



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

OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA METFORMİN TEDAVİSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe YILMAZSOY

KAYSERİ – 2006



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

OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA METFORMİN TEDAVİSİNİN METABOLİK
PARAMETRELER VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe YILMAZSOY

Danışman

Prof. Dr. Yılmaz ŞAHİN

KAYSERİ – 2006

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	III
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET VII	
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR	61
TEZ ONAY SAYFASI	

KISALTMALAR

11 DOC	: 11 Deoksikortizol
17OHP	: 17 Hidroksi Progesteron
A	: Androstenedion
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AUC	: Eğrinin altında kalan alan
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
E₂	: Östradiol
FAI	: Serbest androjen indeksi
FFA	: Serbest yağ asidi
FSH	: Folikül Stimule edici Hormon
GH	: Büyüme hormonu
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcısı-4
GnRH	: Gonadotrop Releasing Hormon
HDL kol	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	: Homeostazis Model Assesment
HOMAIR	: Homeostazis Model Assesment insülin direnci
HSD	: Hidroksi steroid dehidrogenaz
İD	: İnsülin direnci
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1
IMK	: İntima-media kalınlığı

IRS-1	: İnsülin reseptör substrat-1
IRS-2	: İnsülin reseptör substrat-2
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL kol	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinize edici Hormon
LHRH	: Luteinizan Hormon Releasing Hormon
NO	: Nitrik oksit
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
P	: Progesteron
PI-3 Kinaz	: Fosfotidil inositol 3 kinaz
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
sT	: Serbest testosteron
tT	: Total testosteron
VKİ	: Vücut kütle indeksi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Polikistik over sendromunun tanı kriterleri	4
Tablo 2.2. PKOS patogeneğinde öne sürülen temel teoriler	11
Tablo 2.3. İnsülin duyarlılığını gösteren testler	14
Tablo 2.4. Metabolik sendrom tanısının kabul edilmiş kriterleri.....	16
Tablo 2.5. PKOS’da tedavi seçenekleri	27
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun bazal demografik ve hormonal verileri	39
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun kardiyovasküler risk faktörlerini içeren parametreler	40
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun insülin direnci parametreleri	41
Tablo 4.4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası demografik ve hormonal verileri.....	42
Tablo 4.5. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası kardiyovasküler risk faktörlerini içeren parametreler	43
Tablo 4.6. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası insülin direnci parametreleri	44
Şekil 2.1. PKOS’daki insülin direnci mekanizmalarının şematik olarak gösterilmesi.....	8
Şekil 2.2. PKOS’da hiperinsülinemi, insülin direnci ve hiperandrojeneminin şematik olarak gösterilmesi.....	9
Şekil 2.3. İnsülin direncinin tip2 diabete ilerlemesiyle endotelial disfonksiyonun ateroskleroza ilerlemesi arasındaki paralelliğin şematik olarak gösterilmesi.....	18

Şekil 2.4. PKOS’da kardiyovasküler hastalık gelişim sürecinin teorik olarak gösterilmesi.....	23
Şekil 2.5. İnsülin direncinden etkilenen organ ve dokuların şematik olarak gösterilmesi.....	26
Şekil 3.1. Karotis arter intima-media ölçümünün ultrasonografik olarak gösterilmesi.....	36

**OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
METFORMİN TEDAVİSİNİN METABOLİK PARAMETRELER VE
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı nonobez polikistik over sendromlu hastalarda metformin tedavisinin metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerinin araştırılmasıdır

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20 nonobez PKOS'lu kadın ile benzer yaş ve vücut kütle indeksine sahip 20 sağlıklı kadın alındı. Bütün hastalara ESRM/ASRM Consensus kriterlerine göre PKOS tanısı konuldu. Bütün hastalar oligo-amenoreik, sağlıklı kontrol grubu ise ömenoreik idi. PKOS grubu ve kontrol grubu menstruel sikluslarının folliküler fazında değerlendirildi. Her iki grupta VKİ, B/K oranı, serum seks steroid, gonadotropin, SHBG, homosistein, lipoprotein-a, IGF-1, ürik asit, kolesterol, HDL, LDL, TG konsantrasyonları, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı, karotis arter intima-media kalınlığı (B-Mod ultrasonografi), 75 gr OGTT süresince glukoz ve insülin düzeyleri, ovaryan volüm, ovulasyon oranları ve menstruel siklus düzeni standart yöntemlerle değerlendirildi. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA indeks kullanıldı. Midluteal serum P düzeyi bakıldı. Midluteal serum P düzeyinin ≥ 5 ng/ml olması ovulasyon olarak kabul edildi. Bazal değerlendirmeden sonra hasta grubuna 2550 mg/gün dozunda metformin başlandı. Tedavi sonunda hastalar bütün parametreler açısından tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bütün parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Nonobez PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubunun VKİ, yaş, lipoprotein-a, AUC glukoz, AUC insülin, HOMA indeks, 24 saatlik kan basıncı takibi, karotid arter intima-media kalınlığı ve kan lipit profilinin (kolesterol, HDL, LDL, TG) bazal değerleri açısından aralarında fark yoktu ($p > 0.05$). PKOS grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LH, A, tT, sT, DHEAS, IGF-1, ürik asit, açlık kan glukoz düzeyleri,

FAI, LH/FSH oranı, bel/kalça oranı anlamlı olarak daha yüksek, SHBG düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Metformin tedavisinden sonra LH, tT düzeyleri ve LH/FSH oranında anlamlı düşme izlendi ($p < 0.05$). Bazal değerlendirme sırasında PKOS grubunda bir hastanın (% 5) ve kontrol grubunda 16 hastanın (% 80) serum progesteron düzeyi ovulatuvar düzeyde idi. Metformin tedavisi sonunda 12 hastanın (%60) menstruel siklusları düzeldi, 8 hastanın (%40) midluteal serum progesteronu ovulatuvar düzeyde idi. Bu oranlar istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik izlenmedi ($p > 0.05$). Metformin hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Sonuç: Nonobez PKOS'lu hastalarda metformin tedavisi metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde etkisizdir ancak menstruel siklusları ve ovulasyon oranlarını düzeltir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, diabet mellitus, metabolik sendrom.

**THE EFFECTS OF METFORMIN THERAPY ON METABOLIC
PARAMETERS
AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN NON OBESE
WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the effects of metformin on metabolic parameters and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and Methods: Twenty nonobese women with polycystic ovary syndrome and twenty BMI and age matched healthy women were involved in the study. All the patients were diagnosed as PCOS according to the ESRM/ASRM consensus criteria. All the patients were oligo-amenorrheic and the control group were eumenorrheic. The PCOS group and the control group were evaluated in the follicular phase of their menstrual cycles. In both groups BMI, waist / hip ratio, serum concentrations of sex steroids, gonadotropins, SHBG, homocysteine, lipoprotein-a, IGF-1, uric acid, cholesterol, LDL, HDL, TG, 24 hour ambulatory blood pressure, carotid intima-media thickness (B-Mod ultrasonography), glucose and insulin levels during a 75 gr OGTT, ovarian volumes, ovulation rates and menstrual cyclicity were evaluated by standart methods. The insulin resistance was also evaluated by HOMA index. Midluteal serum P level was measured. Midluteal serum P level ≥ 5 ng/ml was considered as confirmatory of ovulation. After a baseline work up, PCOS group were given metformin treatment (2550mg/day) for 6 month. At the end of the 6 month follow-up period subjects were re-evaluated for all of the parameters. All of the parameters were compared before and after the metformin therapy.

Results: There were no differences between in the PCOS group and the control group for several basal variables including BMI, age, lipoprotein-a, AUC glucose, AUC insulin, HOMA index, 24-hour ambulatory blood pressure, carotid intima-media wall thickness (IMT), blood lipid profiles (cholesterol, HDL, LDL, TG) ($p > 0.05$). PCOS group were demonstrated higher levels of LH, A, DHEAS, free testosterone, tT, IGF-I,

homocysteine, uric acid, fasting blood glucose, FAI, LH/FSH, waist/hip ratio and lower level SHBG compared with the control group ($p < 0.05$). LH, tT levels and LH/FSH ratio significantly decreased after metformin therapy ($p < 0.05$). During basal evaluation one patient in PCOS group (% 5) and sixteen persons in control group (% 80) had midluteal serum P values in the ovulatory range. Twelve patients (%60) achieved regular menstrual cycles and eight patients (%40) had midluteal serum P values in the ovulatory range at the end of the metformin therapy. These ratios were found statistically significant ($p < 0.05$). There was no change in the other parameters. Metformin therapy is well tolerated by patients.

Conclusion: Metformin therapy is not effective on the metabolic parameters and cardiovascular risk factors but may improve menstrual cyclicality and ovulation rates in non-obese women with polycystic ovary syndrome.

Key words: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, cardiovascular disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu, reproduktif dönemde en sık görülen endokrin bozukluktur. Patofizyolojisi multifaktöryel ve poligenik gibi görünmektedir. Tanı kriterleri son olarak 2003'te Rotterdamda 'Concensus Conference on PCOS'(ESHRE-ASRM) toplantısında Polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volumünün 10 cm³'ün üzerinde olması), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo-ve/veya anovulasyon parametrelerinden herhangi ikisinin varlığı şeklinde revize edilmiştir (1-3).

PKOS patogenezi için birçok teori öne sürülmüştür. Günümüzde en çok üzerinde durulan teori, insülin sekresyonu ve aksiyonundaki defekt sonucu gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin invitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1-4,10,15-17,32).

PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak Bel/Kalça oranının arttığı android obezitedir (17,32). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır ve bu grupta hastalığın patogenezi ve İD'nin mekanizması obezlerden farklıdır. İD hem zayıf hem obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte obezite İD için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'i nonobez veya zayıf PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve İD vardır. Obez PKOS'lularda İD'nin şiddeti obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Etkilenmiş zayıf PKOS'lularda ise intrensek ve hala tam olarak anlaşılammış bir İD formu vardır (33,39-44). Ayrıca, obez PKOS'lularda insülin duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde disregülasyon daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (43).

PKOS, menstruel anormallikler, anovulasyon, infertilite, abortus, gestasyonel diabet ve preeklampsi gibi reproduktif bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (5-8,10,15,17, 42,43,66-70,74).

PKOS'da etyolojinin hala net olmaması ve klinik görünümünün çok çeşitli olması, semptomlara yönelik tedaviyi gündeme getirmiştir. Tedavide amaç, endometriumun karşılanmamış östrojenin mitojenik etkilerinden korunması, menstruel siklus, ovulasyon oranları ve fertilitenin düzeltilmesi, hirsutizm, akne, sebore gibi kozmik problemlerin düzeltilmesi ve hastalığın uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarından koruma sağlanmasıdır. Son yapılan çalışmalarda, PKOS'un uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler sonuçlarından korunmak için gerekli optimal tedavinin hem hiperandrojenemiye hemde insülin duyarlılığı ve dislipidemiye düzeltmeye yönelik olmasının gerekliliği üzerinde durulmaktadır. PKOS'da insülin direncinin rolünün fark edilmesiyle insülin sensitize edici ilaçların önemi ve kullanımı giderek artmıştır. En sık tercih edilen insülin sensitize edici ajanlar metformin ve thiazolidinedionlardır (rosiglitazon, troglitazon ve pioglitazon) .

Bu çalışmada nonobez PKOS'lu hastalarda metformin tedavisinin metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu, genellikle adölesan dönemde ortaya çıkan, menstruel düzensizlik ve hirsutizmle karakterize bir tablodur. Hafiften şiddetliye kadar değişebilen, reproduktif, endokrin ve metabolik bozukluklarla seyreden, heterojen bulgu ve semptomların birlikteliğidir. Patofizyolojisi multifaktöryel ve poligenik gibi görünmektedir. Etyolojisi bilinmemekle birlikte pubertede belirginleşen, hatta fetal gelişim sürecine dayandığı düşünülen, ovaryan androjen üretiminde bozuklukla seyreder (1). Stein ve Leventhal 1935de sendromun orijinal tanımını multiple subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler ve beraberinde amenore ve hirsutizm bulunması şeklinde yapmışlardır (2). Bugün ise PKOS, etyolojisi bilinmeyen, heterojen etyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstruel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden [akne, erkek tipi saç dökülmesi veya biyokimyasal olarak artmış serum androjen konsantrasyonu], ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, ve androjen üreten tümörler gibi diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Son olarak 2003'te Rotterdamda 'Concensus Conference on PCOS'(ESHRE-ASRM) toplantısında Polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volumünün 10 cm³'ün üzerinde olması), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve oligo-ve/veya anovulasyon parametrelerinden herhangi ikisinin varlığı şeklinde tanı kriterleri revize edilmiştir (3).

Tablo 2.1. PKOS'un tanı kriterleri (3)

1990 kriterleri (1 ve 2 beraber)
1. Kronik anovulasyon ve 2. Klinik ve / veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması (Diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra)
Revize edilmiş 2003 kriterleri (3 ünden ikisi)
1. Oligo veya anovulasyon 2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 3. Polikistik overler : Diğer etyojilerin ekarte edilmesi (Konjenital Adrenal Hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing Sendromu)

Yıllar içinde birçok araştırmacının serisinde sendromun kendi komponentlerine ilaveten metabolik, nöroendokrin, ve adrenal anormalliklerin de eşlik ettiği gösterilmiş ancak hala PKOS'da altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılammıştır (4-11).

PKOS tanısı için ultrasonografik olarak PKO morfolojisinin gösterilmesi şart değildir. Çünkü PKOS'lu olup ta overleri ultrasonografik olarak normal olan kadınlar bulunduğu gibi, sağlıklı kadınların %23'ünde de PKO morfolojisi izlenebilmektedir. PKO morfolojisi, bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olmasıdır (12-14,16,17).

PKOS'lu kadınların çoğu GnRH agonistlerine aşırı 17OHP cevabı verirken daha az oranda androstenedion cevabı verirler. Bu durum PKOS'un fonksiyonel bir hiperandrojenizm olduğunu gösterir (15).

PKOS patogenezini açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. Bunlardan başlıcaları (16);

1. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt,
2. Ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi,
3. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk,

4. Genetik geçiş,
5. İnsülin sekresyonu ve aksiyonundaki bir defekt sonucu gelişen insülin direnci ve kompenzatuvar hiperinsülinemi.

1. Primer Nöroendokrin Defekt: LH teka hücrelerinden androjen sentezini, FSH ise granülosa hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler. PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir. PKOS'lular da östradiol ve progesteronun (-) feedback etkisine sekonder olarak GnRH puls jeneratörünün duyarlılığının azalması GnRH salınım frekansını artırır. Artmış GnRH puls frekansı selektif olarak LH salınımını artırır ve artmış LH seviyesi tekal androjen sentezini uyarır. Bu androjenler granüloza hücrelerinde, düşük siklik salınımının sonucu olarak folliküler gelişim duraksadığı için, östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilir (16-18).

2. Ovaryan Androjen Sentez Defekti: PKOS'lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonuna temel katkının çoğunlukla overlerden geldiğine dair kanıtlar vardır. PKOS' lu olgularda sitokrom P450c17 ve 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (3β HSD) enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz (17β HSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (18). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17α hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (1,33,34). Yine yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda GnRH agonisti testine (buserelin) 17 OHP cevabı artmıştır (15). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi, sitokrom P450c17 α 'nın anormal regülasyonuna bağlanmıştır. 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 (19-22). Sonuç olarak PKOS'da görülen hiperandrojenizm büyük olasılıkla ovaryan kaynaklıdır.

3. Artmış Periferik Kortizol Metabolizması: Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25'inde bulunur. Kortizol metabolizması için yan yollar; kortizolün 5α Redüktaz ve 5β Redüktaz enzimleri tarafından karaciğerde inaktivasyonu ve karaciğer ve yağ dokusunda 11β hidroksidehidrogenaz ile kortizona dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5α Redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu

veya bozulmuş 11 β hidroksidehidrogenaz aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompenzatuvar olarak ACTH sekresyonunu artırır bu hipotezi destekleyen ise PKOS'lu kadınlarda kortizolün idrar metabolitlerinin artmasıdır (16,18,28).

4. Genetik: PKOS'un popülasyondaki prevalans farklılığı etnik orijin, ırk ve fenotip üzerinde etkili diğer çevresel faktörler tarafından etkilenmektedir. PKOS'un genetik yönü hala tartışmalıdır (23).

5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (11,18). İlk olarak 1921'de Achard ve Thiers hiperandrojenemi ve insülin metabolizması arasındaki patofizyolojik ilişkiyi 'sakallı kadınların diabeti' olarak tanımladılar (22). Daha sonra 1976'da Kahn ve arkadaşlarının şiddetli İD olan genç kızlarda virilizasyon olduğunu belirlemesi hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına yol açtı (23). İD ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1980'de Burghen ve arkadaşları, obez PKOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımladılar (24). Önceleri hiperandrojenizmin İD'ne yol açtığı düşünülüyordu. Gerçekten de enerji verici olarak kronik androjen kullanımında veya kadından erkeğe transseksüellerde insülin duyarlılığının azaldığı gösterildi. Ancak, ooferektomi, GnRH agonisti veya antiandrojen ajan kullanımı insülin duyarlılığında değişikliğe yol açmadı. Ayrıca androjenlere bağlı oluşan İD'nin derecesi, insülin rezistans sendromlu veya akantozis nigrikanslı kadınlarda görülen hiperandrojenemiye bağlı İD'den daha hafif seyirli gibi görünmektedir (18,19,25-27).

Yeterli pankreas rezervi olduğunda plazma glukoz seviyesinin korunabilmesi için daha yüksek konsantrasyonda insüline ihtiyaç vardır. Dolayısıyla kronik doku direncine kompenzatuvar cevap olarak hiperinsülinemi gelişir. İnsülin direncini açıklamak için, periferik hedef doku direnci, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreatik duyarlılık gibi mekanizmalar öne sürülmüştür. Öglisemik klemp tekniğiyle yapılan çalışmalar hiperinsülinemili hiperandrojenemik kadınların periferik insülin direncine ve azalmış hepatik insülin ekstraksiyonundan dolayı, azalmış insülin klirens oranına sahip olduklarını göstermiştir (28). Birçok araştırmacı PKOS'lu hastalarda İD'nin mekanizması üzerine odaklanmıştır. Bu alandaki araştırmaları anlamak için normal

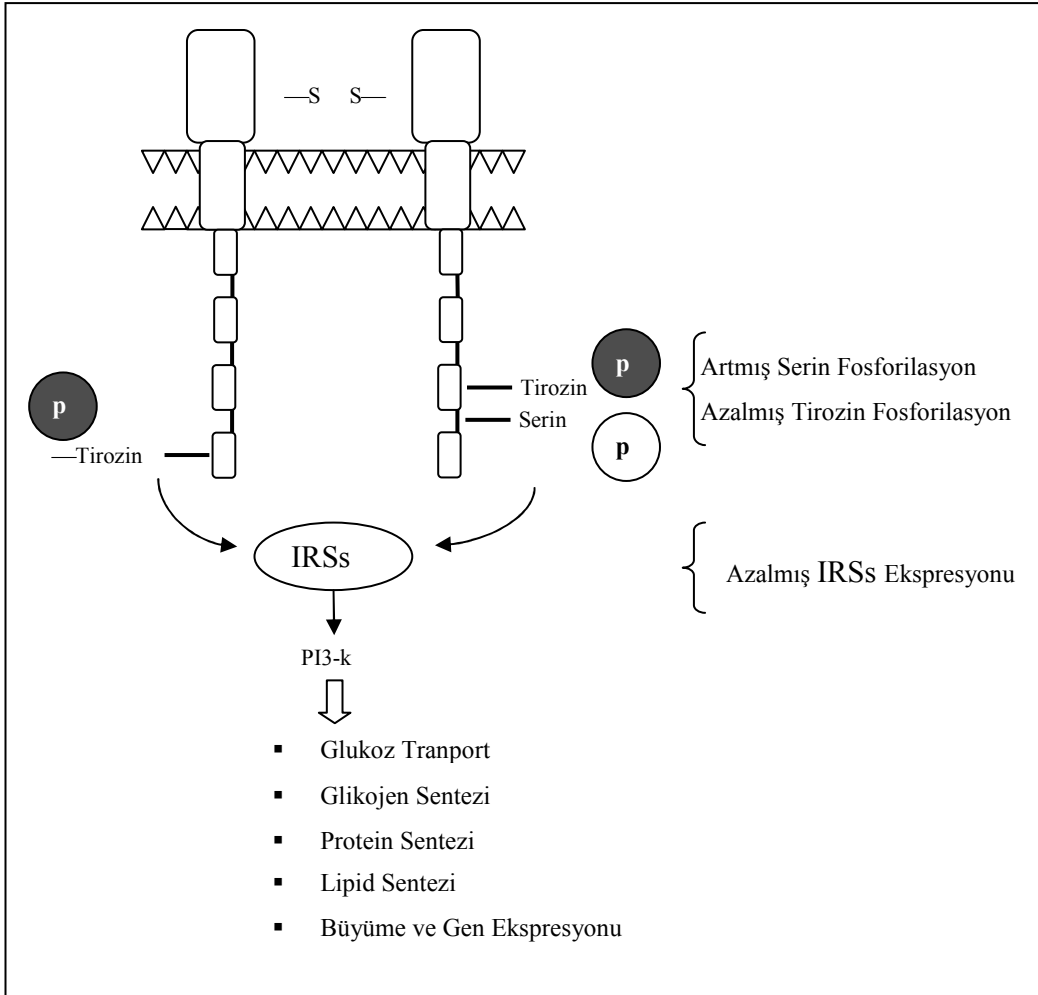
insülin sinyalinin nasıl olduğunu anlamak gerekir. İnsülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonunu aktive eder, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive olur. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine taşınır (31-33).

PKOS'da İD'nin moleküler mekanizması yeterince açık olmamakla birlikte, insülin reseptörlerinin β subunitinde insülin bağımsız serin fosforilasyonunun fazla olması bazı PKOS'lularda rapor edilmiş olup, İD'de yeni bir mekanizma olarak öne sürülmüştür. İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan özellikle kas, yağ dokusu, karaciğer gibi organlarda glukoz alımını uyararak, yağ dokusunda da lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülin sinyal kaskadının başlangıcında insülin, insüline duyarlı dokuların plazma membranındaki kendi reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörleri heterotetramerik glikoproteinlerdir. İki büyük α subüniti ekstraselüler olup insülini bağlar. İki küçük β subüniti ise temel olarak stoplazmikdir, tirozin kinaz içerir ve insülin reseptörünün asıl sinyal komponentidir (18). İnsülinin α subunitine bağlanmasıyla tirozin kinaz aktive olur. İnsülin reseptör substrat protein ailelerinden iki tanesi (IRS-1 ve IRS-2) intraselüler protein fosforilasyon kaskadını başlatır, daha sonra fosfatidil inositol 3 kinaz (PI-3 kinaz) glukozun glukoz transporter-4 (GLUT-4) aracılığıyla taşınmasını artırır (30).

PKOS'lu hastalarda tip 2 DM'li hastalarda görülen farklı olarak insülin reseptör aksiyonundaki defekt bağlanma sonrası seviyede gibi görünmektedir ve postreseptör insülin sinyalinde ve glukoz taşınmasında tek bir defekt içerir (29,31,32,34-37). PKOS'da insülin direncinin orijini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür; GLUT4 glukoz taşıyıcısının düşük içeriği, insülin reseptörünün serin rezidülerinin aşırı fosforilasyonu (bu durumda sinyal iletimi azalır) veya hücrel adenozinin azalması (18,29).

PKOS'lu kadınlarda adipositlerin insülin uyarısına cevabında da, insülinin reseptörüne normal bağlanması söz konusudur. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu, glukozun hücre içine taşınması gibi daha sonraki olayların azalması defektin postreseptör düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu veriler, bazı PKOS'lu kadınların onları diğer insüline dirençli durumlardan ayıran altta yatan tek bir patofizyolojik nedenle, tek bir insüline direnç mekanizmasına sahip olabileceklerini göstermiştir (31-35, 39,40).

PKOS'lularda periferel İD reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir defekte bağlıdır. Reseptör kinaz aktivitesindeki defekt insülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunun azalması serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır. Bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki P450c17 α enzim sisteminde serin fosforilasyonunu artırarak hiperandrojenizme yol açar. Serin fosforilasyonu, insülin reseptöründe tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederken, tirozin fosforilasyonu tirozin kinaz aktivasyonunu artırır ve PKOS'lu hastaların en az %50'sinde aşırı serin fosforilasyonu ve normal sinyal iletiminde inhibisyon görülür. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenalde Sit P450c17 α aktivitesini artırarak androjen sentezini uyarır ki bu bazı PKOS'lu hastalarda İD ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (34,36,37).



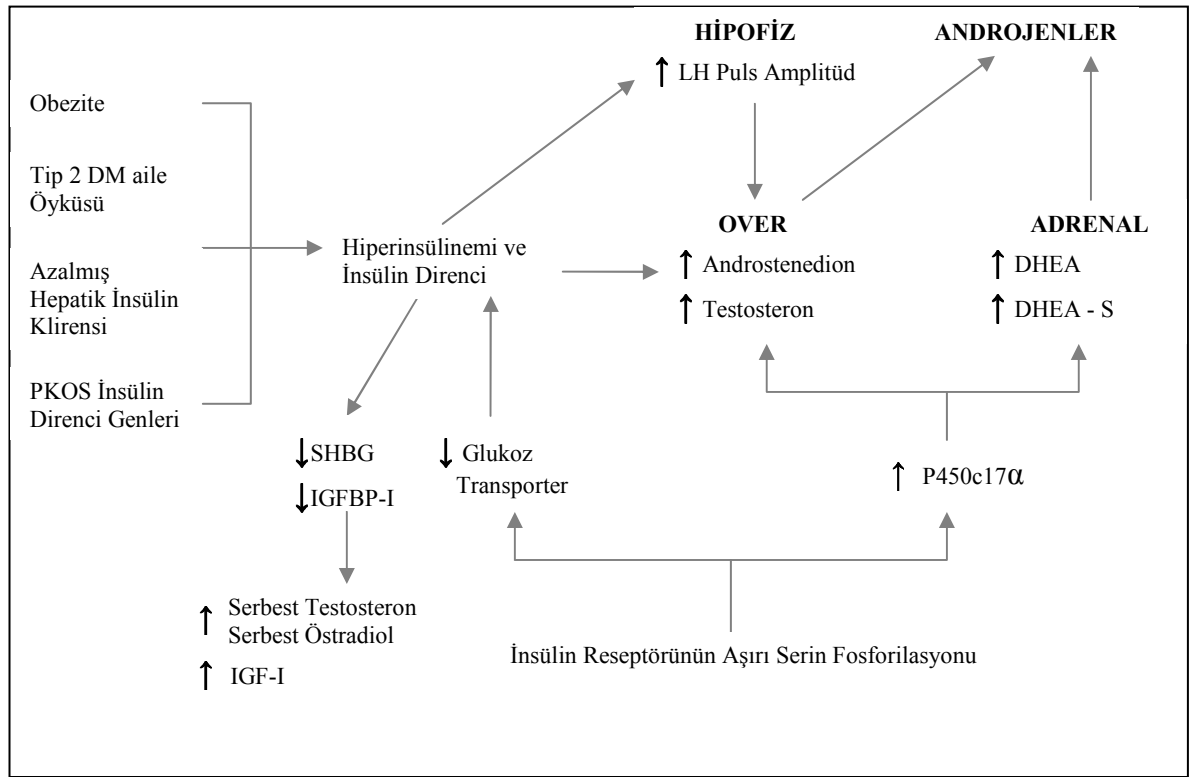
Şekil 2.1. Polikistik Over Sendromundaki İnsülin Direncinin hücresel mekanizmaları. (54)

IRSs : İnsülin Reseptör Substrat.

PI3-kinaz : Phosphatidyl inositol 3 kinase.

P : Fosforilasyon

İD, ovaryan ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimi olan sitokrom P450c17 α 'nın aşırı aktivitesiyle ilişkili olabilir. Sit P450c17 α 'nın 17-20 Liyaz ve 17 α Hidroksilaz aktiviteleri de olduğu ve ovaryan androjen sentezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Ovaryan teka hücrelerinde 17 α Hidroksilaz progesteronu 17OHP'na dönüştürür, bu da 17-20 Liyaz ile androstenediona dönüşür. Androstenedion 17 β Redüktaz ile testosterona dönüşür. İnsülin kendi reseptörlerine bağlanarak ovaryan ve adrenal androjen sentezini uyardığı gibi teka hücrelerinde LH'ya bağımlı androjen üretimini de uyararak hiperandrojenemiye yol açar. Hiperinsülinemideki düzelme dolaşımdaki androjenlerin dramatik olarak normal düzeylerine inmesine yol açar (36,52-55). Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerinde up-regülasyon yapar ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini suprese ederek buna sekonder olarak IGF-1'in biyoyararlılığını artırır (18,45,46,47). İlaveten insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırmak suretiyle hiperandrojenemiye artırabilirler (47,48).



Şekil 2.2. Polikistik Over Sendromunda Hiperinsülinemi, İnsülin Direnci ve hiperandrojeneminin gösterilmesi (16).

İNSÜLİNİN ETKİLERİ

1. Direkt olarak ovaryan steroidogenezi uyarır
2. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjizma gösterir
3. LH sentez ve pulsatilitesini artırır
4. ACTH'ya adrenal duyarlılığı artırır
5. LH'ya teka hücre duyarlılığını artırır
6. Adrenal ve ovaryan 17 α hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini artırır
7. IGFBP-1 düzeyini azaltır
8. Ovaryan IGF-1 reseptörlerinde up-regülasyon yapar
9. Hepatik SHBG sentezini inhibe eder
10. Ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki gösterir (11,16-18,21,29-31,33).

Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunduğu ve insülinin invitro ovarian androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1,3,4,10,16,17,30,39,40).

PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak Bel/Kalça oranının arttığı android obezitedir (16-18,30). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır ve bu grupta hastalığın patogenezi ve İD'nin mekanizması obezlerden farklıdır. İD hem zayıf hem de obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte obezite İD için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'i non obez veya zayıf PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve İD vardır. Obez PKOS'lularda İD'nin şiddeti obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Etkilenmiş zayıf PKOS'lularda ise intrensek ve hala tam olarak anlaşılammış bir İD formu vardır (39-44,46). Ayrıca, obez PKOS'lularda insülin duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde disregülasyon daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (37,41,42).

Tablo 2.2. PKOS patogenezinde öne sürülen temel teoriler (18)

Teori	Primer Defekt	Anormalliklerin Orijini	Mekanizma
LH Hipotezi	<ul style="list-style-type: none">• Artmış LH Puls Amplitüd ve Frekansı• Artmış LH/FSH	<ul style="list-style-type: none">• GnRH pulsatilitisinde primer anormallik?• GnRH reseptörlerinin GnRH'ya endojen opioitlerce sensitizasyonu• LH salınımının azalmış dopaminerjik inhibisyonu	<ul style="list-style-type: none">• Hiperandrojenizme yol açan artmış LH sekresyonu
Periferal (ovaryan veya adrenal hipotez)	<ul style="list-style-type: none">• Aşırı androjen üretimine yol açan intrinsek ovaryan veya adrenal defekt• İnhibin-B eksikliği	<ul style="list-style-type: none">• Ovaryan teka hücre hipertrofisi• Granüloza hücrelerinde steroidejenik ve mitojenik anormallikler	<ul style="list-style-type: none">• Over ve adrenalde P450c17α disregülasyonu;ovaryan seviyede FSH etkisini bloke eden otokrin ve parakrin lokal defektler
İnsülin-IGF hipotezi	<ul style="list-style-type: none">• İnsülin direnci ve hiperinsülinemi• Artmış serbest IGF-1 ve IGF-2	<ul style="list-style-type: none">• İnsülin sinyalinde postreseptör defekt• Serbest IGF'lerin lokal ve sistemik fazlalığı	<ul style="list-style-type: none">• SHBG sekresyonunu inhibe eden ve serbest androjenleri artıran hiperinsülinemi• Ovaryan steroidegenezin hiperinsülinemi tarafından direkt uyarılması• İnsülinin LH ile sinerjizminin teka hücrelerini uarması• Teka hücrelerinde LH aracılı androjen sentez stimülasyonu• IGFBP-1 sentezinin supresyonu

İnsülin Growth Faktör-sistemi (IGF) insulinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur. İnvitro çalışmalar, proinsulinin 70 aminoasitli polipeptit homologu olan IGF-1'in insan ve hayvan hücrelerinde ovaryan fonksiyonları etkilediğini göstermiştir (16,18). IGF-2, 67 aminoasitten oluşan bir polipeptittir, %70 oranında IGF-1 homologu iken, %50 oranında proinsülin homologudur ve insan overindeki temel IGF peptididir, etkileri IGF-1 ile benzerdir. Her iki IGF de etkilerini tip1 IGF reseptörleri aracılığıyla gösterir (18,45,46).

Hiperinsülinemi, ovaryan tip1 IGF reseptörlerinde up-regülasyon yaparak overdeki IGF aksiyonunu artırır. IGF'lerin aktiviteleri düşük moleküler ağırlıklı IGFBP'ler tarafından

düzenlenir. İnsülin IGFBP-1 sentezini inhibe eder. Dolayısıyla hiperinsülinemi ovaryan IGFBP-1 sentezini inhibe etmek yoluyla hiperandrojenizme yol açabilir. Çünkü IGFBP-1'in düşük intrafolliküler seviyesi, intraovaryan serbest IGF konsantrasyonunun artmasına yol açar. Dolaşımdaki IGFBP-1 karaciğerden insülinin inhibitör kontrolü altında sentezlendiği için, PKOS'lularda IGFBP-1 seviyeleriyle insülin arasında negatif korelasyon vardır. Dolayısıyla hiperinsülinemi varlığında hem dolaşımdaki hem de intraovaryan IGF biyoyararlılığı artar ve bu da steroidogenezi uyarır (18,46,47).

PKOS'lu hastalarda vücut ağırlığı Growth hormon (GH)/IGF-1 sistemini etkiler. İD olan ancak obez bireylerdeki kadar belli olmayan nonobez PKOS'lu hastalarda IGF biyoyararlılığının artmış olması sadece insülin uyarılı IGFBP-1'in supresyonuna bağlı olmayıp, aynı zamanda hepatik IGF-1'in GH uyarılı üretiminin fazlalığına da bağlıdır (18).

Yaklaşık 60 yıldır klinisyenler ve araştırmacılar insüline karşı doku direncinin bazı kronik hastalık durumlarında önemli rol oynadığını savunmaktadırlar (11). İskelet kaslarının insülin aracılı glukoz alımına direnç göstermesiyle klinik olarak İD oluşur. İnsülin uyarılı glukoz alımının periferik dokularda temel bölgesi iskelet kasları olmakla birlikte, yağ dokusu, karaciğer ve endotel hücrelerde de İD gelişebilir (72,74,79,80). İD'nin tanısı kolay değildir. 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.

İnsülin duyarlılığının in-vivo değerlendirilmesinde altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir ancak zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ve klinik uygulama zorluğu nedeniyle genellikle başka yöntemler tercih edilir. Pratikte en sık kullanılanlar, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı, OGTT ve HOMA'dır (49-51).

a) Bazal İnsülin 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 İU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 İU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir (49,52).

b) Açlık Glukoz/ İnsülin Oranı (FGIR): Pratikte sıkça kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılıklar arzeder. Oranın düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir. Ancak bu yöntemin, insülin duyarlılığının altta yatan fizyolojisini yansıtmada yetersiz kaldığı yönünde eleştiriler vardır. Açlık glukozu / açlık insülin oranının 4.5'tan küçük olması insülin direncini göstermektedir. Ancak, bu oranın doğruluğu non obez hastalarda doğrulanmamıştır (49,52).

c) Hiperglisemik Glukoz Klemp Tekniği: Metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz / insülin) (49,51,52).

d) Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniği: İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır (38,49,52,53). İD değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir. Bu oldukça pahalı, zaman alan, hastalarca kolay kabul görmeyen, karmaşık, birtakım ekipman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp bu nedenlerden dolayı insülin direnci ve ilgili bozuklukları araştıran çok sayıda vakayı içeren çalışmalar için uygun bir test değildir.

e) İntravenöz İnsülin Tolerans Testi: Pahalı olmayan hızlı, uygulaması kolay, nisbeten güvenli bir yöntemdir. Sonuç değer ne kadar çok yüksek olursa insülin direncinin o kadar az olduğu düşünülür (49,52).

f) Oral Glukoz Tolerans Testi ve Homeostasis Model Assesment: OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek üzere geliştirilmiş yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıtmadan dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıklıkla kullanılır (49,52,53).

Tablo 2.3. İnsülin duyarlılığını gösteren testler (52)

Test	Ölçüm	Normal Değer
Hiperinsülinemik klemp	Mean glukoz kullanımı / mean plazma insülin konsantrasyonu	$>1.12 \times 10^{-4}$
HOMAIR	Açlık insülini ($\mu\text{U/mL}$) x açlık glukozu (mmol/L)	< 2.77
Glukoz/ insülin oranı	Açlık glukozu (mg/dL) / açlık insülini($\mu\text{U/mL}$)	>4.5
QUICKI (Quantitatif insülin sensitivity check index)	$1/[\log \text{ açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ açlık glukozu } (\text{mg/dL})]$	>0.357
Açlık insülini		Ölçüme bağlı

*Normal değerler kullanılan insülin ölçüm yöntemine göre değişebilir.

HOMA; beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir. HOMA diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. OGTT’de HOMA hesaplaması yapılarak İD ölçümünün daha kolay ve risksiz halledilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu açlık glukozu ve insülin konsantrasyonunun aritmetik örneklemeinden insülin duyarlılığının belirlenmesinde kullanılan bir metoddur (49-51). Bu metoda göre yüksek HOMA puanları düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. HOMA skorunun yapılan çalışmalara göre, bazı yayınlarda 2.5, bazı vakalarda ise 3.5’tan büyük olması insülin direnci varlığı ile ilişkilendirilmiştir (49-53). Normal kişilerde bu oran 2’nin altındadır. HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal glukoz toleransına sahip gibi görünseler de, hayatlarının ileri dönemlerinde diabet gelişimi için risk taşıdıklarını gösterebilir, aynı zamanda PKOS gibi klinik durumlarda da İD hakkında bilgi verir. Klinikte insülin sekresyonunu azaltan ilaçlar (diazoksit gibi) veya insülin duyarlılığını artıran ilaçlarla (metformin, thiazolidinedionlar, D-Chiro inositol) serum insülin düzeyinde azalma, PKOS’da ovarian androjen sekresyonunda azalma gösterilmiştir (54-62). İnsülin duyarlılaştırıcı

ajanlar; dolaşımdaki insülin konsantrasyonunu azaltmakla birlikte, androjenlerde azalma, SHBG'de artış, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1)'de azalma ve LH düzeyinde azalma gibi metabolik ve endokrin anormalliklerde de düzelme sağlar. Ayrıca menstrual anormallikleri ve anovulatuvar PKOS' lu kadınların üreme sonuçlarını düzeltir (130-132,142,144).

PKOS VE METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom ilk olarak 1980'li yılların sonuna doğru Reaven tarafından sendrom x adıyla, HT, obezite ve dislipidemi gibi sıklıkla insülin direnciyle ilişkili olan kardiyovasküler risk faktörlerinin bir arada bulunduğu klinik tablo olarak tanımlanmıştır (11). Sendrom daha sonra Reaven's sendromu, kardiyovasküler metabolik sendrom, ölümcül dörtlü, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom ve metabolik sendrom gibi farklı isimlerle anıldı. 1999 yılında WHO metabolik sendrom tanı kriterlerini revize etti. Metabolik sendromun hiperürisemi, artmış plazma plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesi gibi komponentleri de bulunmakla beraber bunlar tanı kriterleri arasında yer almaz (65,66). İD, obezite, hipertansiyon ve dislipidemiden oluşan kompleks metabolik sendrom veya insülin rezistans sendromu olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromlu hastalarda hiperkoagülabilite, endotel fonksiyon bozukluğu, enflamasyon ve koroner arter hastalığı normal populasyona göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görülür. Metabolik sendromda görülen bu metabolik bozukluklardan insülin direnci sorumlu tutulmaktadır. Metabolik sendromlu hastalarda insülin aracılı vazodilatasyonun bozulduğu bilinmektedir. Vazodilatasyon bozukluğunun endotel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, endotel fonksiyon bozukluğu sonucunda plak oluşumunun arttığı, yağ dokusunda lipolizin artması sonucunda serbest yağ asitlerinin arttığı ve bunun da endotel fonksiyon bozukluğunu daha da artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca böbreklerde sodyum tutulumunun arttığı, sempatik sinir sisteminin aktive olduğu ve bunlara bağlı olarak hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir. Birçok sistemi etkilemesi ve kardiyovasküler risk faktörlerini artırması metabolik sendromu bir halk sağlığı problemi haline getirmiştir. Metabolik sendrom yetişkin yaş grubunda yaklaşık %22 oranında görülür ve yaşla birlikte görülme insidansı artar (66,67,117).

İlginç olarak sendromun İD, obezite ve dislipidemi gibi birçok özelliği PKOS'da da bulunmaktadır. Bu nedenle PKOS'un metabolik sendromun erken bir klinik tezahürü olabileceği gündeme gelmiştir (66,67).

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom tanısı koyabilmek için şu beş özellikten üçünün birlikteliği gerekir (66).

1. Abdominal obezite, Bel/Kalça oranı >0.85 , Bel çevresi $>88\text{cm}$ ($>35\text{inch}$)
2. Trigliserit $\geq 150\text{ mg/dl}$
3. HDL-c $\leq 50\text{ mg/dl}$
4. Kan basıncı $\geq 130/85\text{ mm/Hg}$
5. Açlık ve 2. saat OGTT glukoz değerleri $110-120\text{mg/dl}$ ve/veya $140-199\text{mg/dl}$

Tablo 2.4. Metabolik sendrom tanısının kabul edilmiş kriterleri (66).

	WHO ^a	NCEP ATP III ^b
Hipertansiyon	Mevcut Antihipertansif tedavi ve/veya KB $>140/90\text{ mmHg}$	Mevcut Antihipertansif tedavi veya KB $>130/85\text{ mmHg}$
Dislipidemi	Plazma Trigliserit seviyesi $>1.7\text{ mmol/L}$ (150 mg/dl) ve/veya HDL c $<1\text{ mmol/L}$ (40 mg/dl)	Plazma Trigliserit seviyesi $>150\text{ mg/dl}$ ve/veya HDL c $<40\text{ mg/dl}$
Obezite	VKİ $>30\text{ kg/m}^2$ ve/veya Bel/Kalça Oranı >0.85	Bel çevresi $>88\text{cm}$ (35 inch)
Glukoz	Tip 2 DM veya Bozulmuş Glukoz Toleransı	Açlık kan glukoz düzeyi $>110\text{mg/dl}$
Diğer	Mikroalbuminüri	
Tanı için Gerekenler	Konfirme edilmiş tip 2 diyabet veya BGT ve yukarıdaki kriterlerden herhangi ikisi. Glukoz toleransı normalse, yukarıdaki kriterlerden üçünün birlikteliği	Yukarıdaki bozukluklardan herhangi 3 tanesinin birlikteliği

WHO^a: Dünya Sağlık Örgütü

NCEP ATP III^b: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

KB: Kan basıncı

VKİ: Vücut kütle indeksi

HDL-c: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

PKOS'un UZUN DÖNEM SONUÇLARI

1. Obezite (abdominal obezite) (16,17,40)
2. Diabetes mellitus (6,9,10,64,119,120,121)
3. Hipertansiyon (64,102,107)
4. Endometrium karsinomu (karşılanmamış östrojene bağlı) (83,84)
5. Koroner arter hastalığı ve lipit profilinde anormallikler (64,85-95)
6. Endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı komplikasyonlar (68,69,71).

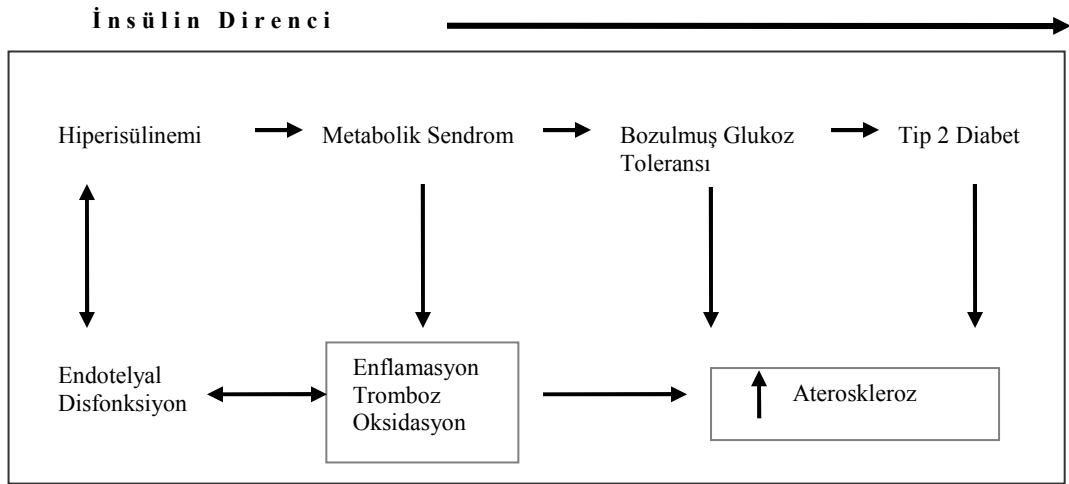
PKOS tedavisinde çeşitli amaçlar vardır; hiperandrojenizmi suprese ederek hirsutizm ve/veya akneyi düzeltmek, normal ovulasyonu sağlamak, endometriumu karşılanmamış östrojenin etkisinden korumak ve kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabet gibi uzun dönem risk faktörlerine yönelik olarak hiperinsülinemi ve İD'ni tedavi etmek (64,66).

İNSÜLİN DİRENCİ VE ENDOTEL

İnsülinin normal vasküler fonksiyon üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (68). Sağlıklı kişilerde insülin sadece kan akımını artırmakla kalmaz aynı zamanda vazodilatatör bir hormon olarak iskelet kaslarında kan hacmini de artırır. Hipertansif, diabetik ve obez bireylerde insülin aracılı iskelet kas vazodilatasyonu yetersizdir. Bu durum vasküler insülin direncinin, vasküler patofizyolojinin en önemli mediatörü olduğunu göstermektedir (69,70).

İnsüline dirençli durumlar olan obezite, tip 2 diabet ve PKOS'da iskelet kasları ve yağ hücrelerine insülinin glukoz alımını stimüle etme ve yağ dokusunda lipolizi inhibe etme yeteneği azalmıştır (80). Endotel fonksiyonunun ana belirleyicilerinden biri insülin direncidir. Endotelyal fonksiyon bozukluğu aterosklerotik oluşumun erken dönem bulgusudur. Endotelyal fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci hipertansif hastalarda karotis arter intima-media kalınlığı ile ilişkilidir (71,72). Ayrıca hem İD hem de endotelyal fonksiyon bozukluğu aterosklerozun erken fonksiyonel ve yapısal değişikliğini ifade eden İMK ile de yakından ilişkilidir (71,72,111,112). Hiperinsülinemi, norepinefrin salınımını artırarak intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunu artırır ve dolaşan Endotelin-1 seviyesini artırarak sempatik aktivite artışına yol açar (73). Ayrıca direkt olarak veya IGF-1 aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofi ve hiperplazisini uyarır ve ateroskleroza yol açar. İD'nin tip 2 diabete

ilerlemesiyle, endotel fonksiyon bozukluğunun ateroskleroza ilerlemesi arasında paralellik vardır. İD visseral yağlanma ile yakından ilişkilidir ve şu anki veriler artmış lipolizin sonucu olarak serbest yağ asitlerinin (FFA) artmasından dolayı bu ilişkide FFA'nın temel rolü oynadığını göstermektedir. FFA'nın glukoz oksidasyonunu azaltarak insülin aracılı glukoz alımını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca FFA insüline cevap veren temel glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4'ün hareketini inhibe eder (74). Özetle İD, serbest yağ asitlerinde artış, oksidatif stres artışı, oksidize LDL kolesterol artışı, HDL kolesterolde düşme, ve proinflamatuvar adipokinlerde artışa yol açarak (TNF α , leptin) endotel fonksiyonunu bozabilir (69,70,73,79).



Şekil 2.3. İnsülin direncinin tip 2 diabete ilerlemesi ile endotelial disfonksiyonun ateroskleroza ilerlemesi arasındaki paralellik gösterilmesi (68).

İnsülin, vazodilatatör bir hormondur ve endotelial nitrik oksit üretimini uyarır. İnsülin hedef hücrelerde iki major yolu uyarır; fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3-K) ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK). Reseptörüne bağlandıktan sonra, PI3-K aktivasyonu gerçekleşir ve bu da iskelet kası, kalp ve yağ dokusu gibi insülin bağımlı hedef dokularda insülin aracılı glukoz alımını sağlar. Bu yol insülin bağımlı endotelial NO üretiminde de önemlidir. Genellikle insülin direncine eşlik eden PI3-K yolundaki herhangi bir sistemik defekt, hem insülin aracılı glukoz transportunda hem de insülinin uyardığı endotelial vazodilatasyonda bozukluğa yol açar. Son yapılan çalışmalar, insüline direnç spektrumunda henüz herhangi bir karbonhidrat intoleransı saptanmadan önce endotelial fonksiyon bozukluğunun belirlenebileceğini göstermektedir (75,76).

Jean Vague ilk olarak 1956'da obez bireylerde yağ depolanma paterninin relatif olarak androjenik ve östrojenik seks hormonlarından etkilendiğini gösterdi (77). Vague bunu obezitenin maskülen farklılaşması olarak tanımladı. Bu tanım yapıldığından bu yana erkek obezitesi, abdominal bölgede fazla yağ birikimi olması (apple-elma pattern), kadın obezitesi ise kalça ve bacaklarda fazla yağ birikimi olması şeklinde (pear-armut pattern) ayrıntılı olarak tanımlandı. Daha sonra abdominal ve kalça yağ doku miktarları bel çevresinin kalça çevresine oranı kullanılarak yaklaşık olarak hesaplandı. Birçok çalışmada B/K oranı yüksek olan kadınlarda (abdominal yağ dokusu fazla olup kalça yağ dokusu kısmen az olan) daha yüksek total androjen ve daha düşük SHBG düzeyi olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında B/K oranı daha yüksektir (81,82).

Obezite, özellikle abdominal adipositlerden serbest yağ asiti salınması yoluyla iskelet kasları, adipositler ve KC'de insülin aracılı glukoz alımını bozarak, hepatik insülin duyarlılığını azaltarak ve hepatik glukoz outputunu artırarak İD'ni etkiler (18,70,74,79).

Epidemiyolojik çalışmalarda yağ dağılım şeklinin diyabet, hiperinsülinemi, İD, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir belirleyici olduğu gibi artmış meme ve endometrium kanseri ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde de vücut ağırlığından bağımsız olarak önemli bir belirleyici olduğu gösterildi (8,9,10,16,18,40,41,64,92). İD, obezite ve glukoz intoleransı gibi kardiyovasküler hastalık için artmış riski ifade eden faktörlerle beraber hirsutizm ve polikistik over morfolojisi de olan bireylerde daha fazla KVH gelişme riski olduğu bazı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (8,85-94). Wild ve arkadaşları göğüs ağrısı değerlendirilmek üzere kardiyak kateterizasyon yapılan 102 premenopozal ve postmenopozal kadından 52'sinde koroner arter lezyonu tespit ettiler. Arteryel lezyonu olan kadınlarda olmayanlara göre hirsutizm, diyabet ve hipertansiyon daha fazla idi. VKİ'leri normal olmasına rağmen koroner arter lezyonu olan kadınların bel/kalça oranları daha büyüktü. Ayrıca PKO morfolojisi olanlarda etkilenmiş koroner segment daha fazlaydı (86).

İNSÜLİN DİRENCİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Genel populasyonda metabolik bozukluklar ve obezite, kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle ilişkilidir. PKOS'lu hastalarda hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve hiperinsülinemi sıklığının artması, koagülasyon sisteminde ve kan damar fonksiyonlarında değişiklik olması uzun dönem KVH gelişme riskini açıklar. İnsüline dirençli durumlar olan obezite, tip 2 diyabet ve PKOS, insülinin iskelet kasları ve adipositlerde glukoz alımını stimüle etme yeteneğinde ve adipöz dokudaki lipolizin inhibisyonunda azalma ile karakterizedir. İD, tip 2 diyabet patogeneğinde önemli rol oynadığı gibi, hiperglisemiden ve kan basıncı ve hiperkolesterolemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite riskini de iki-üç kat artırır (8-10,100-102,120,121).

Epidemiyolojik çalışmalar İD'nin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, hiperinsülinemi, dislipidemiler ve hemostatik bozuklukları içeren kardiyovasküler risk grubunun ortak patogenik özelliği, insülin direncidir (64,92). İD ve hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleriyle ilişkili olduğu bilinen durumlardır.

Fontbonne ve arkadaşları hiperinsülineminin, plazma trigliserit konsantrasyon yüksekliği eşlik etmediği sürece artmış iskemik kalp hastalığı riskiyle ilişkili olmadığını göstermiştir (90).

Bununla birlikte İD'nin bu kardiyovasküler risk faktörlerine aracılık ettiği gibi, ayrıca bu risk faktörlerinden bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (91-95). İD, obeziteden bağımsız olarak gelişebilir ancak genel olarak obez bireylerde İD daha belirgindir (18,29,37-38,39-42). Özellikle santral obezitenin uzun dönemde tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilgili olduğu iyi bilinmektedir. VKİ'nin 25-29.9 olması fazla kilo olarak tanımlanırken, obezite VKİ'nin ≥ 30 olması şeklinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte VKİ vücut yağ dağılımını göstermek için yeterli bir parametre değildir. Bölgesel yağ birikimi metabolik bozukluğun derecesinin önemli bir belirleyicisidir. Visseral yağ depolanması dislipidemi ve hiperinsülinemi ile subkütan yağ toplanmasından çok daha yakındır. PKOS'lulardaki android (santral) obezite artmış bel/kalça oranıyla birlikte Visseral dokularda yağ birikimi kliniğe B/K oranının artması (>0.85)

şeklinde yansır ve zayıf PKOS'luların da yaklaşık %70'i android yağ birikim paternine sahiptir. Nonobez PKOS'lularda da intraabdominal yağ artışı gösterildi ve bunun hiperinsülineminin etiolojisinde rol oynayabileceği düşünüldü. Nonobez PKOS'luların visseral hücrelerindeki lipoliz defektinden dolayı artan serbest yağ asitleri portal ven yoluyla karaciğere gelerek hiperinsülinemi ve dislipidemiye yol açmaktadır (36-43,79-82).

Obezitenin PKOS'lu hastalarda özellikle yaş ilerledikçe, uzun dönemde hipertansiyon, hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişiminde anahtar rolü vardır. Buna karşılık visseral yağ depolanması olan zayıf PKOS'luların uzun dönemde obez PKOS'lular gibi kardiyovasküler hastalık riski taşıyıp taşımadıklarının henüz yeterince açık olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (90,91,94).

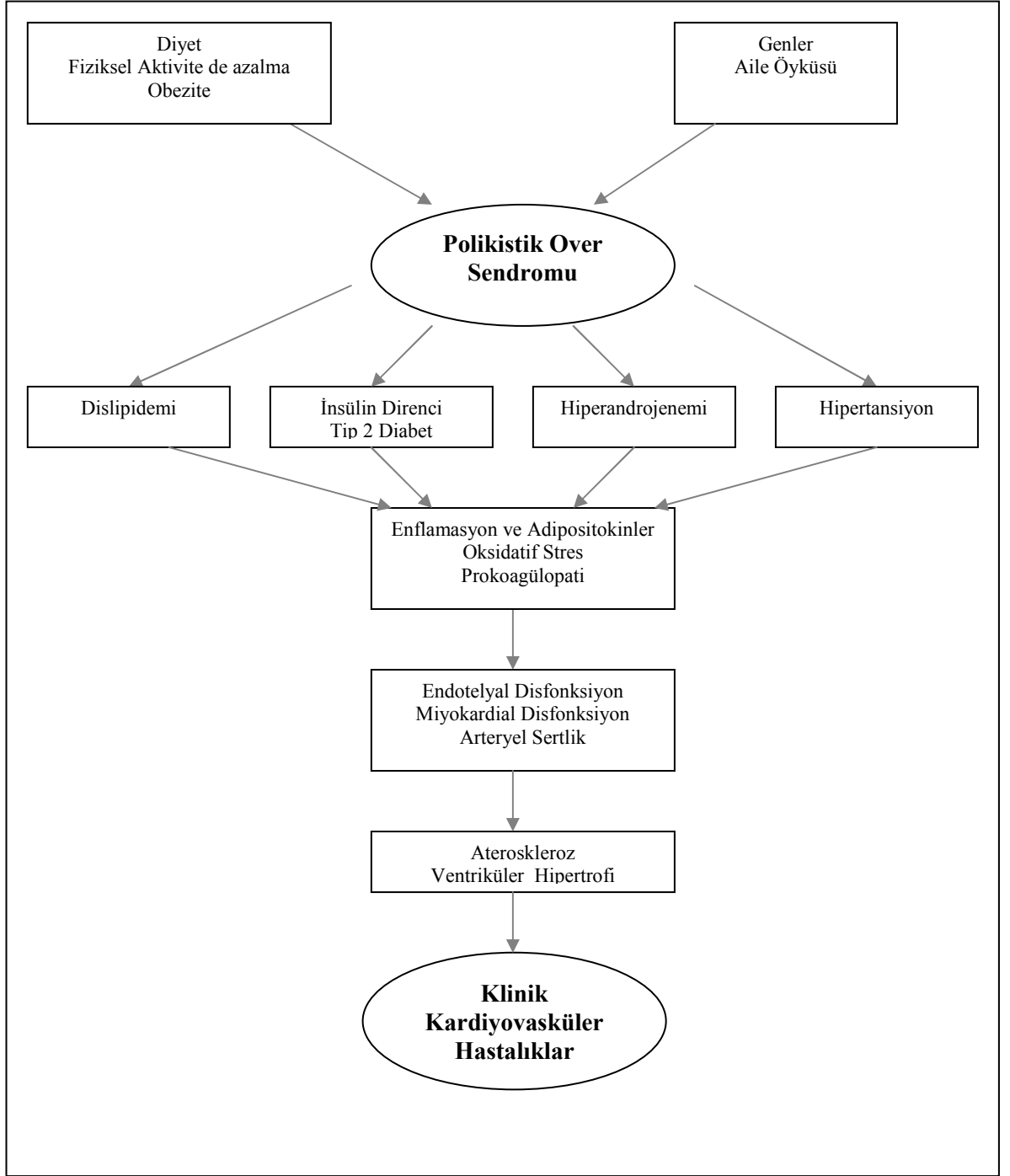
Son on yıldır PKOS'lu kadınların düşük HDL kolesterol, yüksek LDL kolesterol ve TG, artmış hipertansiyon, İD ve koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri gibi koroner kalp hastalığı riskini artıran faktörleri taşıdıkları gösterildi (63-69,108-121). PKOS'lu kadınlarda lipit ve protein düzeylerinde değişiklikler bulunur ve bu lipit ve protein değişikliklerinin bu hastalarda artmış KVH riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. PKOS'lu kadınlarda en sık görülen lipit bozukluğu yüksek TG ve düşük HDL kolesterol düzeyidir (64,89,100,104). Wild ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlarda düzenli menstruel siklusu olan kadınlara göre HDL düzeyinin daha düşük TG düzeyinin daha yüksek ve LDL/HDL oranının daha büyük olduğunu gösteren ilk araştırmacılarıdır (100).

PKOS'lu kadınlarda HDL-kolesterol düşük bulunurken, trigliserit ve LDL-kolesterol yükselir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda LDL-kolesterol yükselmese bile aterojenik küçük ve daha dens moleküllü LDL (small-dens) yüksekliği vardır. Bu profil Metabolik Kardiyovasküler Sendromda da görülen hiperinsülinemi, hafif derecede glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi semptomlar grubuyla benzerdir (64,65,101).

Yapılan alışmalarda PKOS'lu kadınlarda miyokard infarktüsü ve inme geçirme riski, genel populusyona göre daha yüksek bulunmuştur. Lipit bozukluklarının patogenezinde hiperandrojenemi ve İD'nin rolüyle ilgili oldukça kuvvetli deliller vardır (102).

Orta yaş ve yaşlı populusyonda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, karotis arter intima-media kalınlığının, yüksek LDLc ve trigliserit, artmış abdominal adipozite, yüksek sistolik kan basıncı ve hiperinsülinemi gibi kardiyovasküler risk profili olanlarda daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu zellikler PKOS'lularda da benzer şekilde gözlenmiştir (92,110,111,112). Karotid aterosklerozun B-mod USG ile tespit edilmesi, generalize aterosklerozun güvenilir bir göstergesidir ve strok ve miyokard infarktüsünün prevalans va insidansı ile ilişkilidir. Bu nedenle PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler riskin daha iyi tanımlanmasında karotid ultrasonu önemli bir basamaktır (106,109-112). Karotid arter duvar kalınlığının obezite, bel/kalça oranı ve lipitlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (110,112).

Kalpana ve arkadaşları, PKOS'un geç kadınlarda femoral ve karotid arter duvar mekaniklerini etkileyerek prematür subklinik ateroskleroza yol açtığını gösterdiler (110). Guzick ve arkadaşları da benzer sonuçlar bildirdiler (111).



Şekil 2.4. Polikistik Over Sendromunda Kardiyovasküler Hastalık Gelişim Sürecinin Teorik Olarak Gösterilmesi (92).

HOMOSİSTEİN

Homosistein, metionin aminoasitinin metabolizması sırasında oluşan, tiol (sülfidril) içeren, sitotoksik, 4 karbonlu bir alfa aminoasittir. Klasik homosisteinemi, enzimatik yolun herhangi bir aşamasındaki defekten dolayı kan homosistein düzeyinin artmasıyla karakterizedir. Son yapılan çalışmalar, yaş, cinsiyet, seks-steroid çevre, beslenme, sigara, kronik enflamasyon ve fiziksel aktivite gibi birçok non-enzimatik faktörün homosistein düzeyini etkilediğini gösterdi. Serum homosistein düzeyi genellikle yaşlılarda, folik asit, vit B6 ve vit B12 eksikliği olanlarda artar. İnsülin, hepatic sistation β sentaz aktivitesini inhibe ederek, homosistein düzeyini artırır. Artmış serum homosistein düzeyi ile insülin seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardır (113). Son prospektif çalışmalar, hafif hiperhomosisteineminin bile, artmış kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferal hastalık riskiyle, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak, ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, artmış plazma homosistein düzeyinin endotel fonksiyon bozukluğuyla ilişkili olduğu insan ve hayvanlarda gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturan, kan homosistein düzeyi yüksekliği gösterildi (113-116).

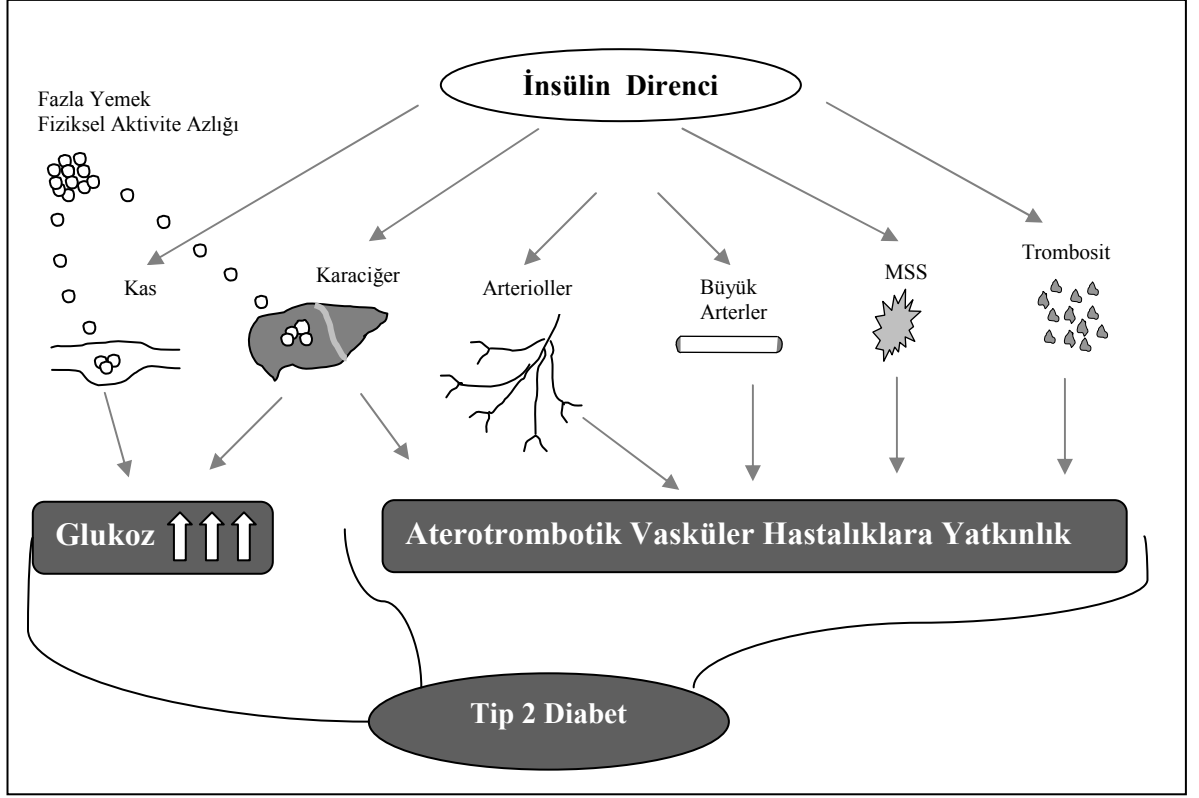
Yaralı ve arkadaşları, serum homosistein ve ürik asit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu buldular ve bu hastalarda diastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu bildirdiler. Diastolik fonksiyon bozukluğu ve artmış serum homosistein düzeyi PKOS'lu hastalarda artmış KVH riskiyle beraberdir (117).

İNSÜLİN DİRENCİ, PKOS VE DİABET

İD, obezitenin derecesine bağlı olarak genel populasyonun %10-25'ini etkilemektedir. PKOS üreme çağındaki kadınların %4-10'unda, tip 2 diabet benzer yaş grubunun %2'sinde görülür. PKOS'lu kadınların yaklaşık %50-70'inde ve tip 2 diabetlilerin %80-100'ünde değişik derecelerde İD mevcuttur (64,118). PKOS artmış tip 2 diabet gelişme riskiyle birlikte. Bu risk normal populasyona göre 5-10 kat artmıştır (120,121,122)

Legro ve arkadaşlarının 254 PKOS'lu hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada obez PKOS'lularda %31 oranında BGT, %7.5 oranında aşikar diabet saptanırken nonobez PKOS'lu grubunda bu oranlar sırasıyla %10 ve %1.5 bulunmuştur (119).

Tip 2 diabetli premenopozal kadınların %27 kadarında ise PKOS bulunur ki bu durum, hem insülin direncinin önemini, hem de tip 2 diabetli kadınların çoğunda PKOS'a yol açan sebebin tek başına insülin direnci olmadığını vurgulamaktadır. Tip 2 diabet ve PKOS arasındaki ilişkinin doğası ve mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla beraber, her iki hastalığın gelişiminde asıl rolü İD'nin oynadığı kabul edilmektedir. İD çeşitli klinik fenotiplerde tezahür etmektedir. Bazı insüline dirençli kadınlarda primer olarak hiperandrojenizmle karakterize PKOS bulunmakta ve bu hastaların bir kısmında BGT veya DM tabloya eşlik etmekte veya daha sonra gelişmektedir. Bazı insüline dirençli kadınlarda ise hiperandrojenizm bulguları sınırlıdır ve mutlak surette glukoz intoleransının bulunduğu tip 2 diabet gelişmektedir. Diğer bazı insüline dirençli kadınlarda ise metabolik sendrom denilen ve metabolik bozuklukların daha şiddetli olduğu tablo gelişmektedir. İD'nin farklı klinik tablolarında ortaya çıkmasını belirleyen faktör henüz bilinmemektedir. Muhtemelen PKOS ve tip 2 diabet, aynı insüline dirençli sendromun farklı klinik şekilleridir ve fenotipik farklılıkları over veya pankreas seviyesinde ko-insidental genetik bir defektin eşlik edip etmemesine bağlıdır. İD ve hiperinsülinemi olan her hastada PKOS gelişmemesi, over fonksiyonlarıyla ilgili spesifik bir defektin ko-insidental olarak varlığına işaret etmektedir. Diğer alternatif bir düşünce ise, PKOS ve tip 2 diabetin insülin duyarlılığındaki farklı molekül-spesifik ve doku-spesifik bozukluklarla karakterize, etyolojik olarak insülin direncinin farklı subtiplerinden kaynaklanan, birbiriyle ilişkisiz hastalıklar olduğudur (117).



Şekil 2.5. İnsülin Direncinden Etkilenen Organ Ve Dokuların Gösterilmesi (69).

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN TEDAVİSİ

PKOS'da etyolojinin hala net olmaması ve klinik görünümünün çok çeşitli olması, semptomlara yönelik tedaviyi gündeme getirmiştir. Tedavide amaç, endometriyumun karşılanmamış östrojenin mitojenik etkilerinden korunması, menstruel siklus, ovulasyon ve fertilitenin düzeltilmesi, hirsutizm, akne, sebore gibi kozmik problemlerin düzeltilmesi ve hastalığın uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarından koruma sağlanmasıdır. Son yapılan çalışmalarda, PKOS'un uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler sonuçlarından korunmak için gerekli optimal tedavinin hem hiperandrojenemiye hem de insülin duyarlılığı ve dislipidemiye düzeltmeye yönelik olmasının gerekliliği üzerinde durulmaktadır. PKOS'da insülin direncinin rolünün fark edilmesiyle insülin duyarlılaştırıcı ilaçların önemi ve kullanımı giderek artmıştır. En sık tercih edilen insülin duyarlılaştırıcı ajanlar metformin ve tiazolidinedionlardır (rosiglitazon, troglitazon ve pioglitazon) (54-62).

PKOS'lu kadınlarda bu ilaçların kullanım amaçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Açlık ve yemekle uyarılmış hiperinsülinemi azaltmak
2. SHBG konsantrasyonlarını arttırmak
3. Menstruel siklusları, ovulasyonu, fertilitiyi düzenlemek ve spontan gebelik oranlarını arttırmak
4. Ovaryan sitokrom P450c17a aktivitesini sınırlamak, sonuçta serbest T ve 17 OHP seviyelerini azaltmak.
5. Hirsutizmi ve hiperandrojeneminin diğer klinik sonuçlarını azaltmak.
6. Hiperinsülineminin ve hiperandrojeneminin uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler risklerinden korunmak.

Tablo 2.5. PKOS'da tedavi seçenekleri (61)

Tedavi	Öneriler	Klinik etki	Yan etki
<ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptifler• Progestinler• Hayat tarzı Modifikasyonu ve Obezlerde kilo verdirme.	<ul style="list-style-type: none">• Düşük doz, 2./3. jenerasyon kombinasyonları	<ul style="list-style-type: none">• Adetleri düzenler,• Androjen seviyelerini azaltır,• Endometrial hiperplaziyi suprese eder,• Endometrial kanser riskini azaltır.	<ul style="list-style-type: none">• İD ve dislipidemiye açığa çıkarır veya agreve eder.
<ul style="list-style-type: none">• Antiandrojenler	<ul style="list-style-type: none">• Spiranolakton,• Siproteron asetat,• Flutamid,• Finasterid,• Bikalutamid	<ul style="list-style-type: none">• Hirsutizm,• akne, sebore ve androjenik alopesi	<ul style="list-style-type: none">• Adet düzensizliği, karaciğer toksisitesi, libido azalması. Gebelikte kontrendikedir.
<ul style="list-style-type: none">• İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar	<ul style="list-style-type: none">• Metformin, tiazolidinedionlar, D-chiro inositol	<ul style="list-style-type: none">• Hiperinsülinemi ve sT seviyeleri azalır, adetler düzelir, fertilitate artar	<ul style="list-style-type: none">• Laktik asidoz,• karaciğer toksisitesi

Thiazolidinedionlar: Bu grupta troglitazon, rosiglitazon ve pioglitazon bulunmaktadır. Thiazolidinedionlar, insülin duyarlılaştırıcı ajanlar olup, primer etkisini kas ve yağ

dokusu üzerinde gösterir. Bunlar, stimüle olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gamaya (PPAR- γ) bağlanır, glukoz taşıyıcı proteinlerin üretimini uyarır. İnsülin direncini kırar, ovulasyonu artırır, serum androjen düzeylerini azaltır (54-57,60-62). Obez PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki insülin seviyelerini düşürür. Özellikle tedavi sonrasında metabolik ve hormonal etkileri gösterilmiştir. Testosteron, trigliserit ve PAI-1 düzeylerini düşürür (56,60,62). Kısa süreli troglitazon tedavisiyle ovulasyon induksiyonu sağlanmıştır. Rosiglitazon, menstruel siklusların düzenlenmesinde ve insülin direncinin tedavisinde PKOS' lu kadınlarda kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, kısa süreli rosiglitazon tedavisi ile, obez PKOS'lu kadınlarda insülin seviyeleri ve glukoz toleransı bozukluğu düzelmiş, LH seviyelerinden bağımsız olarak ovaryan androjen üretimi azalmış, T ve insülin seviyeleri azalırken spontan ovulasyon sağlanmıştır (55,56). Troglitazon ve rosiglitazonla yapılan sınırlı çalışmalarda, hepatotoksisite ve hayvan deneylerinde fetal gelişme geriliği (kategori C) saptanmıştır. Ancak bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

D-Chiro-inositol: Henüz ticari olarak PKOS tedavisinde kullanılmayan, insülin duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda, PKOS' lu obez kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırmıştır (55).

METFORMİN

Metformin, Biguanid grubu bir oral antihyperglisemik ajandır ve tip 2 diabet tedavisinde kullanılır. Hyperglisemi diyetle düzeltilemezse tek ajan terapisi olarak metformin tercih edilebilir. Metformin, moleküler seviyede adenzin monofosfatla aktive protein kinaz aktivitesini artırır (57). Hepatik glukoz outputunu baskılar, glukozun intestinal emilimini azaltır, periferal dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (54,57).

Metformin, oral olarak alındıktan sonra ince barsaklardan hızla emilir ve iki saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Yemek, metforminin emilimini ve pik konsantrasyonunu azaltır. Metformin metabolize edilmez ve büyük oranda böbreklerden atılır. Metforminin renal klirensi, kreatin klirensinin yaklaşık üçbeş katıdır. Bu da metforminin asıl atılım yolunun tübüler sekresyon olduğunu gösterir. Plazma

eliminasyon yarı ömrü 6 saattir. Metforminin 500mg (Glucophage XR; Bristol Myers Squibb Co, Princeton, NJ, ve Bilim, Glukofen), 850 mg ve 1000 mg tabletlik jenerik formları vardır. Hedef dozu 1500 mg'dan 2550 mg'a kadar değişebilir (57,58). Günlük 1000 mg'ın altında düzenli bir klinik cevap gözlenmez.

En sık yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, şişkinlik, hazımsızlık ve karında rahatsızlık hissidir. GİS yan etkilerinin, barsaklarda metformin konsantrasyonunun artmasının barsak duvarında laktik asit yapımını artırmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (57). Metformin, gastrointestinal sistem (GİS) yan etkilerini azaltmak için, yemeklerle birlikte verilir. Birçok klinisyen GİS yan etkilerini azaltmak için yemeklerle birlikte ve 500mg/gün dozunda başlar, tedavi tolere edilebilirse dozu öğlen ve akşam yemeklerinde de 500'er mg alınacak şekilde tedrici olarak artırır. Maksimum doz günde üç kere 850 mg'dır (2550 mg).

Metformin kullananlarda nadir görülen bir yan etki de laktik asidozdur. Ortaya çıkması halinde %30-50 mortaldir. Metformin böbreklerden atılır ve metformine bağlı laktik asidoz genellikle böbrek yetmezliği olan ve plazma kreatinini >1.4 mg/dl olan hastalarda görülür. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlarda laktik asidoz gelişme ihtimali artar (60). Aktif karaciğer hastalığı olanlarda ve daha önce laktik asidoz geçirenlerde metformin kontrendikedir. Metformin tedavisi, sıvı alımının kısıtlanması gereken bütün major cerrahi girişimlerde durdurulmalıdır ve normal sıvı alımı sağlanıncaya kadar ya da böbrek fonksiyonları normale dönüncüye kadar tekrar başlanmamalıdır. Metformin alan hastalar Simetidin almamalıdır. Çünkü simetidin renal klirens için metforminle yarışır ve kan metformin düzeyleri yükselebilir (60). Metforminle renal klirens için yarışan diğer katyonik ilaçlar: Digoxin, amilorid, kinidin, ranitidin, triamteran, trimetoprim ve vankomisindir.

Metformine bağlı laktik asidoz vakalarının yaklaşık % 10'u hastalara intravenöz iyotlu kontrast madde uygulamasını takiben gelişmiştir (60). Dolayısıyla bazı otörler iyotlu kontrast madde uygulanacak hastalarda 48 saat önce metforminin kesilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karşın bazı otörler ise böbrek fonksiyonları normal olanlarda metformin alırken kontrast maddenin verilebileceğini savunmaktadır.

Metforminle yapılan kontrollü klinik çalışmalarda %10-30 hastada Vit B12 malabsorpsiyonu geliştiği gözlenmiştir. Metformin muhtemelen intestinal intrasellüler

kalsiyum metabolizmasını etkileyerek ve illeumda kalsiyum bağımlı Vit B12 absorpsiyonunu önleyerek Vit B12 emilimini azaltır. Ancak anemi gelişimi nadirdir (57).

Metformin FDA'ye göre kategori B bir ilaçtır. Bazı klinisyenler gebelerdeki diabetin tedavisinde rutin olarak metformin kullanmaktadır. Ancak birçok klinik deneyim gebelikte kan şekeri regülasyonu için en uygun ajanın insülin olduğu yönündedir. Hiperinsülinemi endometrial fonksiyonları ve endometrial çevreyi etkileyerek erken gebelik kayıplarına yol açabilir. Serum glikodelin düzeyi, endometrium fonksiyonunu gösteren bir biyobelirteçtir ve erken gebelik kayıpları olan kadınlarda serum glikodelin düzeyi düşüktür (28). IGFBP-1 ise fetomaternal adhezyon oluşumunu kolaylaştırarak implantasyonda ve gebeliğin devamında önemli rol oynar. PKOS'lu kadınlarda implantasyon oranı düşük ve birinci trimester gebelik kayıp oranı daha yüksektir. Metformin tedavisi artmış plazma glikodelin seviyeleri ve azalmış uterin spiral arter direnç indeksi ile ilişkilidir ki bunlar implantasyon ve gebelik sonuçlarını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca birinci trimester boyunca metformin uygulamanın spontan abortus riskini azalttığı gösterilmiştir (28). Jakubowicz ve arkadaşları, hiperinsülinemik insülin direncinin implantasyon oranlarını düşürdüğünü ve birinci trimester gebelik kayıplarını artırdığını öne sürdüler. 96 PKOS'lu gebe kadının 65'ine gebelik süresince metformin verirken 31 hastaya metformin vermediler. Metformin grubunda erken gebelik kaybı %8.8 oranında görülürken, metformin almayan grupta %41.9 oranında erken gebelik kaybı görüldü ve metformine bağlı herhangi bir teratojenik etki izlenmedi. Çalışmanın sonucunu PKOS'lu kadınlarda gebelik süresince metformin uygulaması birinci trimester gebelik kayıplarını azaltır şeklinde bildirdiler (58). Glueck ve arkadaşları benzer sonuçlar bildirdiler (59).

PKOS'un patogenezinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, metformin insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur. Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını arttırıp, bunun sonucunda dolaşımdaki sT seviyelerini azaltarak sağlar. Aynı zamanda sitokrom P450c17 α aktivitesinin etkisini kısıtlayarak, adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (57,58,60,132-134,141-146). Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG seviyesi, menstruel siklusta düzelme, kıllanmada azalma, kilo kaybı, ovulasyonu sağlayarak gebeliğin gerçekleşmesini

kolaylaştırıcı etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve gestasyonel diabet insidansında azalma sağlar. Uzun dönemde ise; DM insidansında azalma, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolde azalma, HDL-kolesterolde artma, PAI-1 ve lipoprotein-a düzeyinde azalma sağlamıştır (129-133). Çalışmalarda metforminin vasküler yapılar üzerine koruyucu etkisinin 26 aya kadar uzadığı tespit edilmiştir (57). PKOS'daki kullanım dozu 2 veya 3 x 850 mg/gündür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Haziran 2002-Ağustos 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF), Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine, adet görmeme (oligo-amenore), kilo artışı, kıllanma artışı ve infertilite şikayetleriyle başvuran, 2003 Rotterdam Concensus Conferance on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre PKOS tanısına uyan 20 hasta ve bu hastalarla benzer yaş grubunda ve benzer kiloda olan 20 sağlıklı kadın seçildi. Diabetik olanlar, steroid preparatı kullananlar, OKS kullananlar, herhangi bir sistemik (karaciğer, böbrek, kalp) hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle insülin direncini etkileyen ilaçları kullanan hastalar ve sigara içenler çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahliller hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların bel ve kalça çevreleri hastalar ayakta, kolları yanlarda olacak şekilde ölçüldü ve bel/kalça oranları hesaplandı. Hastalara hazırladığımız standart form ile kimlik bilgileri, yaş, boy ve kilo, tıbbi ve jinekolojik özgeçmiş bilgileri alınıp fizik muayene yapıldıktan sonra tedavi öncesi, erken folliküler sT_3 , sT_4 , TSH, FSH, LH, Östradiol (E_2), PRL, 17OHP, DHEAS, SHBG, Kortizol, sT, tT, 11 DOC, A ve IGF-1 değerleri ve midluteal dönemde P düzeyi Radioimmun Assay metodu ile çalışıldı.

Bütün hastalara tanıda Cushing hastalığını ekarte etmek amacıyla, 1 mg deksametazon supresyon testi yapıldı. Gece 23.00'de hastalara 1 mg deksametazon verildi ve sabah 08.00'de alınan venöz kanda kortizol seviyesi $5 \mu\text{g/dl}$ ve altında olan hastalar normal kabul edildi.

Çalışmanın başlangıcında over volümleri aynı kişi tarafından (Y.Ş) ultrasonografik olarak ölçüldü. Ultrason ölçümünde 3,5 MHz abdominal ve 6,5 MHz vajinal endoprob (Hitachi, EMB 450, Japan) kullanıldı. Over volümleri Orsini ve arkadaşlarının tariflerine göre yapıldı (14): Uzunluk ve derinlik ölçümü parasagittal olarak, genişlik ölçümü transvers kesitte yapıldı. Hacim hesabı ise, “0.523 x boy x en x derinlik” formülüne göre yapıldı. Her iki over volümü hesaplanarak iki değer ortalaması alındı. PKO'nun varlığı 2003 Rotterdamda Concensus Conferance on PCO (ESHRE ASRM) kriterlerine göre değerlendirildi. Bu kriterler;

1. Menstruel düzensizlik (Oligo-amenore, Oligo-anovulasyon),
2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm (Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması; DHEAS >5070 ng/ml, Androstenedion >2.99 ng/ml, sT >3.99pg/ml, tT > 80 ng/dl),
3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi (Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması).

Çalışmamızda glukoz ölçümleri, EÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. Serum kortizol (DSL-2100, Texas USA), tT (Biosource, Nivelles, Belgium), sT (DSL-4900 Texas USA), 11 DOC (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), 17 OHP (DSL-3500, Texas USA), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France), A (DSL- 3800, Texas, USA) RIA yöntemi ile, serum SHBG (Zentech, Angleur, Belgium), insülin (Biosource, Nivelles, Belgium), IGF-1 (DSL-5600) IRMA yöntemi ile ölçüldü. LH, FSH, P, PRL ve östradiol (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle, parantez içinde belirtilen ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. İntra-assay ve interassay değişkenlik oranları sırasıyla; A için %2.8 ve %7, T için %4.4 ve %4.8, kortizol için %11.1 ve %11.5, sT için %4.3 ve %7.8, sT (DSL-4900 Texas USA), 11-DOC için %4.3 ve %11.6, 17OHP için %9.5 ve %10.8, DHEAS için %6.3 ve %9.9, SHBG için %5.2 ve %5.8, insülin için %1.6 ve %6.1, FSH için %2.8 ve %4.6, LH için %5 ve %6.2, E2 için %9.9 ve %11.8, PRL için %2.5-3.6, IGF-1 için %3.4-8.2 idi. Bütün hormon tetkikleri EÜTF Hastanesi Nükleer Tıp Ünitesi Labarotuarında biyokimyasal tetkikler ise EÜTF Hastanesi

Merkez Laboratuvarında yapıldı. Ürik asit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Kolesterol ve TG ölçümleri Konelab otoanalizörü kullanılarak yapıldı.

Çalışılan bazı parametrelerin laboratuvar kitlerine göre normal değer aralıkları; FSH: 2.5-12.5 mIU/ml, LH: 1.9-12.5 mIU/ml, E₂: 11-69 pg/ml, 17OH P: 0.4-1.02 ng/ml, Kortizol: 9-23 µg/dl, 11DOC <8 ng/ml, SHBG: 20-85 nmol/L, DHEAS: 1950-5070 ng/ml, A: 0.1-2.99 ng/ml, tT: 11-80 ng/dl, sT: 0.02-3.9 pg/ml , PRL: 2.8-29 ng/ml , IGF-1 : 107-310 ng/ml , Homosistein : 3.36-20.44 µ/L, Lp-a: 0.1-1.6 gr/L, TG: 40-200 mg/dl, Total Kolesterol: 70-220 mg/dl, HDL-Kolesterol : 30-85 mg/dl, LDL-Kolesterol: 60-170 mg/dl, Ürik asit : 3.4-7 mg/dl.

Homosistein ve lipoprotein-a (Lp-a) düzeylerini çalışmak için hastalardan 10 cc venöz kan alınarak 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildi ve elde edilen plazmalar analiz edilinceye kadar -70 C°'de derin dondurucuda saklandı. Homosistein, Floresans Polarizasyon İmmunoassay (AxSYM, Abbott Germany) yöntemiyle, lipoprotein-a ise, İmmunonefelometrik (Dade Behring, Germany) yöntemle çalışıldı.

Serum hormon örnekleri için bir gecelik açlığı takiben, düzenli menstruel öyküsü olanlarda siklusun folliküler fazında (adetin 3-7. günleri arasında); amenoreik hastalarda ise bir hafta süreyle progesteron preparatı verilip, progesteron çekilme kanamasının 3-7. günlerinde kan alındı. Serum progesteron düzeyi midluteal dönemde bakıldı.

Oral Glukoz Tolerans Testi: Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 30, 60, 90 ve 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 Diabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (125).

ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu	: Açlık glukozu ≥ 110 mg/dl < 126 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı	: Açlık glukozu < 110 mg/dl ve OGTT'nde 2. saat Kan şekeri (KŞ) 140-200 mg/dl
Diabetes Mellitus	: Açlık glukozu ≥ 126 mg/dl veya OGTT'nde 2. saat KŞ ≥ 200 mg/dl

kabul edilir.

OGTT'ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak HOMA-IR skoru $HOMA_{IR}$ (insülin direnci indeksi), AUC insülin, AUC glukoz (eğri altında kalan alan) değerleri hesaplandı.

$$HOMA_{IR} = \frac{\text{Açlık plazma glukozu} \times \text{Açlık plazma insülini}}{22.5}$$

Açlık plazma glukozu	: mmol/L
Açlık plazma insülini	: μ IU/mL

Bu metoda göre, yüksek HOMA-IR skoru düşük insülin direncini göstermektedir. Kesin bir değer olmamakla birlikte HOMA skorunun, bazı çalışmalarda 2,5 bazı çalışmalarda ise 3.5'tan büyük olması insülin direnci varlığını yansıtır. Ancak her toplumda kendi normal değerlerinin hesaplanması uygun olur.

$$AUC_{GLU} = (Glu0+Glu30) \times 15 + (Glu30+Glu60) \times 15 + (Glu60+Glu90) \times 15 + (Glu90+Glu120) \times 15$$

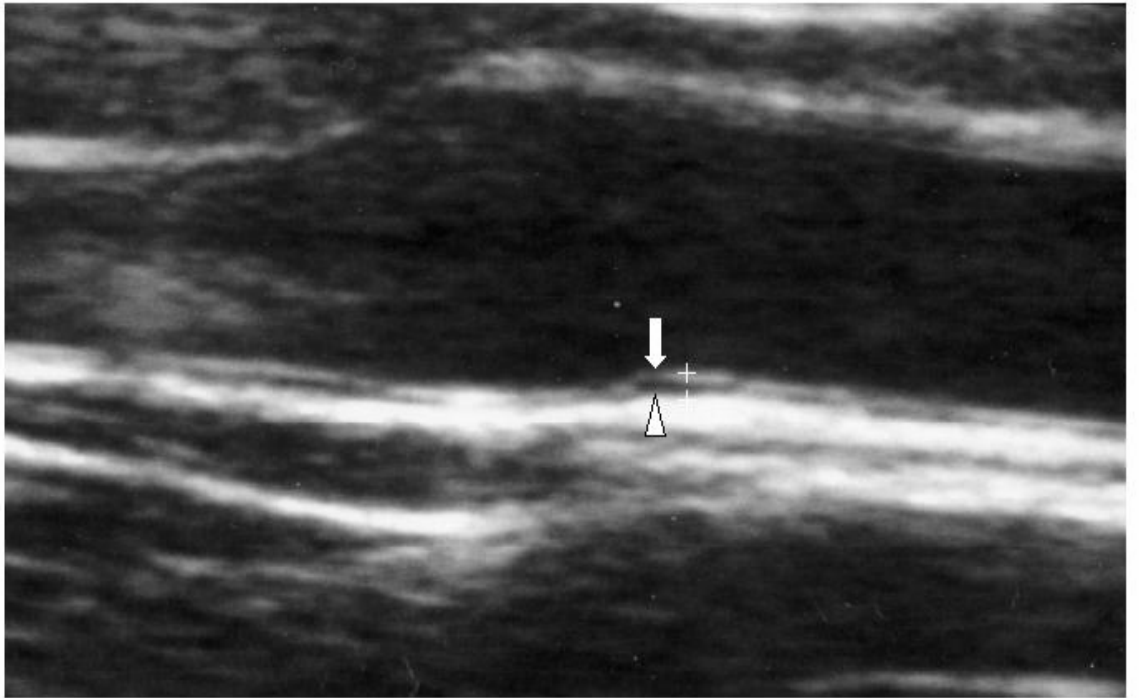
Glu 0,30,60,90,120: OGTT'de 0,30,60,90,120. dakika glukozları (mg/dl)

$$AUC_{INS} = (ins0+ins30) \times 15 + (ins30+ins60) \times 15 + (ins60+ins90) \times 15 + (ins90+ins120) \times 15$$

İnsülin 0,30,60,90,120: OGTT' de 0,30,60,90,120. dakika insülinleri (μ ü/ml)

Hastalara ambulatuvar kan basıncı cihazı (Del Mar Reynolds Medical, Model PG Pressuromotor) ile 24 saatlik kan basıncı takibi yapıldı. Kan basıncı takibinin sonucu saatlik ölçümler, ortalama değerler, gün içinde maksimum ve minimum sistolik ve diastolik değerler olarak yazılı çıktı şeklinde alındı ve sonuçlar bir kardiyolog (R.T) tarafından değerlendirildi.

Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü için ultrasonografi incelemeleri (Power Vision 6000/Toshiba SSA-370A, Japan) cihaz ve 7.5-MHz yüksek çözünürlüklü elektronik lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Supin pozisyonda sol karotid arterin longitudinal iki boyutlu görüntüsü mümkün olan en büyük büyütme ile elde edildi ve uygun pozisyonda görüntü donduruldu. Karotid arter, lümeni geniş hipoekoik bir boşluk ve duvarları parlak çizgiler şeklinde görüntülendi. Damar duvarının intiması en içte hiperekoik ince çizgi şeklinde ve media bu çizgi ile daha dıştaki hiperekoik çizgi arasındaki hipoekoik mesafe olarak izlendi. İlk hiperekoik çizgi (lümen-intima arayüzü) ile dıştaki ikinci hiperekoik çizgi (media-adventisya arayüzü) arasındaki mesafe intima-media kalınlığı olarak belirlendi. Dondurulmuş görüntülerde ana karotid arterin distal kısmındaki 10 mm'lik bulböz genişleme, proksimalindeki 10 mm'lik ana karotid arter segmenti ve distalindeki 10 mm'lik internal karotid arter segmenti 'kursor' ile işaretlendikten sonra, bu üç parçada uzak duvardan (posterior duvar) üç ayrı intima-media kalınlık ölçümü yapıldı. Hesaplamalarda bu üç ölçümün aritmetik ortalaması esas alındı ve sağ ve sol karotid arter ölçümlerinin de aritmetik ortalaması alındı (110). Ultrasonografi incelemeleri bir radyolog tarafından (A.Y) yapıldı.



Şekil 3.1. Karotis arter intima-media ölçümünün ultrasonografik olarak ölçümü

20 kişilik hasta grubunun bazal tetkikleri yapıldıktan sonra 3x850 mg/gün dozunda metformin (glukofen retard, İlsan İltaş) başlandı. Hastaların 2 ayda bir karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirildi. 6 aylık metformin tedavisinden sonra over volüm ölçümü ve deksametazon supresyon testi dışındaki bütün başlangıç test ve tetkikleri tekrar edildi (hormonlar, kan biyokimyası, kan lipitleri, homosistein, lipoprotein-a, 75g OGTT'ye glukoz ve insülin cevapları, IGF-1, 24 saatlik kan basıncı takibi, karotis arter intima-media kalınlık ölçümü, VKİ, Bel/kalça oranı). Her ay, hastaların adet görüp görmedikleri sorgulandı. 6 aylık metformin tedavisi sonunda hastalara menstruel siklusun 21. gün progesteron düzeyi bakıldı. Midluteal progesteron düzeyinin ≥ 5 ng/ml olması ovulasyon olarak değerlendirildi.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 12.00 soft ware kullanıldı. Grupların karşılaştırılması için unpaired-t-test (independent samples test), grup içi (tedavi öncesi / tedavi sonrası) karşılaştırmada paired-t-test kullanıldı. Menstruel siklus düzeni ve ovulasyon oranlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmaları için Mc-Nemor testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$, anlamsızlık seviyesi ise $p > 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme bir istatistik uzmanı tarafından yapıldı (R.E).

Çalışmadan elde edilen sonuçlardan, hasta grubu ile kontrol grubunun bazal verileri ve altı aylık metformin tedavisini tamamlayan hasta grubunun, tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Tedavi öncesi iki grup arasında yaş ve vücut kütle indeksi (VKİ) ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Bazal hormon değerleri açısından karşılaştırıldığında LH, sT, tT, DHEAS düzeyleri, LH/FSH oranı ve FAI değerleri hasta grubunda anlamlı olarak ($p < 0.05$) yüksek, SHBG anlamlı olarak ($p < 0.05$) düşüktü. Diğer hormonal parametreler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunun bel/kalça oranı anlamlı olarak ($p < 0.05$) büyük iken (android vücut formu), hasta grubunun kalça ölçümü anlamlı olarak ($p < 0.05$) daha küçüktü (jinekoid vücut formu). Hasta grubunun tamamı oligomenoreik, kontrol grubunun tamamı ömenoreikti. Hasta grubunda 1 hastanın (% 5), kontrol grubunda 16 hastanın (% 80) midluteal serum progesteronu ovulatuvar düzeyde idi. Menstruel siklus düzeni ve ovulasyon oranları açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol grubunun bazal demografik ve hormonal özellikleri

	Hasta (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Kontrol (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	t	p
Yaş (yıl)	21.6 ± 3.76	22.9 ± 1.85	1.44	0.158
Over volümü (cm³)	12.5 ± 3.5	6.9 ± 1.4	6.68	0.000
Ağırlık (kg)	58.7 ± 5.4	59.5 ± 6.5	-0.44	0.664
VKİ (kg/ m²)	22.4 ± 2.1	23.2 ± 2.6	-0.96	0.345
Bel çevresi (cm)	71.3 ± 6.7	70.7 ± 5.7	0.30	0.762
Kalça çevresi (cm)	92.7 ± 5.8	97.2 ± 5.3	-2.51	0.016
Bel/Kalça	0.76 ± 0.05	0.72 ± 0.04	2.98	0.005
Prolaktin (ng/ml)	13.5 ± 4.5	12.4 ± 4.8	0.77	0.444
FSH (mIU/ml)	5.2 ± 1.1	5.6 ± 2.0	-0.79	0.433
LH (mIU/ml)	11.5 ± 7.6	5.2 ± 2.3	3.42	0.002
LH/ FSH	2.1 ± 1.2	0.99 ± 0.5	3.95	0.001
E₂ (pg/ml)	90.6 ± 46.3	63.9 ± 31.6	2.13	0,040
SHBG (nmol/l)	33.9 ± 21.9	60.7 ± 19.4	4.09	0.000
tT (ng/ml)	86.6 ± 36.1	27.4 ± 13.4	6.86	0.000
sT(pg/ml)	2.4 ± 1.0	1.5 ± 0.3	3.12	0.005
FAI	14.3 ± 13.2	1.6 ± 0.8	4.3	0.000
Androstenedione (ng/ml)	3.1 ± 1.0	1.8 ± 0.7	4.47	0.000
DHEA-S (ng/ml)	3589.4 ± 1944.5	1618.4 ± 931.2	4.08	0.000
17OHP(ng/ml)	1.73 ± 0.6	1.56 ± 0.7	0.862	0.397
11 DOC (ng/ml)	2.2 ± 0.8	2.2 ± 1.6	0.03	0.974
Kortizol (µg/dl)	13.2 ± 7.7	14.3 ± 8.0	0.44	0.664
21-Gün P (ng/ml)	2.8 ± 1.7	6.9 ± 2.2	6.54	0.000

Hasta grubunda serum ürik asit düzeyi 4.34 ± 1.06 mg/dl, kontrol grubunda 3.51 ± 0.55 mg/dl idi. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hasta grubunda serum homosistein değeri 12.79 ± 5.15 µmol/L, kontrol grubunda 9.98 ± 2.70 µmol/L idi. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit ve lipoprotein-a düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol grubunun kardiyovasküler risk faktörlerini içeren bazal değerleri

	Hasta (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Kontrol (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	t	p
Ürik Asit (mg/dl)	4.3 ± 1.1	3.5 ± 0.56	3.08	0.004
Kolesterol (mg/dl)	163.4 ± 27.6	159.9 ± 19.1	0.47	0.643
Trigliserit (mg/dl)	82.0 ± 38.2	70.9 ± 31.9	0.99	0.327
HDL-Kol (mg/dl)	66.9 ± 18.1	63.1 ± 9.8	0.82	0.415
LDL-Kol (mg/dl)	85.8 ± 15.2	84.6 ± 28.8	0.16	0.750
Lipoprotein(a) (gr/L)	0.21 ± 0.16	0.20 ± 0.12	0.37	0.710
Homosistein (µmol/L)	12.8 ± 5.2	9.9 ± 2.7	2.16	0.037
Karotis arter IMK	0.52 ± 0.04	0.52 ± 0.03	0.00	1.000
24 h Kan Bas.-SYS (mmHg)	115.2 ± 7.5	113.7 ± 6.6	0.67	0.506
24 h Kan Bas.-DIA (mmHg)	68.5 ± 5.7	68.6 ± 4.9	0.03	0.976

Hasta grubunda açlık kan şekeri değeri 90.4±7.8 mg/dl, kontrol grubunda 73.8±7.8 mg/dl idi. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun bazal insülin, HOMA indeks, AUC insülin, değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda AUC glukoz değeri 12023.2±1883.7, kontrol grubunda 10889.2±1483.7 idi. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Hasta grubunda IGF-1 düzeyi 365.8±159.7 ng/ml, kontrol grubunda 280.5±87.1 ng/ml idi. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol grubunun bazal insülin direnci parametreleri

	Hasta (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Kontrol (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	t	p
AKŞ (mg/dl)	90.4 ± 7.8	73.8 ± 9.1	6.17	0.000
Homa Index	1.9 ± 1.2	1.8 ± 0.6	0.51	0.613
Insulin 0- dk (μIU/ml)	9.8 ± 6.1	9.6 ± 3.2	0.10	0.917
Insulin 120- dk	21.9 ± 22.8	26.9 ± 13.2	0.85	0.402
AUC insülin	4795.0 ± 2561.3	3796.2 ± 1430.5	1.52	0.138
AUC glukoz	12023.2 ± 1883.7	10889.2 ± 1483.7	2.12	0.041
IGF-1(ng/ml)	365.8 ± 159.7	280.5 ± 87.1	2.09	0.045

Tedavi sonrasında hastaların over volümü ve yaş dışındaki bütün parametreleri tekrar değerlendirildi ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldı. Tüm hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ’de anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrasında LH ve tT düzeyinde LH/FSH oranında ve FAI’da anlamlı düşme oldu ($p < 0.05$). (Tedavi öncesi; LH: 11.4 ± 7.7 mIU/ml, LH/FSH: 2.13 ± 1.2 , tT: 86.6 ± 36.1 ng/m, FAI: 14.3 ± 13.2 iken tedavi sonrası, LH: 7.2 ± 3.6 mIU/ml, LH/FSH: 1.5 ± 0.7 , tT: 62.4 ± 37.8 ng/ml, FAI: 7.32 ± 9.84 idi). SHBG, A, sT, DHEAS değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$). Tedavi sonrasında 12 hastanın (% 60) menstruel siklusları düzeldi ve 8 hastanın (%40) midluteal serum progesteronu ovulatuvar düzeyde idi. Tedavi sonrasında menstruel siklulardaki düzelme ve ovulasyon oranlarındaki artış istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 4.4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası demografik ve hormonal özellikleri

	Tedavi Öncesi (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Tedavi Sonrası (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	t	p
Ağırlık (Kg)	58.7 ± 5.4	58.3 ± 6.5	0.51	0.617
VKİ (Kg/ m²)	22.5 ± 2.1	22.3 ± 2.6	0.48	0.635
Bel çevresi (cm)	71.3 ± 6.7	70.6 ± 6.7	1.05	0.309
Kalça çevresi (cm)	92.7 ± 5.8	92.5 ± 5.2	0.36	0.723
Bel/Kalça	0.77 ± 0.04	0.76 ± 0.06	1.01	0.324
Prolaktin (ng/ml)	13.5 ± 4.5	14.4 ± 4.7	0.66	0.518
FSH (mIU/ml)	5.2 ± 1.1	5.1 ± 1.8	0.48	0.640
LH (mIU/ml)	11.4 ± 7.7	7.2 ± 3.6	2.81	0.011
LH/ FSH	2.13 ± 1.2	1.5 ± 0.7	2.8	0.012
E2 (pg/ml)	63.9 ± 31.6	60.0 ± 38.2	0.35	0.730
SHBG (nmol/L)	33.9 ± 21.9	40.7 ± 29.2	1.74	0.097
tT (ng/ml)	86.6 ± 36.1	62.4 ± 37.8	2.3	0.031
sT(pg/ml)	2.3 ± 1.1	2.02 ± 0.9	1.34	0.196
FAI	14.4 ± 13.2	7.32 ± 9.84	2.06	0.049
Androstenedione (ng/ml)	3.2 ± 1.0	2.54 ± 1.2	1.76	0.095
DHEA-S (ng/ml)	3589.0 ± 1944.0	2976.5 ± 1699.7	1.52	0.145
17OHP(ng/ml)	1.73 ± 0.6	1.82 ± 0.6	0.47	0.642
11 DOC (ng/ml)	2.2 ± 0.8	3.0 ± 2.4	1.46	0.160
Kortizol (µg/dl)	13.2 ± 7.7	13.4 ± 6.2	0.12	0.903
21-gün P (ng/ml)	2.8 ± 1.7	6.35 ± 3.9	3.68	0.002

Tedavi sonrasında kan lipit düzeylerinde (LDL-kol, HDL-kol, trigliserit, total kolesterol, lipoprotein-a), homosistein düzeyinde, ürik asit, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibinde ve karotis arter intima-media kalınlık ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.5. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası kardiyovasküler risk faktörlerini içeren özellikleri

	Tedavi Öncesi (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Tedavi Sonrası (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	t	p
Ürik Asit (mg/dl)	4.3 ± 1.1	4.3 ± 0.9	0.00	1.000
Kolesterol (mg/dl)	163.3 ± 27.6	161.0 ± 26.0	0.49	0.628
Trigliserit (mg/dl)	84.3 ± 37.4	82.0 ± 38.2	0.44	0.668
HDL-Kol (mg/dl)	67.7 ± 18.9	66.9 ± 18.1	0.13	0.896
LDL-Kol (mg/dl)	84.6 ± 28.8	77.5 ± 24.9	1.52	0.144
Lipoprotein(a) (gr/L)	0.26 ± 0.16	0.21 ± 0.16	1.88	0.075
Homosistein (µmol/L)	12.8 ± 5.2	12.3 ± 5.6	0.88	0.392
İntima/Media	0.52 ± 0.04	0.51 ± 0.03	1.66	0.114
24 h Kan Bas.-SYS (mmHg)	115.2 ± 7.5	115.2 ± 6.5	0.00	1.000
24 h Kan Bas.-DIA (mmHg)	68.5 ± 5.7	68.8 ± 6.0	0.23	0.818

Tedavi sonrasında hastaların AKŞ düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı düşme görüldü ($p < 0.05$). Tedavi sonrası HOMA indeks, bazal insülin, AUC insülin, AUC glukoz değerlerinde ve IGF-1 düzeyinde anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$).

Tablo 4.6. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası insülin direnci parametreleri

	Tedavi Öncesi (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	Tedavi Sonrası (n=20) ($\bar{X} \pm SD$)	t	p
AKŞ (mg/dl)	90.4 ± 7.8	85.5 ± 5.2	2.73	0.013
Homa Index	1.92 ± 1.2	2.8 ± 1.8	1.82	0.085
Insulin 0- dk (μIU/ml)	9.8 ± 6.1	14.1 ± 8.8	1.80	0.087
AUC insülin	4795.3 ± 2561.3	5166.8 ± 1539.3	0.68	0.501
Glukoz 120- dk	95.9 ± 28.3	93.1 ± 28.3	0.38	0.710
AUC Glukoz	12023.3 ± 1883.7	12522.0 ± 2608.1	1.01	0.326
IGF-1 (ng/ml)	365.8 ± 159.7	341.4 ± 121.3	0.94	0.358

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, reproduktif dönemde en sık görülen endokrin bozukluktur. Bu yaştaki kadınların %5-10'unda görülür (1-9,16,17,19,28). Sendromun özellikleri klinik, endokrin ve metabolik olmak üzere üç başlık altında toplanabilir. Hormonal profilinde; LH/FSH yüksekliği, androjenlerde artış, PRL artışı, SHBG ve IGFBP-1'de azalma ve hiperinsülinemi bulunur. Hiperandrojenemi sonucunda klinik olarak akne, hirsutizm, sebore, alopesi ve akantozis nigrikans görülebilir. PKOS, menstruel anormallikler, anovulasyon, infertilite, abortus, gestasyonel diabetes ve preeklampsi gibi reproduktif bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar da tabloya eklenebilir (5-8,10,16,17, 42,43,63,64,68-70,74).

PKOS'un etyolojisi hala net olarak açıklanamamıştır. Klinik, biyokimyasal ve endokrin bulgulardaki ve ovaryan morfolojideki heterojenite hastalığın etyopatogenezinde de heterojeniteyi düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde durulmaktadır (16-18,30). PKOS'un fenotipik spektrumunda obez, aşırı obez, değişik derecelerde insüline dirençli, belirgin hiperandrojenemisi olan ancak İD olmayan zayıf, nonobez veya normal kiloda ve İD olan zayıf veya normal kiloda hastalar olabilir (16,18,28,33,34). Chang ve arkadaşları ile Dunaif ve arkadaşları öglisemik klemp tekniğini kullanarak yaptıkları çalışmalarında hem obez hem de nonobez PKOS'luların benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara göre daha insüline dirençli ve daha hiperinsülinemik olduğunu gösterdiler ve bu sonuçlar daha sonra birçok araştırmacı tarafından desteklendi (37,38). Dunaif ve arkadaşları, öglisemik glukoz klemp tekniğini kullanarak PKOS'lu hastalarda İD ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi gösterdikleri çalışmalarında, hastaları obez ve nonobez olarak sınıfladılar, total kilo ve yağdan yoksun (fat-free) kiloya göre hastaların insülin uyarılı

glukoz kullanımını değerlendirdiler ve İD'nin obeziteden ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerden bağımsız olduğunu gösterdiler. Zayıf PKOS'luların insüline dirençli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla beraber, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında zayıf PKOS'luların daha insüline dirençli olmadığını, buna karşılık bunlarda belirgin insülin hipersekresyonu bulunduğunu gösteren çalışmalar da vardır (41,54).

PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak Bel/Kalça oranının arttığı android obezitedir. Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır ve bu grupta hastalığın patogenezi ve İD'nin mekanizması obezlerden farklıdır (18,28,29,31,35,37,38,42). Zayıf veya normal kilolu PKOS'lularda da android vücut paterni ve intraabdominal yağ artışı gösterilmiştir. İD hem zayıf hem obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte obezite İD için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'i non obez veya zayıf PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve İD vardır (52). Obez PKOS'lularda İD'nin şiddeti obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Etkilenmiş zayıf PKOS'lularda ise intrensek ve hala tam olarak anlaşılammış bir İD formu vardır (35-42).

PKOS'lularda İD'nin mekanizması yeterince açık değildir ve insülinin reseptörüne bağlanma sonrasında ve sinyal iletiminde defektler olduğu %50 hastada gösterilmiştir. Sonuç olarak PKOS'lularda İD'ne yol açan, insülin aksiyon ve sinyal iletimini etkileyen pekçok hücrel mekanizma olabilir. Bunun sonucu olarak aynı fenotipte farklı genetik mutasyonlar ve farklı moleküler anormallikler bulunabilir (31-33,39,44). Bu noktada ise insüline dirençli olan bireylerde, overlerin hiperinsülinemiye duyarlı olmasındaki mekanizma hala anlaşılammıştır.

İnsüline karşı doku direnci bazı kronik hastalıkların gelişim sürecinde önemli rol oynar (11). PKOS'lu hastalar sadece bazı reproduktif fonksiyon bozukluklarından muzdarip olmayıp, uzun dönemde dislipidemi, BGT, gestasyonel diabet, tip 2 diabet, hipertansiyon, aterokleroz ve artmış kardiyovasküler hastalık insidansı gibi metabolik ve kardiyovasküler sağlık problemleri ile de karşı karşıyadırlar (3,5-11,63-68,106-112,113-124). Dolayısıyla PKOS'da artmış uzun dönem metabolik ve kardiyovasküler komplikasyon oranından hiperinsülinemi ve İD sorumlu tutulmaktadır. İnsüline karşı doku direnci kas ve yağ dokusunda meydana gelir ve yağ dokusunda insülin

aksiyonunun defektif olması serbest yağ asitlerinin salınmasına ve bu da hepatik lipogenez ve glukoneogenezin artmasına yol açar. Kaslarda İD oluşması diğer dokularda insüline normal veya fazla cevap verilmesine yol açabilir, örneğin hepatik lipit üretimi artar, hiperlipidemi gelişir, renal su-tuz retansiyonu artar, hipertansiyon gelişebilir. Ayrıca hiperinsülinemi, hem direkt olarak hemde IGF reseptörleri aracılığıyla vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziyi uyurarak ateroskleroza yol açar (65,66). Hiperinsülinemi ovaryan fonksiyonları ve morfolojiyi sadece androjen üretimini direkt olarak uyurarak ve gonadotropinlerle sinerjizm göstererek etkilemez aynı zamanda IGF sistemini aktive etmek yoluyla karaciğerden SHBG üretimini inhibe ederek de etkiler (45-47). IGF-1 ve insülinin teka interstisyel hücrelerinde proliferasyonu ve teka hücrelerinde LH uyarılı androjen üretimini uyardığı gösterilmiştir. IGF-1 overde parakrin ve otokrin olarak diferansiyasyon ve proliferasyon üzerinde etkilidir. IGF-1 ayrıca insan over fizyolojisinde, folliküler gelişim ve steroidogenezde etkilidir. Normal kadınlarla karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınların ovaryan folliküler sıvısında IGF-1 konsantrasyonları belirgin olarak yüksektir. PKOS'lu kadınların serum IGF-1 düzeyleri de daha yüksektir (47). Buradan yola çıkarak insülin ve IGF sistemindeki değişikliklerin PKOS patogenezinde rol oynadığı düşünülebilir (47).

PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve vücut ağırlığına sahip sağlıklı kadınlardan, DM ve BGT prevalansı anlamlı olarak daha yüksektir (6,10,64,118-123). İD, obezitenin derecesine bağlı olarak genel populasyonun %10-25'ini etkilemektedir. İD ile ilişkili olarak görülen iki yaygın hastalıktan PKOS üreme çağındaki kadınların %6-10'unu, tip 2 diabet ise benzer yaş grubundaki kadınların %2'sini etkiler. PKOS'lu kadınların %50-70'inde, tip 2 diabetli kadınların %80-100'ünde değişik derecelerde İD bulunur. Legro ve arkadaşlarının 254 PKOS'lu hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada obez PKOS'lularda %31 oranında BGT, %7.5 oranında aşikar diabet saptanırken non obez PKOS'lu grubunda bu oranlar sırasıyla %10 ve %1.5 idi (119). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (120-123).

Morin-Papunen ve arkadaşları bir çalışmada 17 nonobez, 17 obez sağlıklı kontrol grubu ile 15 nonobez, 28 obez PKOS'lu hastada insülin duyarlılığı, insülin sekresyonu ve metabolik ve hormonal parametreleri değerlendirdiler. Hem obez hem de nonobez PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla oranda hiperinsülinemi ve insülin

duyarlılığında azalma olduğunu ancak bu değişikliklerin obez PKOS'lularda daha belirgin olarak gözleendiğini bildirdiler. Nonobez PKOS'lu hastalarda nonobez kontrol grubuna göre over volümü ve B/K oranı belirgin olarak daha büyüktü. Nonobez PKOS'lu hastalarda % 13.3, obez PKOS'lu hastalarda %36, obez kontrol grubunda %11.7, non obez kontrol grubunda ise %5.9 oranında BGT vardı. Her iki grubun kan glukoz, serum insülin ve C-peptid düzeyleri arasında fark yoktu. Nonobez PKOS'lu hastalarda AUC İnsülin hafifçe yüksekti. Her iki grup arasında OGTT süresince erken faz insülin ve C-peptid sekresyonu ile hepatik insülin salgısı açısından fark yoktu. Ayrıca iki grubun açlıktaki ve insülin aracılı serum FFA konsantrasyonları ve lipit oksidasyon oranları benzerdi. Nonobez PKOS'lu hastalarda LH, sT, DHEA, A düzeyleri, LH/FSH oranı, FAI nonobez kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, SHBG düzeyi anlamlı olarak düşüktü. Bu parametreler açısından nonobez PKOS'lu hastalarla obez PKOS'lu hastalar arasında anlamlı fark yoktu (122).

Çalışmamızda, PKOS grubunda bir kişide (%5) BGT tespit edilirken, diabet tespit edilen hasta olmadı. Bu oranlar literatürde gösterilen oranlardan daha düşük idi. Diğer çalışmalardan daha düşük oranda BGT saptanması ve diabete rastlanmaması, glukoz intoleransına yol açan genetik predispozisyon veya etnik grup farklılığı gibi faktörleri düşündürmektedir. Kontrol grubunda BGT ve diabete rastlanmadı. Tedavi sonrasında BGT'si olan bir hastanın BGT'si düzeldi ancak bu, istatistiki sonuçları değıştirmeydi.

PKOS'un uzun dönemde artmış metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olduğu artık bilinmektedir. PKOS'lu hastalarda obezite, hiperinsülinemi, BGT, hiperandrojenemi, dislipidemi, artmış serum homosistein düzeyi, artmış kan basıncı ve plazminojen aktivatör inhibitörlerinde artma gibi bazı kardiyovasküler risk faktörlerinin, karotid aterosklerozun ve koroner arter hastalığı sıklığının artması sendromun endokrinolojik, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığını düşündürmektedir. PKOS'un kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini değerlendiren çok fazla sayıda, çok sayıda hasta ile yapılmış, geniş klinik araştırmalar, vaka raporları, geniş epidemiyolojik çalışmalar ve toplum bazlı uzun dönem takip çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda PKOS'lu hastalarda kan lipit profili, glukoz intoleransı, homosistein düzeyi, kan ürik asit düzeyi ve oksidatif stres değerlendirilmiş ve ateroskleroz ve koroner kan akımını değerlendirmek için karotis arter intima-media kalınlığı ölçülmüş, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi yapılmış, hatta bazı

çalışmalarda koroner anjiyografi ve koroner kalsifikasyonu saptamak için elektron beam tomografi yapılmıştır. Sonuç olarak PKOS'lu kadınlarda obeziteden bağımsız olarak aterojenik bir lipit profili bulunduğu (HDL düzeyi düşük, LDL/HDL oranı artmış, trigliserit düzeyi yüksek, lipoprotein-a bazı hastalarda yüksek), homosistein düzeyinin yüksek olduğu, obezite olmasa bile artmış bel/kalça oranının bulunduğu ve bütün bu faktörlerin kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı kabul edilmektedir (92-117).

PKOS'lu kadınlarda lipit ve lipoprotein düzeylerinde değişiklikler bulunur ve bu lipit ve lipoprotein değişikliklerinin bu hastalarda artmış KVH riskiyle ilişkili olabileceği düşünölmektedir. PKOS'lu kadınlarda en sık görölen lipit bozukluğu yüksek TG ve düşük HDL kolesterol düzeyidir (100,104,105). Wild ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlarda düzenli menstruel siklusu olan kadınlara göre HDL düzeyinin daha düşük, TG düzeyinin daha yüksek ve LDL/HDL oranının daha büyük olduğunu gösteren ilk araştırmacılarıdır (100).

PKOS'lu kadınlarda HDL-kolesterol düşük bulunurken, trigliserit ve LDL-kolesterol yüksektir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda LDL-kolesterol yükselmese bile aterojenik küçük ve daha dens moleküllu LDL (small-dens) yüksekliği vardır. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda miyokard infarktüsü ve inme geçirme riski, genel popölasyona göre daha yüksek bulunmuştur (101-103). Lipit bozukluklarının patogeneğinde hiperandrojenemi ve İD'nin rolüyle ilgili oldukça kuvvetli deliller vardır.

Talbott ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlarda yaş ve ırk fark etmeksizin artmış LDL ve trigliserit, ve düşük HDL'yi içeren lipit profilini göstermişlerdir (104). Bu araştırmacıları 244 PKOS'lu kadın ve 244 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada PKOS'lu kadınların artmış VKİ, LDLc, B/K oranı, açlık insülini, sistolik kan basıncı ve azalmış HDL düzeyine sahip olduklarını gösterdiler. Aynı araştırmacıları aynı popölasyonda, yaş spesifik koroner arter hastalığı riskini değerlendirmek için PKOS'lu kadınları 19-24 yaş, 24-34 yaş, 35-44 yaş ve ≥ 45 yaş olarak dört gruba ayırdılar. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ≤ 45 olan her bir yaş grubunda belirgin olarak daha yüksek LDLc ve total kolesterol düzeyi vardı. 45 yaşından büyük hastalarla kontrol grubunun lipit düzeyleri arasındaki fark daha azdı. Bu bulgular PKOS'lu kadınlarda, daha genç yaşlardan itibaren belirgin kan lipit düzeyi yüksekliği olduğunu göstermektedir.

Dejager ve arkadaşları 31 PKOS'lu kadınla 27 kontrol grubunu karşılaştırdığında LDL'nin daha küçük ve daha dens partiküllü aterojenik formunu gösterdiler (101).

Slowinska-Srzednicka ve arkadaşları PKOS'lu hiperandrojenik kadınlarda lipit anormallikleri üzerine insülinin etkilerine dikkat çekmişlerdir. Bu araştırmacılar 27 PKOS'lu ve 22 ömenoreik kontrol grubunu obez ve nonobez olarak ayırdılar. İnsülinin, obeziteden bağımsız olarak PKOS'daki lipit bozukluklarında özellikle TG ve apolipoproteinA-1 üzerinde etkili olabileceğini gösterdiler. Lipoprotein düzeyindeki anormallikler, androjen veya östrojenlerdeki değişikliklerden ziyade daha çok insülin düzeyleriyle ilişkili görünmektedir (88). Sonuç olarak hiperinsülineminin obeziteden bağımsız olarak PKOS'daki lipit bozukluklarında rol oynayabileceğini öne sürdüler.

Legro ve arkadaşları da PKOS'lu kadınlarda düzenli menstruel siklusları olan olan kadınlara göre TG ve LDL düzeylerinin daha yüksek, HDL düzeyinin daha düşük olduğunu gösterdiler (127). Bu araştırmacılar 195 obez PKOS'lu, 35 obez kontrol grubu, 42 nonobez PKOS'lu ve 27 non obez kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında obez PKOS'lularda obez kontrol grubuna göre, nonobez PKOS'lularda nonobez kontrol grubuna göre total kolesterol, TG ve LDLc düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada paradoks olarak obez PKOS'lularda kontrol grubuna göre HDL düzeyi de anlamlı olarak daha yüksekti (124).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastalarda kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeylerinin normal sınırlarda olduğu, ancak metformin tedavisinden sonra HDL düzeyinde anlamlı yükselme, total kolesterol, kolesterol/HDL oranı ve LDL/HDL oranında anlamlı düşme olduğu gösterildi (138).

Çalışmamızda nonobez PKOS'lu kadınlarda kan lipit düzeylerinin normal kadınlarla benzer olduğunu ve metformin tedavisinden sonra kan lipit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. Benzer sonuçlar Moghetti ve arkadaşları ile Fleming ve arkadaşları tarafından da bildirildi (137). Literatürde yer alan ve PKOS'lu kadınlarda daha yüksek aterojenik kan lipit profili olduğunu gösteren bazı çalışmaların aksine, çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda normal kan lipit profilinin gösterilmesi toplumumuzun beslenme alışkanlıklarıyla ve etnik grup farklılıklarıyla ilişkili olabilir.

Talbott ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığının ve subklinik aterosklerozun erken bulgusu olan karotid arter intima-media kalınlığının 30-44 yaş

grubu PKOS'lularda normal populasyonla aynı olduğunu, ancak 45 yaş sonrası PKOS'lu kadınlarda karotid arter İMK'nın belirgin olarak arttığını gösterdiler (112).

Lakhani ve arkadaşları ise 35 yaş altındaki PKOS'lu kadınlarla normal kadınları karşılaştırdıkları çalışmalarında PKOS'lu kadınlarda femoral ve karotis arter İMK'nın belirgin olarak artmış olduğunu, genç PKOS'lu kadınlarda subklinik aterosklerozun saptanmasında tarama için yeni stratejiler geliştirmek gerekebileceğini bildirdiler (110).

Çalışmamızda nonebez PKOS'lu kadınların karotis arter intima-media kalınlığının, kontrol grubuyla benzer olduğunu ve altı aylık metformin tedavisinden sonra karotis arter intima-media kalınlığında anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük.

Yaralı ve arkadaşları, PKOS'lu hastaların serum homosistein ve ürik asit konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda diastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğunu bildirdiler. Diastolik fonksiyon bozukluğu ve artmış serum homosistein düzeyi PKOS'lu hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir (117). Kılıç-Okman ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da PKOS'lu kadınların serum homosistein düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterildi ancak homosistein ve sendromun diğer değişkenleri arasında bir ilişki gösterilemedi (113). Schachter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PKOS'lu hastalarda İD ve hiperinsülineminin vücut ağırlığından bağımsız olarak artmış serum homosistein düzeyleriyle ilişkili olduğu ve bunun da insüline dirençli PKOS'luların uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği bildirildi (115). Yılmaz ve arkadaşları, zayıf PKOS'lularda İD, oksidatif stres ve plazma homosistein düzeylerinin artmış olduğunu, ve metforminle karşılaştırıldığında rosiglitazonun zayıf PKOS'lularda oksidatif stresi daha iyi azalttığını bildirdiler (114).

Çalışmamızda nonobez PKOS'lularda kan homosistein ve ürik asit düzeyinin normal kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ancak metformin tedavisinden sonra PKOS'lu kadınların kan homosistein ve ürik asit düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını gördük.

Wild ve arkadaşları ile Holte ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda genç PKOS'lularda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi sonunda PKOS'lularda istatistiki olarak anlamlı olmayan kan basıncı yüksekliği tespit ettiler. Bu hastaların hayatlarının ilerleyen dönemlerinde normal populasyona göre daha erken yaşlarda

hipertansiyon hastası olma ihtimalinin olabileceğini bildirdiler (6,106).

Zimmermann ve arkadaşları, PKOS'lu hastalarda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi yaptılar ve sol ventrikül kütlelerini ekokardiyografi ile değerlendirdiler. Ortalama kan basıncı PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubunda benzerdi ve sol ventrikül kütlesi açısından iki grup arasında fark yoktu (107).

Sampson ve arkadaşları, PKOS'lu hastaları, 1) nonobez, ultrasonografik olarak tipik PKO görüntüsüne sahip olan ve ileri derecede menstruel düzensizliği olan, 2) nonobez, ultrasonografik olarak tipik PKO görüntüsüne sahip ancak menstruel siklusları düzenli olan hastalar olarak iki gruba ayırdılar ve bunların 24 saatlik kan basıncı takiplerini normal menstruel siklusları olan kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Her üç grubun 24 saatlik kan basıncı takibinde anlamlı fark olmadığını bildirdiler (108).

Çalışmamızda, nonobez PKOS'luların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takiplerinde normal kadınlara göre anlamlı fark bulunmadı ve metformin tedavisi sonrasında kan basıncı değerlerinde anlamlı değişiklik oluşmadı.

PKOS'un etyolojisinin henüz yeterince aydınlatılmamış olması, etyolojide ağırlıklı olarak İD ve hiperinsülineminin farklı hücrel mekanizmalarının suçlanması ve sendromun artmış reproduktif morbidite ve endometrium kanseri riskinin ötesinde artmış metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olmasının gösterilmesi, tedavide insülin duyarlılaştırıcı ajanların kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu riskler büyük olasılıkla obezite ile ilişkilidir ve daha çok obezite varlığında olur ancak İD ve buna bağlı risklerin normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda da olduğu gösterilmiştir (4,9,10,16-18,38-40,61,62,64,65,88-91).

Hiperinsülinemik İD, bazı PKOS'lu hastaların karakteristiğidir (42,43,44). İD'nin tanısı kolay değildir. İnsülin duyarlılığının in-vivo değerlendirilmesinde altın standart öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğidir ancak zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ve klinik uygulama zorluğu nedeniyle genellikle başka yöntemler tercih edilir. Pratikte en sık kullanılanlar, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz / insülin oranı, OGTT ve HOMA'dır. Çalışmamızda İD'ni değerlendirmek için HOMA indeks kullandık. HOMA (Homeostasis Model Assesment); beta hücre fonksiyonu ve İD hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir (49-53). HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin

OGTT ile normal gibi görünseler bile, hayatlarının ileri dönemlerinde diabet gelişimi için risk taşıdıklarını gösterir.

PKOS'lu hastaların tedavisinde en sık kullanılan insülin duyarlılaştırıcı ilaç, metformindir. Metforminin değişik fenotiplerdeki pek çok PKOS'lu hastada, farklı doz ve sürelerde kullanımıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Birçok çalışmada metforminle, SHBG düzeyi artmakta, androjen düzeyleri azalmakta, menstruel sikluslar düzelmekte, kilo kaybı ve spontan ovulasyon sağlanmakta ve özellikle obez hastalarda kan lipit profili düzelmektedir (127-134,139,140,144-146). Metformin tedavisi sonucunda insülin duyarlılığının ve bazı metabolik parametrelerin düzeldiğini gösteren birçok çalışma olduğu gibi insülin duyarlılığında ve metabolik parametrelerde düzelme olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle normal kilolu ve zayıf PKOS'luların değerlendirildiği çalışmalarda metforminin menstruel bozukluklar ve ovulasyon oranları üzerine olumlu etkileri görülürken, insülin duyarlılığı ve metabolik parametreler üzerindeki etkileri minimal veya etkisiz olarak değerlendirilmiştir (130,136-138,140).

Morin-Papunen ve arkadaşları 20 obez PKOS'lu hastada 1500 mg/gün dozunda 6 ay süre ile metformin kullandılar. 6 aylık metformin tedavisi sonunda 11 hastanın (%68.8) menstruel sikluslarının düzeldiğini, VKİ, B/K oranı, kan basıncı takibi ve SHBG düzeyinde değişiklik olmadığını bildirdiler. Bu çalışmada hastalar, metforminin serum androjen düzeylerine ve menstruel siklustaki değişikliklere etkisine göre, metformin tedavisine cevap veren ve cevap vermeyen grup olarak sınıflandırdılar. Metformin tedavisine cevap veren grupta daha tedavinin dördüncü ayı sonunda, sT, tT, FAI, DHEA ve DHEAS düzeyinde düşme şeklinde bildirilirken, metformine cevap vermeyen grupta sT, tT, FAI, DHEA ve DHEAS düzeyinde daha az oranda düşme bildirdiler. Serum kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeyleri tedaviden önce normal değer aralıklarında idi ve tedavi sonrası bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik izlenmedi. İki hastada (%10) tedavi öncesinde OGTT'ye göre BGT vardı, diabet tespit edilen hasta olmadı. Bu hastalardan bir tanesinde 6 aylık tedavi sonrasında OGTT'de ki glukoz değerleri normale döndü. Tedavi sonrasında AUC insülin anlamlı olarak düşerken LH, LH/FSH oranı, DHEA, DHEAS, A, FAI, sT, tT değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Çalışmanın sonucunu, PKOS'lu hastalarda metformin tedavisi menstruel siklusu düzeltir ancak metabolik ve endokrin parametreler üzerine etkisi minimaldir şeklinde bildirdiler (138). Aynı araştırmacılar bir başka çalışmada, 17 nonobez PKOS'lu

hastanın 8'in de 1000 mg/gün metformin, 9'unda etinil östradiol-siproteran asetat (EE-CA) kullandılar. 6 Aylık tedavi sonunda metforminin glukoz toleransı veya insülin duyarlılığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını ancak açlık insülin konsantrasyonu ve B/K oranında düşme yaptığını gördüler. Ayrıca metformin alan grupta serum T düzeyi düştü ve menstruel siklus düzeldi. EE-CA alan grupta ise glukoz toleransı veya insülin duyarlılığında ve serum insülin düzeyinde herhangi bir değişiklik izlenmez iken T düzeyinde anlamlı değişiklik izlendi (135).

Bu çalışmaların aksine, Velazquez ve arkadaşları, Moghetti ve arkadaşları ile Nestler ve Jakubowicz'in yaptıkları çalışmalarda metforminin PKOS'lu hastalarda klinik, endokrin ve metabolik profil üzerinde anlamlı olumlu etkileri olduğunu gösterdiler (130,131,134).

Genazzani ve arkadaşları 20 nonobez PKOS'lu hastada 6 ay süreyle 1000 mg/gün dozunda metformin kullandılar. Tedavi sonrasında plazma LH, 17 OHP, A ve T düzeylerinde ve LH/FSH oranında anlamlı düşme, açlık glukozu/açlık insülini ile değerlendirdikleri insülin duyarlılığında anlamlı düzelme bildirdiler. LH puls amplitüdünde belirgin düşme olduğunu ancak LH puls frekansında değişiklik olmadığını, bütün amenoreik ve oligomenoreik hastalarda menstruel siklusun düzeldiğini bildirdiler. Çalışmanın sonucunu, nonobez PKOS'lu hastalarda metformin kullanılması LH'nın spontan epizodik salınımını ve ovaryan fonksiyonları düzeltir şeklinde yorumladılar (143).

Açbay ve arkadaşları, 16 insüline dirençli PKOS'lu hastaya, 10 hafta süreyle 2x850 mg/gün dozunda metformin verdiler ve metforminin, insülin duyarlılığı, açlık plazma insülin düzeyleri, androjenler, gonadotropinler ve lipit profili üzerinde etkisiz olduğunu bildirdiler (136). Ehrmann ve arkadaşları benzer sonuçları, diabetik olmayan, obez 22 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bildirdiler (137).

Aruna ve arkadaşları, son zamanlarda yaptıkları çalışmalarında, 50 nonobez PKOS'lu hastaya 6 ay süreyle 1000 mg/gün dozunda metformin verdiler ve PKOS'lu kadınlarda metformin tedavisinin menstruel siklus düzeni ve fertilitiyi düzelttiğini, ancak diğer endokrin ve biyokimyasal parametrelerde belirgin bir değişiklik yapmadığını bildirdiler (127,128). Bunların aksine Ünlühızcı ve arkadaşları yaptıkları iki farklı çalışmada, obez PKOS'lu hastalarda 12 hafta süreyle 1000 mg/gün dozunda metformin kullandılar.

Metformin tedavisi sonrasında, bazal serum insülin düzeyi ve AUC insülinde anlamlı düşme olduğunu ancak bazal glukoz ve AUC glukoz değerinde değişiklik olmadığını gösterdiler. Tedavi sonrası serbest testosteronda anlamlı düşme ve SHBG’de anlamlı artış olurken androstenedion’da değişiklik görülmedi (130).

Crave ve arkadaşları, obez PKOS’lu hastalarda düşük kalorili diyet ve metformin tedavisinin etkinliğini karşılaştırdılar. Dört aylık düşük kalorili diyet ve 1700 mg/gün dozunda metformin tedavisi sonunda, her iki grubun kilo ve VKİ’de anlamlı düşme tespit ettiler. Her iki grubun SHBG düzeyinde anlamlı artış görülürken, sadece düşük kalorili diyet uygulanan grupta açlık insülini ve sT düzeyinde anlamlı düşme izlendi. Bu araştırmacılar çalışmanın sonucunu, obez PKOS’lu hastalarda metabolik parametreler ve kilo kaybı üzerinde metformin tek başına diyetin yaptığından daha fazla katkı sağlamaz şeklinde yorumladılar (141).

Şahin ve arkadaşları, obez infertil PKOS’lu hastalarda 12 hafta süreyle 1700 mg/gün dozunda metformin kullandılar. Metformin alan grupta tedavi sonrasında LH, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, DHEAS, açlık insülin düzeyi, AUC insülin, değerlerinde anlamlı düşme, SHBG’de anlamlı artış bildirdiler. Açlık glukoz düzeyi, AUC glukoz ve AUC insülin değerlerinde ise anlamlı fark olmadığını ve metforminin ovulasyon ve gebelik oranlarını artırmadığını bildirdiler (126).

Diamanti- Kandarakis ve arkadaşları obez PKOS’lu hastalarda 6 ay süreyle 1700 mg/gün dozunda metformin kullandılar ve tedavi sonunda bazal glukoz, bazal insülin, OGTT’de ikinci saat glukoz ve insülin değerlerinde değişiklik olmadığını ancak sT, tT, A düzeyinde anlamlı düşme SHBG’de anlamlı artış olduğunu bildirdiler (142).

Bazı çalışmalarda metformin tedavisi sonrasında tT, sT, A düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilirken, bazı çalışmalarda da diğer serum androjen değişiklikleri eşlik etmeden sadece sT düzeyinde düşme olduğu bu düşmenin de SHBG düzeyindeki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (127,141,142).

Moggetti ve arkadaşları 23 obez PKOS’lu hastada 1000 mg/gün dozunda 6 ay süre ile metformin kullandılar tedavi sonunda %50 hastada menstruel sikluslarının düzeldiğini, plazma insülin düzeyinde anlamlı düşme, insülin duyarlılığında anlamlı artma, A ve sT düzeyinde anlamlı düşme olduğunu bildirdiler(134).

Kolodziejczyk ve arkadaşları 39 obez PKOS’lu hastada 12 hafta süre 1500 mg/gün

dozunda metformin kullandılar. Tedavi sonrasında açlık insülini tT ve sT düzeyinde belirgin düşme, SHBG’de belirgin artma bildirdiler. LH düzeyinde ve LH/FSH oranında değişiklik izlemediler çalışma sonucunda yaptıkları multipl regresyon analizinde hiperandrojenemisi çok daha belirgin hastalarda tT ve sT düzeylerindeki düşmenin daha belirgin olduğunu gözlemladiler. Çalışmanın sonucunu PKOS’lu hastalarda metformine cevabın hiperandrojeneminin şiddeti ile ve adrenal fonksiyonlarla ilişkili olduğu şeklinde bildirdiler (132).

Baillargeon ve arkadaşları 100 nonobez PKOS’lu hastanın 28’inde 1700 mg/gün dozunda metformin, 22’sinde 4 mg/gün dozunda rosiglitazon, 20’sinde metformin 1700 mg/gün+rosiglitazon mg/gün, 30’unda ise plasebo 6 ay süre ile kullandılar. Ovulasyon sıklığının diğer 3 gruptan daha fazla artmış olduğunu, metformin, rosiglitazon ve metformin+rosiglitazon gruplarında serum sT düzeyinde birbirine benzer şekilde düşme izlenirken, plasebo grubu ile aralarında anlamlı fark olduğunu bildirdiler. Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında açlık insülin düzeyi, AUC insülin ve Homa indeksin metformin ve metformin+rosiglitazon grubunda belirgin olarak düzeldiğini ancak rosiglitazon grubunda değişiklik olmadığını bildirdiler (146).

Elter ve arkadaşları bir çalışmada 40 nonobez PKOS’lu hastanın 20’sine etinil östradiol (35 µg) + siproteran asetat (2 mg) [EE-CA] , 20’sine 1500 mg/gün dozunda Metformin ve EE-CA kombinasyonunu 4 ay süre ile kullandılar. Çalışma sonrasında kombine tedavi alan grupta VKİ ve B/K oranında anlamlı düşme, insülin duyarlılığında anlamlı artışın yanı sıra, sadece EE-CA alan gruba göre serum androjen düzeylerinde daha belirgin düzelmeye izlendi. Çalışmanın sonucunu “ PKOS’un uzun dönem metabolik sonuçlarından korunmak için gerekli optimal tedavi hem hiperandrojeneminin hem de insülin duyarlılığı ve dislipideminin düzeltilmesine yönelik olmalıdır” şeklinde bildirdiler (145).

Metforminin serum kolesterol ve lipit düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirildiği 3 çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada metformin HDL, TG ve total kolesterol düzeyinde değişikliğe neden olmadığı ancak LDL kolesterol düzeyinde anlamlı düşme yaptığı bildirildi (144).

Çalışmamızda nonobez PKOS’lu hastalarda metforminin metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde etkisiz olduğunu ancak menstruel siklusu

düzeltiltiğini (12 hasta, % 60), ovulasyon oranını artırdığını (8 hasta, % 40) gördük.

Çalışmamızın temel amacı, normal kilolu ve zayıf PKOS'lu kadınlarda metformin tedavisinin metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamızda, 3x850 mg/gün dozunda 6 ay süreyle metformin kullandık. Metformin, hastalar tarafından genel olarak iyi tolere edildi. Sadece bir hastada ilacı bırakmayı gerektirmeyecek diyare gelişti ve birkaç gün içinde kendiliğinden düzeldi. İki hastada ise hafif derecede bulantı ve gastrik rahatsızlık hissi gelişti ve aynı şekilde birkaç gün içinde kendiliğinden düzeldi. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre over volumü, AKŞ, ürik asit, homosistein, B/K oranı, LH, LH/FSH oranı, tT, sT, FAI, A, DHEA-S, ve IGF-1 belirgin olarak daha yüksekti. SHBG, belirgin olarak daha düşüktü. AUC insülin , AUC glukoz HOMA indeks ve açlık insülin düzeyleri hasta grubunda daha yüksek olmakla birlikte, aralarında anlamlı bir fark yoktu. Tedavi sonrasında bu değerlerde anlamlı bir değişiklik olmadı ancak, AUC insülin ve AUC glukoz düzeyinde ve HOMA indeks değerinde ise istatistikî sonuçları değiştirmeyen yükselme oldu. Tedavi sonrasında, AUC insülin, AUC glukoz ve HOMA indeks değerlerinde görülen ve istatistikî olarak anlamsız olan bu artış, nonobez PKOS'lu hastalarda tedavide bu parametreler üzerinde metforminin olumlu bir etkisi olmamasına ve hastalığın doğal progresyonuna bağlandı. Her iki grubun 24 saatlik kan basıncı takibi, lipoprotein-a düzeyi, kan lipit profili ve karotis arter İMK arasında fark yoktu ve tedavi sonrasında bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Farklı tarama testlerinin kullanıldığı, birçok çalışmada, obez PKOS'lularda %70, nonobez PKOS'lularda yaklaşık %30 oranında hiperinsülinemi ve insülin direnci bildirilmiştir. İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA indeksi kullandığımız çalışmamızda nonobez PKOS'lu hastalarda, %30 oranında (6 hasta) insülin direnci olduğunu gördük. Ancak metformin tedavisi sonucunda HOMA indeksi ve insülin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Bunun muhtemel sebebi, nonobez PKOS'lu hastalarda insülin direncine yol açan başka hücrel mekanizmaların bulunması veya bu hastalarda insülin direncini kötüleştiren başka faktörlerin eşlik etmesidir. Ayrıca bu sonuç, özellikle nonobez PKOS'lularda DM ve obezitedekinden farklı bir insülin direnci mekanizması olduğu ihtimalini desteklemektedir.

Çalışmamızda altı aylık metformin tedavisi sonucunda, 12 hastanın (%60) menstruel siklusları düzeldi. 8 hastanın (% 40) tedavi öncesi serum progesteron düzeyi 5 ng/dl'den düşük iken, tedavi sonrasında serum progesteron değeri 5 ng/dl'den yüksekti, bu progesteron değeri ile hastalarda ovulasyon olduğu kabul edildi. Tedavi sonrasında LH, LH/FSH oranı, tT düzeylerinde ve FAI'da anlamlı düşme tespit edilirken, sT, A, SHBG düzeylerinde değişiklik izlenmedi.

Bir çalışmada PKOS'lu obez hastalarda IGF-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve 12 haftalık metformin tedavisinden sonra dolaşımdaki IGFBP-1'in anlamlı şekilde artmasına ve insülindeki anlamlı düşmeye paralel olarak IGF-1'in anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir (140). Çalışmamızda non obez PKOS'lularda IGF-1'in kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ancak 6 aylık metformin tedavisi sonrasında IGF-1 düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. Bunun muhtemel sebebi non obez PKOS'lularda metforminin insülin salınım ve aksiyonu ve insülin direnci üzerine etkisiz olmasıdır.

Sonuç olarak metformin tedavisi non obez PKOS'lu hastalarda metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisizdir ancak bazı non obez PKOS'lu hastalarda menstruel siklusları düzeltir ve ovulasyon oranlarını artırır. Ovaryan steroidogenez üzerine etkisi ise bazı steroid hormonlarda düşme yapmasıyla sınırlıdır. Bazı PKOS'lu hastalar metformine cevap verirken, bazıları metformine cevap vermez. Metformine cevap veren grupta, klinik, endokrin ve metabolik parametrelerde iyileşme görülür. Metforminin farklı fenotiplerdeki PKOS'lu hastalarda endokrin ve metabolik parametreler ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkinliğinin geniş randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gereklidir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta grubunun ortalama yaşı 21.60 ± 3.7 ve kontrol grubunun ortalama yaşı 22.9 ± 1.85 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
2. Hasta grubunun VKİ değeri 22.4 ± 2.08 kg/m^2 , kontrol grubunda 23.16 ± 2.63 kg/m^2 idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).
3. Hasta grubunda B/K oranı 0.76 ± 0.04 cm, kontrol grubunda 0.72 ± 0.04 cm idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).
4. Hasta grubunda over volümü 12.5 ± 3.5 cm^3 , kontrol grubunda 6.9 ± 1.4 cm^3 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).
5. Hasta grubunda ürik asit 4.3 ± 1.06 mg/dl, kontrol grubunda 3.5 ± 0.5 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).
6. Hasta ve kontrol grubunun 24 saatlik ambulatuvar KB takipleri arasında fark yoktu ve hasta grubunun tedavi sonrası 24 saatlik KB takibinde değişiklik olmadı ($p > 0.05$).
7. Hasta ve kontrol grubunun bazal LDL, HDL, TG, kolesterol ve lipoprotein-a gibi lipit profili arasında anlamlı fark yoktu ve tedavi sonrasında hasta grubunun kan lipit değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark oluşmadı ($p > 0.05$).
8. Hasta grubunun bazal serum homosistein değeri 12.79 ± 5.15 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunun bazal serum homosistein değeri, 9.98 ± 2.7 $\mu\text{mol/L}$ idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grubunun homosistein değerlerinde tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$).
9. Hasta grubunda bazal AKŞ değeri 90.40 ± 7.8 mg/dl, kontrol grubunda bazal AKŞ değeri 73.8 ± 9.1 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Tedavi sonrasında hasta grubunun AKŞ değerinde anlamlı düşme oldu ($p < 0.05$).

10. Hasta grubunda bazal AUC glukoz 12023.2±1883.7, kontrol grubunda bazal AUC glukoz 10889.2±1483.7 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).
11. Her iki grubun HOMA indeks, bazal insülin, AUC insülin, değerlerinde istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi sonrasında hasta grubunun bu değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$).
12. Hasta ve kontrol grubunun bazal FSH ve PRL düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).
13. Hasta grubunun bazal LH, LH/FSH, tT, sT, A, DHEAS düzeyleri ve FAI, istatistiki olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında tT, LH, LH/FSH düzeylerindeki ve FAI'daki düşme istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). A, sT, DHEAS düzeylerinde değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).
14. Hasta grubunda bazal SHBG 33.9±21.9 nmol/L, kontrol grubunda bazal SHBG 60.7±19.4 nmol/L idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrası SHBG düzeyinde anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$).
15. Hasta grubunda bazal serum IGF-1 değeri 365.8±159.7 ng/ml, kontrol grubunda bazal serum IGF-1 değeri 280.5±87.1 ng/ml idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grubunun IGF-1 düzeyinde tedavi sonrası anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).
16. Hasta grubunda bazal 21.gün progesteron değeri, 2.82±1.7 ng/ml, kontrol grubunda bazal 21.gün progesteron değeri 6.94±2.2 ng/ml idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Hasta grubunda tedavi sonrasında 21. gün progesteron değeri 6.35±3,9 ng/ml idi. Sonuç istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).
17. Hasta grubunda bütün hastalar oligomenoreik idi ve midluteal serum P'nu ovulatuvar düzeyde olan bir hasta (% 5) vardı. Kontrol grubundaki bütün hastalar ömenoreik idi ve 16 hastanın (% 80) midluteal serum P'nu ovulatuvar düzeyde idi. Tedavi sonrasında hasta grubundan 12 hastanın (% 60) menstruel siklusları düzeldi ve 8 hastanın (% 40) midluteal serum P'nu ovulatuvar düzeyde idi. Bu oranlar istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:263-72.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
4. Suhail A.R. Doi, Philip A. Towers. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2005;118:4-16.
5. David S. Guzick, MD. Polycystic Ovary Syndrome: *Am College of Obstet Gynecol* 2004;103:181-93.
6. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8:231-41
7. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36
8. Adam Balen. Polycystic ovary syndrome- A systemic disorder? *Best Practice And Research Clin Obstet Gynecol* 2004;17:263-74
9. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:295-24.
10. Wild RA. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome [review]. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:105-10.

11. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1495-07.
12. Franks S. Morphology of the polycystic ovary syndrome. In Dunaif A, Given JR, Hasetline FP. *Polycystic ovary syndrome*. Boston Blackwell 1992;19-28
13. Balen AH, Leaven JSE, Tan SL. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod* 2004;19: 41-47
14. Orsini L.F, Venturolli S, Lorusso R, et al. Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1985;43:320-26
15. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-55.
16. Tsilchorozidou T,Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
17. Rogerio A Lobo, Enrico Carmina. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
18. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?. *Metabolism* 2004;53:358-71.
19. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propogated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
20. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens [review]. *Hum Reprod*;12 Suppl 1997;1:53-62.
21. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:717-25.
22. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barb). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64.
23. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-42.

24. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50: 113-16.
25. Dunaif A, Green G, Futterweit W. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699-704.
26. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-33.
27. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988;50:197-202
28. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004;115:125-33
29. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
30. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993 ;264:197-202.
31. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-83.
32. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
33. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarcho and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:10619-623.

34. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-91.
35. Dunaif A, Segal K.R, Shelley D.R, Green G, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1992;41:1257-66.
36. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33-39.
37. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59.
38. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
39. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60.
40. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: An analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32:213-20.
41. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.
42. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
43. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications [review]. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:111-22.

44. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:47-49.
45. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-35.
46. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-39.
47. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:1-3.
48. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31.
49. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-42.
50. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalance of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assesment. *Fertil Steril* 2004;83:1454-59.
51. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
52. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004;19:623.

53. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45.
54. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
55. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2003;3:3053-72.
56. Susanna H.B, Mabel N.G, Adriana O, Patricia O, et al. Effects of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:624-29.
57. Robert L. Barbieri. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Am College of Obstet and Gynecol* 2003;101:785-93
58. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:524-29.
59. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
60. Bloomgarden ZT, Futterweit W, Poretsky L: Use of insulin sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Practice* 2001;7:279-86.
61. Shital Patel, Marty Korytkowski. Treating polycystic ovary syndrome: Today's approach. *Womens Health* 2000;3:109-13.
62. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-306

63. Carmassi F, Negri De F, Fioriti R, Giorgi De A, et al. Insulin resistance causes impaired vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. *Thrombosis Research* 2005;116:207-14.
64. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.
65. Suzanna R. Steinbaum. The metabolic syndrome: An emerging health epidemic in women. *Progress in Cardiovascular Disease* 2004;46:321-36.
66. Kendall M.D, Harmel P.A. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8:635-53.
67. Julie L. Sharples. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clin Diabetes* 2003;21:154-60.
68. Husueh V.A, Lyon C.J, Quinones M.J. Insulin resistance and endothelium *Am J Med* 2004;117:109-17.
69. Paradisi G, Steinberg H.O, Hempling A, Cronin J, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-15.
70. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995;96:786-92.
71. Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, et al. Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertension* 2004;17:228-32.
72. Hernandez-Pampaloni M, Quinones M, Chon Y, et al. Endothelial dysfunction is associated with subclinical atherosclerosis in insulin resistant patients. *J Nucl Med*. 2002;80:140-51

73. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-25.
74. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:135-45.
75. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-68.
76. Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor α stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod* 1999;61:993-98.
77. Vague j. The Degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *AJ Clin Nutr* 1956;4:20-34.
78. Horejsi R, Möller R, Rackl S, et al. Android subcutaneous adipose tissue topography in lean and obese women suffering from PCOS: Comparison with type 2 diabetic women. *Am J Phys Anthropol* 2003.
79. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Investigation* 1996;97:2859-65.
80. Ingvar EK, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92.
81. Kirchengast LJ, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-60.
82. Yildirim B and Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358-64.
83. Balen AH. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7: 522-52.

84. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-12.
85. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, et al. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2001;74:547-52.
86. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van North JJ, et al. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990;54:255-59.
87. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterisation. *Ann Intern Med* 1997;126:32-35
88. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Srzednicki M, et al. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991;14:569-75.
89. Nestler JE. Polycystic ovarian syndrome: metabolic and cardiovascular complications. In: Kreisberg RA, program director. *Clinical Endocrinology Update 2003 Syllabus*. Chevy Chase, MD: The Endocrine Society Press, 2003;299-303.
90. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia* 1980;19:205-10.
91. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25
92. Cussons JA, Stuckey GA Bronwyn, Watts FG. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives [review]. *Atherosclerosis*: in press, corrected proof. available online 28 November 2005
93. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.

94. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000;73:150-56.
95. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, Lanska V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-84.
96. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 1995;15:821-26.
97. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581-86.
98. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595-600
99. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Sovio U, et al. Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Metabolic cardiovascular disease risk factors in women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2114-18.
100. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-51.
101. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:455-62.
102. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71:599-603

103. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:463-71.
104. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-22.
105. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-94.
106. Holte J, Gennarelli G, Berne C, et al. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996;11: 23-28.
107. Zimmermann S, Philips RA, Finegood DT, Wilkenfeld C, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:508-13.
108. Sampson M, Kong C, Patel A, Unvin R, et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996;45:623-29.
109. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma Jing, et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke* 1994;25:66-73 .
110. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian MA. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004;175:353-59.
111. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-32.

112. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:2414-21.
113. Okman-Kılıç T, Güldiken S, Küçük M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Journal* 2004;51: 505-508
114. Yılmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoç A, et al. The effects of rosiglitazon and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000.
115. Schachter M, Raziel A, Friedler S, et al. Insulin resistance in patient with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003;18:721-727.
116. Loverro G, Lorusso F, Mei L, et al: The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2001;53:157-162.
117. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;76: 511–516.
118. Ovalle F and Aziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil and Steril* 2002;77:1095-105.
119. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-69.
120. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-46.
121. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Polendne R, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-89.

122. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen MR, Ruokonen A, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:1266-74.
123. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:99-109.
124. Legro RS, Blanche P, Krauss M.R, Lobo L.A. Alterations in low-density and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:990-95.
125. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27
126. Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004;113:214-20 .
127. Unluhizarci K, Kelestimur F, Sahin Y, Bayram F. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17alpha enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;140:56-61.
128. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, et al. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999;51:231-36.
129. la Marca A, Morgante G, Paglia T, et al. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72: 985- 89
130. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
131. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4075-79.

132. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-54.
133. La Marca A, Artensio CA, Stabile G, Volpe A. Metformin treatment of PCOS during adolescence and the reproductive period. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2005;121:3-7.
134. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139-46.
135. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruukonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:691-96.
136. Açıbay O, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996;65:946-49.
137. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-30.
138. Aruna J, Kumar S, Dadhwal V, Vimala N. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *International J Gynecol and Obstet* 2004;87:237-41
139. Mansfield R, Galea R, Brincat M and Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79:956-62.
140. De Leo V, La Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1598–600.
141. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens and insulin in hirsute and obese women *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2057-62.

142. Kandarakis ED, Koili C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138:269-74
143. Genazzani D.A, Battaglia C, Malavasi B, et al. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:114-119
144. Jonathan M Lord, Ingrid H K Flight, Robert J Norman. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327;951-57
145. Etler K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol- cyproterone acetate in nonobese polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002 :7;1729-1737
146. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893- 902.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ayşe YILMAZSOY'a ait "Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Metformin Tedavisinin Metabolik Parametreler ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza