda insülin direncinin, uzun dönemde gelişebilecek; kardiyovasküler hastalıklar, infertilite, hiperlipidemi, DM gibi

problemlerin önüne geçmek için tedavi edilmesi gerekliliğini, bunun içinde bu hastalarda sadece kozmetik problemleri tedavi etmekten çok, insülin direncini hedef alan tedavilere yönelmesi gerektiğini göstermektedir. İnsülin direncini hedef alan tedavilerin başında metformin gelmekte ise de; bu alanda yeni kullanılmaya başlayan roziglitazonların hirsutizm, hiperandrojenemi, ovulasyon üzerine benzer etkilerinin olması, endotel fonksiyonlarını daha iyi düzeltmesi, tolerabilitesinin daha iyi olması nedeniyle metformine iyi bir alternatif olduğu söylenebilir. Farklı yollardan insülin direncine etkili olan bu iki ilaçla kombinasyon tedavisi ise teorik olarak olumlu görülsede çalışmamızda bu ilaçların tek tek kullanımına üstünlüğünü gösteremedik. Ancak yaptığımız bu çalışma roziglitazon ve metforminin tek başlarına ve birlikte kullanıldığı hastalarda endotel disfonksiyonu, inflamasyon parametreleri, hormon değişimleri, insülin direnci üzerine olan etkilerini bir arada değerlendiren ilk çalışmadır.

## SONUÇLAR

1. Her 3 tedavi grubu arasında ortalama yaş, bazal VKİ ve FGS sistemine göre hirsutizm skorları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Tedavi sonrası VKİ'lerinde istatistiki anlamlı olmayan fark gözlemlendi.
2. Hastaların %61,4'ünde (35 hasta) oligomenore tesbit edildi.
3. Her üç tedavi grubunda da hirsutizm skorlarında anlamlı oranda düzelme görüldü.
4. Hastalarda tedavi sonrası HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.
5. Her üç tedavi grubunda da tedavi sonrası FSH, LH, PRL, 17 OH-P ve östradiol değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.
6. Hastalarda tedavi sonrası sT, tT, DHEAS değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark yok iken, metformin grubunda A değerinde anlamlı düşme tesbit edildi.
7. Tedavi sonrası SHBG değerlerinde anlamlı artış tesbit edildi.
8. Hasta gruplarının tedavi öncesi HOMA skoru,  $AUC_{Glu}$ ,  $AUC_{Ins}$  değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti.
9. Metformin grubunda tedavi sonrası  $AUC_{Ins}$ 'de anlamlı düşme tesbit edilirken, HOMA skoru,  $AUC_{Glu}$ 'da anlamlı düşme olmadı.
10. Roziglitazon ve kombine grupta ise HOMA skoru,  $AUC_{Glu}$ ,  $AUC_{Ins}$  değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı.

11. Hasta ve kontrollerin IL-6 değerleri arasında anlamlı fark görülmedi.
12. Kontrollere göre hasta gruplarında TNF- $\alpha$  düzeyleri anlamlı olarak yüksekti.
13. Kontrol grubunda adiponektin düzeyleri hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti.
14. Metformin alan hastalarda tedavi sonrası IL-6, TNF- $\alpha$ , adiponektin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadı.
15. Roziglitazon ve kombine ilaç alanlarda adiponektin düzeylerinde anlamlı artış görülürken, IL-6, TNF- $\alpha$  düzeylerinde değişiklik gözlenmedi.
16. Kontrol grubunda brakiyal arter bazal lümen çapı, hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Hastaların bazal lümen çapları arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).
17. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastaların brakiyal arterlerinde akıma ve nitrata bağlı gevşeme oranları düşüktü ( $p<0,05$ ).
18. Tedavi sonrası hasta gruplarında akıma bağlı gevşeme oranlarında değişiklik gözlenmedi ( $p>0,05$ ).
19. Metformin veya roziglitazon alan hastalarda nitrata bağlı gevşeme oranlarında düzelme tesbit edildi ( $p<0,05$ ). Kombine ilaç alanlarda ise bu düzelme gözlenmedi.
20. Bazal lümen çaplarındaki artış roziglitazon grubunda diğer tedavi gruplarına göre daha fazla idi ( $p<0,05$ ).

## **KAYNAKLAR**

1. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348.
2. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21:347-362.
3. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101:995-1007.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med*. 1995; 333: 853-861.
5. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211-220.
6. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Eng J Med* 2005;353:2578-88.
7. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-1363.
8. Essah PA, Wickham EP, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):205-25.
9. Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1(1):45-53.

10. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1999;51(2):231-6.
11. Yılmaz M, Karakoç A, Toruner FB, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:154-160.
12. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):60-65
13. Orio F.Jr.,Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6- month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6072-6076.
14. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152:389-394.
15. Hotamisligil GS, Shargill NS, Siegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;5091:87-91.
16. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD. (eds), *Williams textbook of endocrinology* (10 th ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp.491-540.
17. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
18. Loriaux DL. The adrenal cortex. In: Goldman L, Bennett JC. (eds), *Cecil textbook of medicine* (22 th ed) Saunders, Philadelphia 2004, pp.1412-1418.
19. New MI. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:1-13.
20. Carmina E. Prevalance of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 421-423

21. Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract In : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), Harrison's principles of internal medicine (16 th ed) McGraw-Hill, New York 2005, pp.2198-2209.
22. Soliman NF, Wardle PG. The investigation and management of the hirsute woman. Rev In Gynaecological and Perinatal Practice 2006; 23: 1-8.
23. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract In: Larsen PR, Kronenberg HM, Foster DW, Wilson JD.(eds), Williams textbook of endocrinology (10 th ed) Saunders, Philadelphia 2003, pp. 591-608.
24. 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.
25. Rittmaster RS. Hirsutism. Review. Lancet. 1997;349(9046):191-5.
26. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. Current Obstet Gynecol 2005;15:174-182.
27. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. (eds), Williams textbook of endocrinology (10 th ed) Saunders, Philadelphia 2003. pp. 587-664.
28. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. New Engl J Med 2003;349:776-788.
29. Ünlühızcı K, Gökçe C, Atmaca H, Bayram F, Keleştimur F. A detailed investigation of etiologies of hirsutism in a Turkish population. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112:504-9.
30. Ünlühızcı K, Karababa Y, Bayram F, Keleştimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2741-2744.
31. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women:experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:453-62.



32. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
33. Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in the pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363-392.
34. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60(1): 1-17. Review.
35. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J*. 2001;94(2):190-6. Review.
36. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1992:377-84.
37. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
38. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1994;84(4):613-21. Review.
39. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med*. 1993;329(27):1988-92.
40. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
41. Nestler JE. Insulin resistance syndrome and polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9 Suppl 2:86-9.
42. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80(2):255-8. Review.

43. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(7):883-96. Review.
44. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992;41(10):1257-66.
45. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2854-64.
46. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3299-306.
47. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2586-93.
48. 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.
49. Yudkin JS, Kumari M, Humphries S, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary artery disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148:209-14.
50. Kroder G, Bossenmaier B, Kelerler M, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signalling. *J Clin Invest* 1996;97:1471-7.
51. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997; 272:971-6.

52. 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.
53. Spranger J, Mohlig M, Wegewitz U, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2004;61(2):738-746.
54. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome. Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol* 2006;155:337-345.
55. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*.1979.237(3):E214-23.
56. 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(7):412-9.
57. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115(4):E500-503
58. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med*. 2005;352:1223-36.
59. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):119-25.
60. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5925-33.
61. Colak R, Kelestimur F, Unluhizarci K, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. A comparison between the effects of low dose (1 microg) and standard dose (250 microg) ACTH stimulation tests on adrenal P450c17alpha enzyme

- activity in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147(4):473-7.
62. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1158-65.
  63. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, et al. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-256.
  64. Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
  65. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, et al. Polycystic Ovary Syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2006; 5(1): 17-34. Review.
  66. 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.
  67. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002;2(1):71-6. Review.
  68. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
  69. 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(2):245-260.
  70. Christopher JG, Speirs A, Gwyn WG, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):742-746.
  71. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-1415.


72. Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(1):63-6.
73. Pasquali R, Gambineri R. Insulin –sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:763-775.
74. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:323-7.
75. 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.e1-402.e11.
76. Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:263-269.
77. 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.
78. Garmes HM, Tambascia MA, Zantut-Witmann DE. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005 ;21:317-323.
79. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-1365.
80. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
81. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:217-21.
82. 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.

83. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 $\alpha$  activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4075-4079.
84. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 327(7421):951-3. Review.
85. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(4): 785-93. Review.
86. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152:749-756.
87. Glinborg D, Hermann AP, Andersen M, et al. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(2):385-397.
88. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, et al. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod*. 2006;21(1):109-120.
89. Downing JA, Scaramuzzi RJ. Nutrients effects on ovulation rate, ovarian function and the secretion of gonadotrophic and metabolic hormones in sheep. *J Reprod Fertil Suppl*.1991;43:209-227.
90. Girard J. Mechanisms of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab*. 2001;27:271-278.
91. Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(2):129-134.
92. Seto- Young D, Avtansky D, Strizhevsky M, et al. Interactions among peroxizome proliferator activated receptor-gamma, insulin signaling pathways, and steroidogenic acute regulatory protein in human ovarian cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2232-9.
93. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:624-629.

94. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):576-580.
95. Baillargeon J-P, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effect of rosiglitazone alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2004;82(4):893-902.
96. 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(2):197-202. Article in press.
97. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004;150:525-532.
98. Orio F.Jr., Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4588-4593.
99. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol* 1994; 41(4): 463-471.
100. Rouzi AA, Ardawi MSM. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85(2):428-435.
101. Glueck JC, Moreira A, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Human Reprod*. 2003;18(8):1618-1625.

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Müge Özsan'a ait "Polikistik over sendromlu hastalarda metformin ve rosiglitazonun tek başlarına ve birlikte kullanımlarının androjenler , insülin direnci, endotel disfonksiyonu üzerine etkileri " adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 14.11.2007  
İmza : 

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Güven.. İmza



Üye : Prof. Dr. Fahri Bayram..... İmza



Üye : Prof. Dr. Abdurrahman Çiftçi..... İmza



Üye : Doç. Dr. Bilent Piser..... İmza

Üye : Doç. Dr. Sebrant Güneş..... İmza

