



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA METABOLİK
PARAMETRELER, SERUM ANDROJEN DÜZEYLERİ VE İNSULİN
DİRENCİ GÖSTERGESİ OLARAK TRİGLİSERİD/HDL KOLESTEROL
ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Firdevs ULUTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA METABOLİK
PARAMETRELER, SERUM ANDROJEN DÜZEYLERİ VE İNSULİN
DİRENCİ GÖSTERGESİ OLARAK TRİGLİSERİD/HDL KOLESTEROL
ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Dr. Firdevs ULUTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	21
Bulgular	25
Tartışma ve Sonuç	34
Kaynaklar	41
Teşekkür	48
Özgeçmiş	49

ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS) tüm kadınların %6-10'unu etkileyen en yaygın endokrinopatilerden biridir. Kadınlardaki androjen fazlalığının ve menstrüel düzensizliğinin en önemli sebebidir. Klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizm ile karakterize bu sendroma; tip 2 diabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, obezite, dislipidemi, obstruktif uyku apne sendromu gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörü oldukları bilinen durumların eşlik ettiği bilinmektedir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %40-85'i kendi yaşındaki kadınlarla kıyaslandığında fazla kilolu veya obezdir. İnsülin direnci hem zayıf hem de obez PKOS'lu kadınlarda sırasıyla %30 ve %70 oranında bulunmaktadır. Bu hastalarda ayrıca tip 2 DM riski artmıştır. Bugün için insülin direncinin; PKOS'ta intrinsik bir faktör olduğu, artmış vücut kitle indeksi ile şiddetlendiği bilinmektedir. PKOS'lu çoğu kadının normal kadınlarla kıyaslandığında obeziteden bağımsız olarak insülin dirençlerinin olduğu ve hiperinsülinemik oldukları gösterilmiştir. PKOS'ta metabolik sendromun parçası olarak dislipidemi sık görülmektedir. PKOS'lu kadınlarda yapılan çok sayıdaki çalışmada bu hastalarda insülin direnci ile orantılı olarak yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düşüklüğü, trigliserid (TG) yüksekliği ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) yüksekliği saptanmaktadır. TG/HDL-K oranı birçok çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi açısından bel çevresi, homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) değeri ile karşılaştırılmış ve aralarında korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamıza obez olan ve olmayan PKOS'lu hastalar ile PKOS olmayan sağlıklı toplam 60 hasta dâhil edildi. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri, insülin dirençleri ve hiperandrojenizm bulguları not edildi. Tüm hastalarda kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel/ kalça oranı (BKO), kan basıncı, vücut yağ oranı (VYO), modifiye Ferriman Gallwey skorlaması ve diğer hiperandrojenemi bulguları değerlendirildi. Tüm hastaların açlık glukoz, açlık insülin, lipid profili, total testosteron, serbest androjen indeksi,

dihidroepiandrosteronsülfat düzeyleri kaydedildi. İnsülin direnci göstergesi olarak TG/HDL-K oranı ile HOMA-IR, VKİ, BKO, VYO arasındaki korelasyon incelendi.

Çalışmamızda obez PKOS'lu hastalarda, obez olmayan PKOS'lu ve PKOS olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek TG/HDL-K oranı ve bununla ilişkili olarak daha yüksek HOMA-IR değeri, VKİ, BKO, VYO saptandı. PKOS'lu obez olmayan hastalarda sağlıklı grupta olduğu gibi insülin direnci yoktu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde TG/HDL-K oranı ile HOMA-IR, VKİ, BKO, VYO, hiperandrojenizm klinik ve laboratuvar sonuçları arasında korelasyon saptandı.

PKOS'lu hastalarda yaygın metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri mevcuttur. Bu yüzden bu hastalarda erken tanı ve tedavi çok önemlidir. PKOS olan hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile insülin direnci arasındaki ilişki günümüzde net olarak bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerozu öngörmede TG/HDL-K oranı belirleyici bir parametre olarak öngörülmektedir. İnsülin direncinin göstergesi olarak klinik pratikte kolaylıkla bakılabilen TG/HDL-K oranının değerlendirilmesi hastaların kardiyovasküler risklerini saptamada önemli bilgiler verebilecektir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, TG/HDL-K oranı.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN METABOLIC PARAMETERS, SERUM ANDROGEN LEVELS AND TRIGLISERID/HDL CHOLESTEROL RATIO AS AND AN INDICATOR OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH POLICYTIC OVERY SYNDROME

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathies in women, affecting between 6 and 10 percent of women overall. It is the important cause of both menstrual irregularity and androgen excess in women. The syndrome is characterized clinically by oligomenorhea and hyperandrogenism, as well as the frequent presence of associated risk factors for cardiovascular disease, including type 2 diabetes (DM), impaired glucose intolerance, insulin resistance, obesity, dyslipidemia, obstructive sleep apnea. Approximately 40 to 85 percent of women with PCOS are overweight or obese compared with age matched controls. Insulin resistance is present in both lean and obese women with PCOS (30 and 70 percent, respectively) compared with age and weight matched controls. These patients are also at increased risk for type 2 DM. Today we know that insulin resistance is definitively intrinsic to PCOS and exacerbated by body mass index (BMI). Most women with PCOS are also hyperinsulinemic and insulin resistant, independent of obesity compared with normal women. Dyslipidemia is common as part of metabolic syndrome. Most studies of women with PCOS have demonstrated having low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and high triglyceride concentrations (TG), consistent with their insulin resistance, as well as an increase in low density lipoprotein cholesterol. In many studies, TG/HDL-C ratio was compared with the value of waist circumference, Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) for the determination of cardiovascular risk factors and correlation was determined.

A total of 60 patients non obese and obese PCOS and non PCOS were included in the study. The anthropometric measurements, insulin resistance and hyperandrogenism of all patients were noted. In our study we investigated the relationship between insulin resistance, antropometric values, laboratory findings in all 60 patients. For this purpose, we evaluated these parameters all of patients; body weight, body mass index, waist circumference, waist/hip ratio, blood pressure, acne, alopecia and modified Ferriman Gallway score. We studied laboratory results including liver enzymes, fasting glucose, fasting insulin, lipid profiles, total testosterone, free androgen index, dehydroepiandrosterone sulfate, HOMA-IR, vitamine D all of the patients.

In our study, we found higher TG/HDL-C ratio and higher HOMA-IR value, body mass index, waist/hip ratio, body fat ratio in obese PCOS patients than non obese PCOS and non PCOS control group. Non obese patients with PCOS had no insulin resistance, as in the healthy group. When all patients were evaluated, there was a correlation between TG/HDL-C ratio and clinical and laboratory results of HOMA-IR, body mass index, waist/hip ratio, body fat ratio and hyperandrogenism.

Patients with PCOS have common metabolic disorders and cardiovascular risk factors. So early diagnosis and treatment is very important for this patients. We agree that in the future TG/HDL-K ratio can be used predictor of atherosclerose and cardiovascular diseases. TG/HDL-C ratio is predicted as a determining parameter in predicting cardiovascular diseases and atherosclerosis. Assessing the TG/HDL-C ratio, which can be readily viewed in clinical practice as a marker of insulin resistance, may provide important information in detecting cardiovascular risks in patients.

Key words: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, TG/HDL-C ratio



GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrin metabolik bozukluktur (%6-10). Reprodüktif dönemde görülen multisistemik, metabolik bir sendrom olarak; tip 2 diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, obezite, hipertansiyon, depresyon ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak ön plandadır (1). PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinen insülin direnci, farklı çalışmalarda bu kadınların %30-70'inde mevcuttur. İnsülin direncinin bu hastalardaki android tip abdominal obezite ile ilişkili olduğu bugün yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu hastalardaki kardiyovasküler risk artışının insülin direnci, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dâhiliye polikliniklerine başvuran PKOS tanısı alan 20 obez ve 20 obez olmayan 40 PKOS hastası ile 20 sağlıklı genel tetkik hastasının antropometrik ölçümleri, laboratuvar bulguları ve insülin direnci göstergeleri karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 3 grupta toplanan hastalarda insülin direnci göstergesi olarak Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) ile trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (TG/HDL-K) arasındaki korelasyon, klinik ve laboratuvar olarak hiperandrojenizm insülin direnci arasındaki ilişki ve tüm laboratuvar bulguları ile hastaların antropometrik ölçümleri arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır. Yapılacak olan karşılaştırmaların sonucunda gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir sonuç elde edilmesi durumunda PKOS'lu hastalar metabolik sendrom parametreleri açısından öngörülebilecek ve bu olgularda var olan hastalığın tespiti veya ileride gelişebilecek hastalığın erken tanısı ve komplikasyonlarına yönelik farkındalık sağlanmış olacaktır. Böylece hastalar hakkında, kardiyovasküler risk faktörü olan çok sayıda hastalık açısından

rutinde çalışılan lipid parametrelerinden yola çıkılarak insülin direnci konusunda fikir sahibi olunacaktır.

PKOS'lu olguların erken dönemde tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi ileri yaşlarda ortaya çıkabilecek olası metabolik komplikasyonların belirlenmesi ve tedavisi açısından önemlidir, çünkü PKOS tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu olgular olası kardiyovasküler hastalık risk oluşturan sistemik hastalıklar açısından yakından takip edilmelidir (3). PKOS tanısı alan her hastada kardiyovasküler risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Her tanı alan hastada kan basıncı ölçülmeli, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalı, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalı ve açlık lipid parametreleri çalışılmalıdır (4).

1. Tanım

PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen; diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, obezite ve kanser gibi ciddi sağlık sorunları ile ilişkilendirilen; kronik oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm klinik ve/veya laboratuvar bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) seyreden reproduktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik ve metabolik bozukluktur (5).

İlk olarak 1935 yılında, Stein-Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiş olup bu kadınlara bilateral overyan wedge (kama) rezeksiyonu yapılmıştır. Ovulatuvar siklusun geri döndüğü ve wedge rezeksiyonun hastalık tedavisinde uygun bir yöntem olduğunu yayınlanmıştır (1). Yapılan çok sayıda çalışmada insülin direnci ve PKOS arasında ilişki kurulmuş, geçen seksen yılda PKOS alanında çok önemli gelişmeler saptanmış olsa da halen etyopatogenez ve tanı kriterleri açısından tartişmalar sürmektedir (2).

2. Sıklık

Sıklığı tanıda kullanılan kriterlere göre değişmektedir (3). Türkiye’de gerçekleştirilen, her üç PKOS tanı kriterinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre ülkemizde PKOS prevalansı National Institutes of Health (NIH), Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6, %15 ve %19’dur (4).

3. Tanı Kriterleri

Kıllanma artışı, âdet düzensizliği, obezite ve klasik polikistik over görüntüsü ile başvuran kadınlarda tanı koymak oldukça kolay olmasına rağmen bu bulgulardan birkaçı olduğunda hangisinin tanı açısından daha spesifik olduğu konusunda önemli tartışmalar mevcuttur.

Günümüze kadar; NIH 1990, Rotterdam Konsensus 2003, AES 2006, AE-PCOS 2009 raporları olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir ancak tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır (1). Son olarak 2012 Aralık’ta NIH kanıta dayalı metodoloji çalıştay; kapsamlı kriterleri nedeni ile 2003 Rotterdam kriterlerinin benimsenmesi gerektiğine karar kılmış ve polikistik over görünümünün tanı için gerekli veya yeterli olmamasından dolayı yeni isim belirlenmesi gerekliliğine karar vermişlerdir. Metabolik reproduktif sendrom olarak adlandırılabilen önerilmiştir.

2003 yılında Rotterdam’da düzenlenen European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)/American Society for Reproductive Medicine (ASRM) konsensusunda, diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile PKOS tanısı koyulması önerilmiştir (5);

1. Oligomenore ve/veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografide polikistik overler

Ovulatuvar disfonksiyon ise menstrüel öyküde aralıklarının 21 günden kısa veya 35 günden uzun olması olarak tanımlanmaktadır ancak unutulmamalıdır ki PKOS tanılı hastaların %20’sinde menstrüasyonlar düzenlidir.

Hiperandrojenizm laboratuvar bulgusu olarak başta total testosteron olmak üzere serum androjen düzeylerinin yüksek olması beklenmektedir. Klinik olarak ise hasta hirsutizm, akne, alopesi ve nadiren virilizm bulgular ile başvurabilmektedir.

Polikistik over morfolojisi için bir overde 12 veya daha fazla, 2-9 mm çapında antral folikülün bulunması ve/veya over volümünün 10 ml'den fazla olması gereklidir ve bu görünümün tek overde olması yeterlidir. Ultrasonografik PKO görüntüsü, sağlıklı kadınlarda %30'lara varan oranlarda bulunabileceği gibi PKOS'u taklit eden başka klinik durumlarda da görülebilir (5). Normal menstrüel siklusu olan kadınların %50'sinde tek overde 12 ve üzerinde folikül olduğu gösterilmiştir (6). Yaşla birlikte folikül sayısı ve over volümünün azaldığı unutulmamalıdır (7).

PKOS tanısı öncesinde hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NK-KAH), Cushing sendromu ve androjen salgılayan tümörler dışlanmalıdır. Hastadan ayrıntılı ilaç anamnezi alınmalı ve androjenler, steroidler ve progesteron ajanları sorgulanmalıdır (Tablo-1).

Tablo-1: PKOS ayırıcı tanısı.

Hiperprolaktinemi	Serum prolaktin (PRL) ölçümü
Tiroid hastalığı	Serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ölçümü
NK-KAH	Erken foliküler fazda 17-OH progesteron
Cushing Sendromu	1 mg deksametazon baskılama testi (DST)
Akromegali	Büyüme hormonu (GH) süpresyon testi
Androjen salgılayan tümör	Over ve adrenal görüntüleme

NK-KAH: Non klasik konjenital adrenal hiperplazi, **PRL:** Prolaktin.

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, **DST:** Deksametazon baskılama testi, **GH:** Büyüme hormonu.

4. Etyopatogenez

Çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen patofizyolojisi net değildir ve kronik karmaşık bir seyri mevcuttur ve multifaktoriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Aşağıda sayılan faktörlerin sinerjistik etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir.

- Genetik faktörler
- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- Steroidogenez bozukluğu
- İntraovaryan faktörler
- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- Obezite
- Anormal granüloza hücreleri
- Enzimatik defektler

4.1. PKOS Etyopatogenezinde İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

Klinik pratikte insülin direnci, mevcut olan endojen veya eksojen insüline verilen subnormal glukoz cevabıdır (8). Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (9). İnsülin direnci bilindiği üzere obezite, tip 2 DM, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gelişiminde en çok suçlanan faktördür ve toplumda sık rastlanılan yaygın bir fenomendir.

İnsülin direnci; insülinin pankreasın β -hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir etki azalması olarak tanımlanabilir. Metabolik etkiler (karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması) ve büyüme, farklılaşma, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi, gen transkripsiyonu gibi mitojenik etkiler görülebilmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt mevcuttur (9).

İnsülin direnci; insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikör veya insülin etkisine karşı inhibitör varlığına bağlı

olabilir. Prereseptör düzeyindeki patogeneze baktığımızda; insülin genindeki yapısal mutasyonlara bağlı defektif insülin molekülleri oluşur ve proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en büyük nedenin postreseptör düzeydeki defektlerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Allta yatan mekanizma insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, reseptör sinyal ileti sisteminde bozukluklar, glukoz transportunda azalma, glukoz fosforilasyonunda azalma, glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma, glukoz/glukoz oksidasyonunda defektler olabilir (9). İnsülin direncinin moleküler patogenezi, anlaşıldığı kadarıyla multifaktöriyeldir (10).

PKOS'lu hastalarda %50-70 oranında obezitenin derecesine göre insülin direnci izlenebildiği bilinmektedir (11). PKOS'ta insulin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini arttırmakta ve ayrıca seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır. Hiperinsülinemi ile hiperandrojenizm arasında anlamlı bir ilişki vardır. Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile serum androjen düzeylerinin azaldığı görülmüştür (12,13). PKOS'ta insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) reseptörlerine bağlanır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1; luteinizan hormon (LH) reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'in bağlanma kapasitesini artırır, normalde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1), IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Fakat yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur ve ovaryan androjen sentezi arttırılmış olur (12,13).

4.2. PKOS Etyopatogenezinde Obezitenin Rolü

Obezitenin varlığı, bu hastalarda insülin direncini, hiperinsülinemi düzeyini, ovulatuar ve menstrüel disfonksiyon şiddetini, gebelik sonuçlarını kötüleştirir ve artmış metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, uyku apne sendromu ve glukoz intoleransı insidansı ile ilişkilidir. PKOS'lu hastaların %40-60'ında android tip obezite mevcuttur (14,15). Obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır (6,9).

4.3. Gonadotropin Sekresyon Defekti

PKOS'ta hipotalamus-pitüiter-over aksında fonksiyonel bozukluk tanımlanmış olup LH piklerinin amplitüdü ve frekansı ile ortalama LH konsantrasyonu artmıştır. Buna gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'a yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (10,16).

PKOS'lu hastalarda LH'in aksine, pitüiter folikül uyarıcı hormon (FSH) sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. Düşük FSH düzeyinin kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ile oluştuğu; artmış GnRH pulsalitesinin de LH- β gen ekspresyonunu FSH- β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen mekanizmadır (16). Folikül sayısındaki artışın mekanizması henüz bilinmemektedir; ancak birçok kanıt anormal androjeni işaret etmektedir. Dişi rhesus maymunlarına dihidrotestosteron (DHT) uygulanması sonucu over hacmi ve folikül sayısında artış saptanması da androjenlerin over hücreleri üzerindeki etkisi çalışmalarda gösterilmiştir (10). PKOS'lu kadınlarda yapılan bazı çalışmalarda folikül sayısı ile serum testosteron ve androstenedion seviyeleri arasında pozitif korelasyongörülmektedir (10).

4.4. Steroidogenez Değişiklikleri

LH overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Ayrıca teka hücrelerinde bulunan IGF-1 ve IGF-2 reseptörlerinin uyarılması overden androjen üretimini arttırmaktadır.

4.5. Genetik Faktörler

PKOS ile ilişkili yüzü aşan gen gösterilmiş ancak takip eden çalışmalarda farklı toplumlarda aynı genlerin replikasyonu başarısızlıkla sonuçlanmıştır. En geniş ikiz çalışmasında monozigotlar arasında %70, dizigotlar arasında %31 korelasyon bulunmuş olup ayrıca PKOS'lu annelerin kız çocuklarında %20-40 oranında PKOS saptanmıştır. Olası genetik defektler incelendiğinde PKOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır (17,18).

İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir. Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır (19).

5. Klinik Bulgular

PKOS'un farklı klinik prezentasyonlar ile başvuran, altında çok farklı etyolojik faktörleri barındıran bir sendrom olduğu unutulmamalıdır. Bu sendromun anahtar özellikleri oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizmdir. Diğerleri ise ultrasonografideki (USG) polikistik over morfolojisi, infertilite, obezite ve insülin direncidir.

Hasta karşımıza peripubertal dönemde başlayan oligomenore, amenore, anormal uterin kanama, gecikmiş menarş; hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, androjenik alopesi) veya infertilite ile başvurabilir. Çoğu kadında hem klinik hem de laboratuvar olarak hiperandrojenizm bulguları mevcuttur. Ses kalınlaşması, meme atrofisi, kliteromegali gibi virilizm bulguları ise nadirdir ve ovaryan hipertekozisi veya androjen salgılayan tümörü akla getirmelidir. Erken yaşlarda menstrüel düzensizlikler daha sık iken daha ileri yaşlarda hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır. 40 yaşından sonra PKOS'lu kadınların daha düzenli sikluslarla başvurdukları bildirilmektedir (1,3).

5.1. Kronik Oligo-anovulasyon, Menstrüel Düzensizlikler

PKOS'ta anahtar bulgu ovulatuvar disfonksiyondur. Klinik olarak başta oligomenore olmak üzere amenore ve infertilite, menoraji, metroraji, pelvik ağrı, premenstrüel sendrom ile hastalar başvurabilir. Normal veya gecikmiş puberte görülebilir (18).

Oligomenore yılda dokuzdan az sayıda menstrüasyon siklusu geçirme; amenore ardışık 3 ay boyunca menstrüasyon siklusu oluşmaması olarak tanımlanmaktadır. 40 yaşından sonra adet düzensizliğinin azaldığı unutulmamalıdır. PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde oligomenore ve %25'inde amenore saptanabilir. Polimenore nadir olarak görülebilir. Balen ve

ark.'nın yaptığı PKOS tanısı alan 1741 kadının katıldığı geniş çaplı araştırmada kadınların %30'unun normal menstrüel siklus, %47'sinin oligomenore ve %19'unun amenore ile geldikleri gösterilmiştir (19). Bu hastalarda ovulatuvar fonksiyon bozukluğu iki şekilde; ilk olarak beden ısısındaki bifazik paternin kaybolmasıyla, ikinci olarak âdetin 21. gününde bakılan progesteron düzeyinin 2 ng/ml altında olmasıyla anlaşılabilir (20).

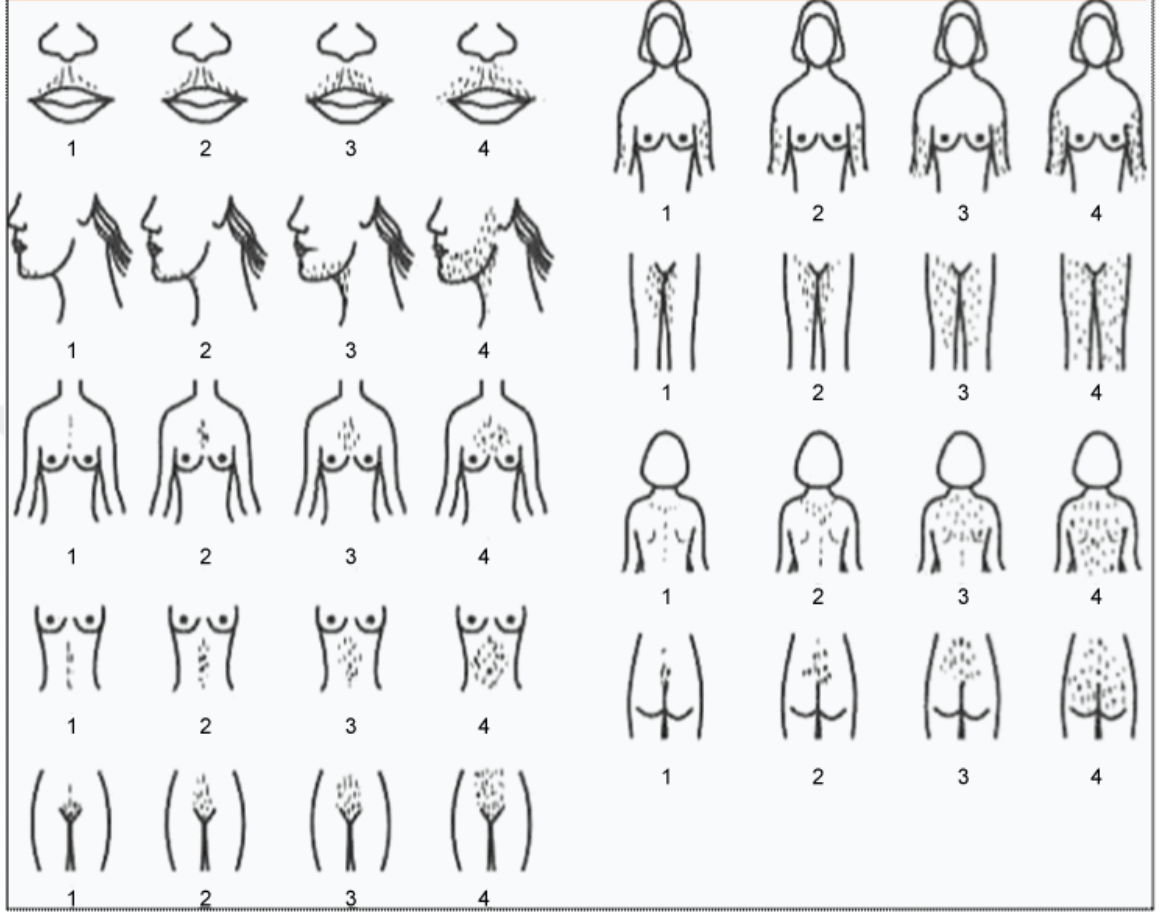
5.2. Hirsutizm

Hirsutizmin doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık sebebi PKOS'tur. Vücutta toplam 5 milyon kıl folikülü vardır. Bunların yaklaşık yüzünü kafa derisinde bulunur. Dudak mukozası, avuç iyi ve ayak tabanı dışında bütün vücut kıllarla kaplıdır. Doğumdan sonra çok az sayıda yeni kıl folikülü oluşurken, 40 yaşından sonra kıl folikülü sayısı azalmaya başlar (14).

Pigmente olmayan ince yumuşak vellüs kılların androjen bağımlı bölgelerde kalın pigmente terminal kıllara dönüşüp erkek tipi dağılmasına hirsutizm adı verilir. Hirsutizm kandaki androjen düzeyinin yanı sıra kıl folliküllerinin androjenlere karşı duyarlılığına da bağlıdır. Yani anovulatuvar, hiperandrojenemik kadınlarda klinik olarak hirsutizm mevcut olmayabilir. Hirsutizm oluşması için androjen duyarlı pilosebaceöz ünite veya kıl folikülü gerekmektedir (21). Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda, PKOS tanısı alan kadınlarda %75-80'e varan oranlarda bulunur (22).

1961 yılından itibaren Ferriman Gallwey Skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt alt ve üst kesimi, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre 0 ile 4 arasında puan verilir. Toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edilir. Skoru 8-15 arası olan olgular hafif, 16-25 arası olanlar orta ve 25 üzeri olan olgular ise ciddi hirsutizm olarak adlandırılır (23). FGS hirsutizm ciddiyetini belirlemede ve farmakolojik tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır (Şekil-1). Ancak akılda tutulması gereken etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak kişilerde hirsutizmin şiddetinin değişebileceğidir. Örneğin Asyalı kadınlarda hirsutizm etnik olarak daha az şiddettedir (24). Asya'lı kadınların

daha düşük FGS skoruna sahip olmasına rağmen hirsutizm olarak kabul edilebileceği akılda tutulmalıdır.



Şekil-1: Ferriman Gallwey skorlaması.

5.3. İnfertilite

İnfertilite nedeni ile başvuran hastalarda anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedeni PKOS'tur. FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insüldirenci ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok medyatör dengesinin bozulması oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmakta ve anovulasyona yol açmaktadır. Kilo veren infertil anovulatuvar obez hastaların hipotalamo-hipofiz-over aksında düzelme ile menstrüasyonlarının düzene girdiği, ovülasyon indüksiyonlarına cevabın arttığı, hatta spontan gebeliğin olduğu bilinmektedir.

5.4. Akantozis Nigrikans

Ense, aksilla, meme altı gibi deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen koyu kadifemsi plaklardır. Patolojik preparatlarda melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması değil de epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu mevcuttur. PKOS'lu hastalarda %1-3 oranında bulunabildiği belirtilmektedir (8). Adölesan PKOS hastalarında akantozis nigrikansa daha sık rastlanılabilir. Hiperandrojenizm, insülin direnci ve akantozis nigrikans birlikte görüldüğünde HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır.

5.5. Akne

Kıl folikülünün inflamasyonu olan akne PKOS'lu hastaların %15-25'inde saptanabilir (8,9). Akne adölesan dönemdeki kız çocuklarında yaygın olarak bulunur. Bununla beraber 20'li yaşların sonlarına doğru devam eden kalıcı akne varlığında hiperandrojeni varlığı düşünülmelidir. Pilosebaceöz üniter doku testosterona farklı oranda yanıt verdiği için akne derecesi ile serum testosteron düzeyi arasında doğru orantılı bir ilişki yoktur. Bazı olgularda yüksek androjen düzeylerine rağmen akne görülmemesi bu durumla açıklanabilir. Normal kişilerde de siklusun ikinci yarısında hormon salgılanmasındaki dalgalanmalara bağlı akne oluşabildiği bilinmektedir.

5.6. Androjenik alopesi

Sadece vertekste olan saç kaybı doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5'inde hiperandrojeneminin diğer belirti ve bulguları olmadan gözlenebilmektedir. Yaygın veya erkek tipi bitemporal saç kaybı virilizm olmadan pek beklenmemektedir. PKOS'lu hastalar tüm alopesili kadınların %10-40'nı oluşturur (25). Kadınlarda alopesi ya da saç dökülmesinin tek başına varlığı PKOS'un dermatolojik bir işareti olabilir. Beslenme bozuklukları, kilo kaybı, anemi, tiroid disfonksiyonunda da alopesi görülebilmektedir (25).

6. Laboratuvar Bulguları

Kadınlarda androjen kaynağı adrenal korteks ve overdir. Testosteron over kaynaklı, DHEAS adrenal bez kaynaklı, androstenedion ise hem adrenal

bez hem de over kaynaklıdır. Over dolaşımdaki DHEAS'ın %20'sini, androstenedionun %50'sini ve testosteronun %25'ini üretir. DHEA adrenal bezden salgılanan en baskın androjen olup sülfürik asitle esterleşmesinden oluşan DHEAS ise adrenal androjen üretiminin en önemli belirteçidir. Sağlıklı bir kadında dolaşımdaki testosteronun %80'i SHBG'e bağlı iken, %19'u albumine bağlıdır ve %1'i ise serbest olarak kanda dolaşır. PKOS'ta tek başına tanısız biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Laboratuvar testleri tanı kadar ayırıcı tanı için de gereklidir. Ölçüm ve uygulama tekniğine bağlı olarak PKOS'lu hastaların %50 ile %90'ında artmış serum androjen seviyeleri mevcuttur. %60-70 olguda testosteron düzeyi ve %20-30 olguda ise DHEAS düzeyi artmıştır (26).

Total testosteron düzeyinin normal değerleri 20-60 ng/dl'dir. Total testosteron düzeyi 150 ng/dl'den yüksekse testosteron salgılayan adrenal tümör, over tümörü, ya da ovaryan hipertekozis akla gelmelidir. PKOS'lu olgularda total testosteron düzeyi genellikle 150 ng/dl'den daha düşüktür. Serum total testosteron düzeyinin overyan hiperandrojenizm için ve SHBG düzeyinden etkilenmeyeceği için tanısız değeri daha fazladır ve genellikle yüksek bulunur. SHBG'nin azalmasına bağlı olarak serbest testosteron düzeyi artar.

DHEAS düzeyi 700 µg/dl'den yüksek olması adrenal tümörü düşündürmelidir. Bazen adrenal kanserler DHEA'u sülfatlama yeteneğini kaybeder ve DHEAS düzeyi artmayabilir, bu nedenle normal DHEAS düzeyi adrenal kanseri dışlamayabilir. Bugün için önerilen yaklaşım şiddetli hiperandrojenizm bulguları olan hastalarda DHEAS düzeyinin ölçülmesidir.

Serum androstenedion ve PKOS ve hirsutizm değerlendirmesi arasındaki ilişki net değildir. 2 büyük çalışmada %21 ve %4 oranında PKOS'lu hastalarda izole androstenedion yüksekliği saptanmıştır ve insülin duyarlılığı ile negatif korelasyonu gösterilmiştir (27).

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NK-KAH), 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeyinin erken folliküler fazda <200 ng/dL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki hastalarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı sonrası ölçülen 17-OHP

seviyesinin >10 ng/mL olması 21-Hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Hirsutizm ve menstrüel düzensizlik nedeniyle başvuran kadınlarda NK-KAH ayırıcı tanısının yapılması tedavi planlarındaki farklılıklar nedeniyle önerilmektedir.

Amenore nedeniyle başvuran kadınlarda; beta insan koryonik gonadotropin (β -HCG), PRL, TSH, FSH düzeyleri ölçülmelidir. Genel olarak PKOS tanısında LH ölçümünün yeri olmamakla birlikte, LH/ FSH oranının tanıyı destekleyici bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur (15,16). PKOS'ta prolaktinoma olmaksızın %30'a varan oranlarda hafif orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir.

Her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz. HOMA ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır. Bu teknik bazal glukoz ve insülin konsantrasyonundan β - hücre fonksiyonu ve insülin direncini kantitatif değerlendirme metodudur.

7. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri

PKOS'lu hastaların kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tip 2 DM, obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon dışında NAFLD, obstruktif uyku apne sendromu, depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları açısından riskli hastalar oldukları bilinmektedir.

7.1. Glukoz Metabolizma Bozukluğu

Polikistik over sendromu, tip 2 DM ve metabolik sendrom patofizyolojisinde insülin direnci ortak olarak yer almaktadır. Genel popülasyonda metabolik sendrom prevalansı %24 civarında saptanırken, yeni tanı almış PKOS vakalarında metabolik sendrom prevalansı %11-46 arasında bildirilmektedir (28).

PKOS, tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40'a varan oranlarda bildirilmektedir. Ayrıca PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransından aşikâr DM gelişme riski 5-10 kat

arasında artmıştır. PKOS'ta tanı almamış DM sıklığı %10 düzeyindedir ve tüm PKOS hastalarında glukoz intoleransı yönünden tarama yapılması önerilmektedir. Sadece açlık glukoz düzeylerinin taranması ile bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar atlanabileceğinden PKOS'lu hastalara OGTT yapılması birtakım çalışmalarca desteklenmektedir (29). Yapılan çalışmalarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2.saat glukozla uyarılmış glukoz seviyeleri, açlık glukoz düzeylerinden daha değerli sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Eğer hasta OGTT için uygun değilse hastadan açlık glukoz ve Hemoglobin A1c (HBA1c) çalışılabileceği belirtilmiştir (9,29). Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından hazırlanan klavuzda DM açısından yüksek riskli kişilerin açlık glukoz düzeyleri normal olsa da OGTT ile taranmaları önerilmiştir. PKOS DM için risk faktörü olarak belirtilen durumlar içinde gösterilmiştir (30,31).

7.2. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık

Hiperinsülinemi ve insülin direnci ile erken yaşlarda başlayan süreç visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 DM gibi birçok hastalık için zemin hazırlamaktadır (32). İnsülinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerine direk hipertrofik etkisi yanında iskelet kasında da nitrik oksit (NO) ve endotelin-1 (ET-1) üzerinden etkisi mevcuttur. PKOS'lu hastalarda endotelden salınan kuvvetli vazokonstriktör olan ET-1 seviyelerinin kilodan bağımsız olarak artmış olduğu görülmüştür. Ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olan ateroskleroz sıklığının ve tromboza eğilimin bu hastalarda arttığı bilinmektedir (33).

Prematür aterosklerotik hastalıkların saptanmasında bakılan karotis arterin intima media kalınlığı (KİMK) özellikle 50 yaşından sonra PKOS'lu hastalarda daha belirgin biçimde artmaktadır. PKOS tedavisinde de çok sık kullanılan etinil östradiol ve siproteron asetat içeren oral kontraseptiflerin de KİMK'ında artış yaptığı görülmüştür (33,34). Kronik inflamasyonun da KVH için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. PKOS'ta c-reaktif protein (CRP) seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum obezite ve insülin direnci ile bağlantılı iken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir (34,35). KVH için tüm bu risk faktörlerini taşıyan PKOS'lu hastalar için doğru tedavi ve

yaşam tarzı modifikasyonları ile ileride yaşanabilecek komplikasyonları en aza indirmek mümkündür.

7.3. Dislipidemi

Dislipidemi PKOS'lu hastalarda yaygın görülen metabolik anormalliktir. Ulusal kolesterol eğitim programına göre PKOS'lu hastaların %70'inde lipid parametrelerinde bozukluk izlenmektedir (35). İnsülin direncinin dislipideminin oluşmasında anahtar rolü bulunmaktadır. Genellikle total kolesterol (TK), TG ve LDL-K düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyleri düşüktür. Hepatik lipaz aktivitesinin PKOS'lu kadınlarda artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar daha aterojenik özelliktedir. Bu durum HDL-K düşüklüğü ve LDL-K yüksekliğini açıklamaktadır. Talbott ve ark.'nın yaptıkları çalışmada PKOS'lu hastaların %45'inde metabolik sendrom saptamışlar, bu subgruptaki hastaların %95'inde HDL-K seviyesinde düşüklük, %56'sında trigliserid seviyelerinde yükseklik görülmüştür. Çalışmaların çoğunda en yaygın patern HDL-K düşüklüğü, trigliserid seviyesinin yüksekliğidir (36).

7.4. Hipertansiyon

PKOS ve hipertansiyon konusunda veriler çelişkili olmakla birlikte yaşın artmasına paralel olarak PKOS hastalarında hipertansiyon sıklığı da artmaktadır. Özellikle obezite ve insülin direnci nedeniyle PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. İlk beklenen klinik bulgu adölesanlarda gece beklenen kan basıncı düşüşünün olmamasıdır.

7.5. Kanser

PKOS'lu hastalardaki kronik karşılanmamış östrojen sebebiyle endometriumda hiperplazi ve adenokarsinom riski artmıştır. PKOS olmayanlara göre bu risk 4 kat artmıştır (37). PKOS'lu premenopozal hastalarda saptanan 2 veya daha fazla endometriyal polibin malignite prevelansını arttırdığı görülmüştür. PKOS ile meme ve over kanseri arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. PKOS'lu kadınlarda rutin ultrasonografi (USG) ile endometrium kanseri taraması önerilmemektedir. Tek başına PKOS'un değil; obezite, oligo-anovulasyon, hiperinsülinizm, hiperandrojenizm gibi birçok faktörün kanser etyopatogenezinde rol oynadığı

düşünülmektedir (38). Anovulatuvar sikluslar nedeni ile premenopozal dönemde meme kanserine karşı koruyucu olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (39).

7.6. Obezite

Dünya sağlık örgütünce (WHO); VKİ (kg/m^2) 18,5 ile 24,9 arasında normal kilolu, $\text{VKİ} \geq 25$ (kg/m^2) ise fazla kilolu, $\text{VKİ} \geq 30$ (kg/m^2) ise obez olarak tanımlanmıştır. Android obezite yağ dokusunun karında birikmesi iken jinekoid obezite yağ dokusunun femoral ve gluteal bölgede birikim şeklidir. İkisinin ayırımında bel kalça oranı kullanılmaktadır. Bu oran 0,82 ile 0,85 arasında normal sınırlarda kabul edilmektedir. 0,85 üzeri ise android obezite 0,85 altındaki değerler jinekoid obezite olarak değerlendirilmektedir (40). PKOS'ta daha çok android tipte obezite görülmektedir (13,14). PKOS'lu kadınlar kendi yaş grupları ile karşılaştırıldığında %40-85'inin fazla kilolu ve obez olduğu gösterilmiştir (14). PKOS'ta obezite ve android obezite riski sırasıyla 2,8 ve 1,7 kat artmıştır (41). Obezite ile periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış, serbest östradiol ve testosteron düzeylerinde artış, karaciğerde SHBG üretiminde azalma, overin stroma dokusunda androjen sentezini uyarıcı insülin seviyesinde artış meydana gelir. Zayıflama ile bu değişiklikler düzelebilmektedir.

7.5. Metabolik sendrom ve NAFLD

Metabolik sendromu oluşturan temel bileşenler glukoz intoleransı, insülin direnci, santral obezite, aterojenik dislipidemi (yüksek TG, düşük HDL-K) ve hipertansiyondur. Tüm bu bozukluklar kardiyovasküler risk faktörleri olarak kanıtlanmışlardır (42).

Metabolik sendromun bu kadar çok bileşeni olması nedeniyle çeşitli kurumlar tarafından sınıflamalar oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı, hem klinik pratikte hem de bilimsel çalışmalarda uygulama kolaylığından dolayı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) sınıflamasıdır. Metabolik sendrom parametreleri Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006'da yenilenmiştir. Tanı için santral obezite ve bel çevresi ölçümleri esas kriter kabul edilmiştir ve buna iki kriterin daha eklenmesi önerilmiştir. Buna göre (43);

- 1) Bel çevresi; erkeklerde >94 cm, kadınlarda >80 cm, (Irk/etnik gruplara göre farklı kesim değerleri belirlenmiştir.)
- 2) Trigliserit>150 mg/dL ve/veya trigliserid yüksekliği için ilaç kullanımı,
- 3) HDL; erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL,
- 4) Kan basıncı>130/85 mmHg ve/veya antihipertansif kullanımı,
- 5) Açlık kan şekeri >100 mg/dL ve/veya oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımı olmalıdır.

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı yüksektir. 20-39 yaş arası normal kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %18-19 olarak belirtilmesine karşın yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran %24 olarak tespit edilmiştir (44).

PKOS'lu kadınlarda NALFLD riskinin artmış olduğu görülse de rutin usg ile tarama önerilmemektedir. Çünkü halen NAFLD tanı testleri ve tedavi yaklaşımında kesinlik kazanmış parametreler yoktur, tarama maliyet etkin görülmemektedir (45).

8. Tedavi

Tedavinin amaçları;

1. Yaşam tarzını değiştirerek normal vücut ağırlığına kavuşturmak,
2. Alttaki metabolik anormallikleri yönetmek ve kardiyovasküler hastalık ve DM riskini azaltmak,
3. Hiperandrojenizm semptomlarını iyileştirmek,
4. Endometriyumu karşı koyulamayan östrojenin etkisinden korumak,
5. Gebelik için ovulasyonu indüklemek,
6. İstenmeyen gebelikler için kontrasepsiyon uygulamak olmalıdır (42).

Tedaviler başlıca yaşam tarzı değişiklikleri, lokal tedavi yöntemleri ve farmakolojik tedavi yöntemleri olarak sayılabilir (46).

8.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişikliği olarak hastalara; düzenli egzersiz, düşük kalorili diyet ile kilo verilmesi ve sigara bırakılması önerilir. Böylece hem androjen ve insülin düzeyleri düşmekte hem de IGFBP-1 ve SHBG düzeyleri artmaktadır (40,49). Yapılan çalışmalarda düşük karbonhidratlı diyetlerinin diğerlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Bariyatrik cerrahi de kilo verilmesi amaçlı önerilen bir yaklaşımdır. Vücut ağırlıklarının %5-10'unu kaybettiklerinde hastaların normal ovulatuvar sikluslarına kavuştukları, gebelik oluşma oranlarının arttığı gösterilmiştir (47).

8.2. Lokal Tedavi Yöntemleri

FDA tarafından onaylı lokal tedavi yöntemleri elektroliz, laser epilasyon ve topikal eflornitindir.

8.3. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi yöntemleri; adrenal ve over kaynaklı androjen üretiminin baskılanması, antiandrojen tedavi, insülin duyarlılaştırıcıları içermektedir. Son olarak bu hastalarda ovulasyon indüksiyonu amaçlı klomifen sitrat, letrozol ve metformin kullanılabilir.

8.3.1. Antiandrojen tedavi

8.3.1.1. Oral kontraseptifler (OKS)

Menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularını düzeltmede, ek olarak kontrasepsiyon sağlayacak ilk seçim olarak en sık kullanılan ilaçlardır (48). PKOS olan hastalarda obezite varlığı veya venöz tromboemboli açısından ek risk faktörleri olanlarda oral kontraseptifler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. VKİ 30 kg/m² ve üzeri olan 40 yaş ve üzeri tüm kadınlarda tedavi kararları kişiselleştirilmelidir.

Ön planda hipofizden LH salınımını engelleyerek overden androjen sentezini azaltırlar, karaciğerden SHBG yapımını artırır ve adrenal androjen sentezini azaltıp, reseptöre bağlanmasını engeller. Yine tedaviye yanıt vermeyen over kaynaklı hiperandrojenizmde GnRH analogları, adrenal kaynaklı hiperandrojenizmde steroidler kullanılabilir (49). Çoğunlukla 20 mcg etinil östradiol ve antiandrojenik etkinliği olan norgestimate gibi progesteron içeren kombine preparatlar tercih edilmektedir.

8.3.1.2. Spironolakton

Aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu bir diüretiktir. Spironolakton, ön planda ovarian ve adrenal androjen sentezini inhibe etmekte, kıl follikülünde androjen reseptörü için yarışmakta ve doğrudan 5 α -redüktaz aktivitesinin baskılamaktadır. 50-200 mg/gün dozlarında kullanıldığında hirsutizmlili hastaların %60-70 inde etkili olduğu gözlenmiştir (50). Hirsutizmde ilk tercih tedavi olan oral kontraseptifler 6 ay kullanılmasına rağmen klinik yanıt alınamayan hastalarda tedaviye eklenmelidir. Şiddetli vakalarda başta birlikte başlanabilmektedir. Kullanımı esnasında erkek fetüste normal dış genital oluşumunu engellediğinden kontrasepsiyon gerektirmektedir.

8.3.1.3. Siproteron asetat:

Siproteron asetat hem antiandrojenik hem de anti-glukokortikoid etkili bir ilaçtır. Hem LH baskılayarak ovarian androjen üretimini engeller hem de 5 alfa-redüktaz enzim aktivitesini inhibe eder. Potansiyel teratojen olduğundan oral kontraseptifler ile birlikte kullanılır ve %60-80 etkin olduğu gösterilmiştir (51).

8.3.1.4. Flutamid

Prostat kanseri tedavisinde endikasyon almış saf antiandrojendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve siproteron asetata benzerdir. TT ve DHT'un reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek antiandrojendir. Ancak hepatotoksitesitesi nedeni ile kullanımı çok önerilmemektedir (52).

8.3.1.5. Bikalutamid

Yapısı testosterona benzeyen antiandrojen bir ilaçtır. Testosteronun reseptöre bağlanmasını bloke eder. İlk olarak prostat kanserinde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada bikalutamid hirsutizm tedavisinde etkili bulunmuştur.

8.3.1.6. Finasterid

Kıl follikülleri üzerine en güçlü androjen aktiviteye sahip olan DHT'un T'dan dönüşümünü sağlayan 5 alfa-redüktaz enziminin inhibitörüdür. Ancak

teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. 2,5 mg'lık düşük doz düşük yan etki profili nedeni ile tercih edilmektedir (53).

8.3.2. İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar

PKOS'ta insülin direncinin etkisinin fark edilmesiyle insülin duyarlılaştırıcı ilaçların önemi ve kullanımı giderek artmıştır (54).

8.3.2.1. Metformin

Biguanid grubu bir oral antidiyabetik ajandır ve tip 2 DM tedavisinde kullanılır. İnsülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan ovaryan ve adrenal steroidogenez üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (55). Metformin kilo kaybına neden olmakta, bel/kalça oranını düşürmekte, LDL-K ve TG seviyelerini azaltmakta ve HDL-K seviyelerini arttırmaktadır. Metformin aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve lipoprotein-a düzeylerinde azalmaya neden olur. Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır (56). Metformin tedavisinin NAFLD hastalarında metabolik parametreleri ve hepatik disfonksiyonu düzelttiği de gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların %30-50'sinde düzenli ovulatuar menstrüel siklusların oluşmasına neden olur ve obez, glukoz intoleransı olan veya diyabetik hastalarda kullanılabilir alternatif bir ajandır (57).

8.3.2.2. Tiazolidinedionlar (TZD)

İnsülin duyarlılaştırıcı oral antidiyabetiklerdendir. TZD'lar özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır, yağ hücrelerinin diferansiyasyonu stimüle olur. Ancak diyabetik olmayan PKOS'lu hastalarda kullanımı önerilmemektedir (56). Kilo aldırması ve kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile diyabetik olmayan hastalarda kullanılmamalıdır (58,59).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 09.08.2016 tarih ve 2016-15/4 sayılı karar ile izin alınmıştır. Retrospektif olarak 60 hastanın dosyası taranmıştır.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 2015 Aralık-2016 Haziran ayları arasında âdet düzensizliği ve/veya kıllanma artışı şikâyeti ile ilgili Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği ve Genel Dâhiliye polikliniklerine başvuran, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalardan premenopozal 20 obez ve 20 obez olmayan, toplam 40 PKOS'lu hasta dâhil edilmiştir. Kontrol grubu, klinik olarak âdet düzensizliği ve hirsutizmi bulunmayan, biyokimyasal olarak hiperandrojenizm tespit edilmemiş, premenopozal, ilaç kullanım öyküsü olmayan, genel tetkik amaçlı poliklinik başvurusu olan sağlıklı kadınlardan seçilmiştir. Retrospektif olarak; 60 hastanın dosyası gözden geçirilmiş; hasta bilgilerine, hasta dosyaları ve hastane sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.

Tüm hastaların tıbbi öyküleri ve fizik muayeneleri standardize edilmiş bir form kullanarak değerlendirilmiştir. Tüm hastaların yaşları, sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, ek hastalıklarının olup olmadığı ve kullandıkları

ilaçlar poliklinik başvurusunda oluşturulan bu formlardan ayrıntılı bir şekilde elde edilmiştir.

Tüm hastaların; boy, kilo, bel çevresi, bel/ kalça oranı, kan basıncı ölçümleri, hesaplanmış olan vücut yağ oranları ve vücut kitle indeksleri ve hiperandrojenizm klinik ve laboratuvar bulguları sistemden not edilmiştir. Tüm hastaların akne, alopesi açısından değerlendirildiği ve hirsutizm açısından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması yapıldığı görülmüştür. M-FGS'na göre 9 anatomik bölge (bıyık ve sakal bölgesi, göğüs ön yüz, göbek üstü, dış genital, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, uyluk ve iç kısımları, kollar) değerlendirilmiş; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verilmiştir. Sekizin altındaki skor normal kabul edilirken, 8-36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm olarak kabul edilmiştir.

Polikistik over sendromu tanısı 2003 Rotterdam kriterlerine uygun olarak aşağıdaki kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile koyulmuştur.

1. Kronik oligo/anovulasyon (oligoamenore; adetlerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az adet görme)
2. Hiperandrojenizm klinik varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantozis nigrikans) ve/veya laboratuvar bulgusu olarak hiperandrojenizm (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış)
3. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü (2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 mL)

3. Biyokimya Tetkikleri

Poliklinikte PKOS tanısı ile izlenen tüm hastalardan; menstrüasyon siklusunun ilk 2-3 günü içinde venöz kan örnekleri ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, en az 8 saatlik açlığı takiben alınmıştır. Tüm hastaların tiroid fonksiyonları, prolaktin düzeyi, ACTH/kortizol, 17-OHP, DHEAS, TT düzeyi ve β -HCG bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi, akromegali, androjen salgılayan tümör ve gebelik dışlanmıştır.

Ayrıca tüm hastalardan çalışılmış olan açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), açlık insülin, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, TT, SHBG, DHEAS, androstenedion, FSH, LH, östradiol, progesteron, vitamin D, PTH değerleri hasta dosyalarından kaydedilmiştir.

4. Hesaplamalar ve Formüller

İnsülin direnci HOMA-IR yöntemi ile belirlenmiştir. "HOMA-IR = Açlık Glukoz (mg/dL) X Açlık İnsülin (μ U/mL) / 405" formülünden HOMA-IR \geq 2,5 saptanması hastalarda insülin direnci bulunması olarak kabul edilmiştir (59). Lipid parametrelerinden insülin direnci göstergesi olarak Trigliserid/HDL-K oranı hesaplanmıştır (60). Olguların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından değerlendirilmesinde kullanılan metotlardan biri olan serbest androjen indeksi; "SAI: [Total testosteron (nmol/L) / SHBG (nmol/L)] x 100" formülü ile hesaplanmıştır.

5. Ultrasonografi

Hastaların ultrasonografik ölçümleri, PKO varlığını araştırmak ve karaciğer yağlanması açısından parankimi görüntülemek ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi amaçlı Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından, transvajinal veya transabdominal USG kullanılarak yapılmıştır.

6. Antropometrik Ölçümler

Hastaların vücut ağırlıkları çıplak ayakla, normal giysileri içinde, 8 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden, boyları metre cinsinden ölçülüp kaydedildiği görülmüştür.

Ağırlık/boy² (kg/m²) formülü ile VKİ hesaplanmış olup PKOS'lu kadınlar VKİ 30 kg/m²'nin altında ve üstünde olacak şekilde non obez ve obez gruplara ayrılmışlardır.

Hastaların bel ve kalça çevresi ölçümleri, 0,6 cm eninde, esnemeyen ancak bükülebilen bir mezura ile cm cinsinden ölçülmüştür. Bel çevresi, ksifoid ile umbilikus arasındaki mesafenin en dar olduğu yerden, yere paralel olarak horizontal planda, hasta ekspiryumda iken; kalça çevresi, büyük trokanter düzeyinden ölçülmüştür ve bel/kalça oranları hesaplanmıştır ve bel/kalça oranı 0,85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edilmiştir. Hastaların vücut yağ oranları Tanita vücut kompozisyon analizatörü kullanılarak ölçülmüştür.

7. İstatistik Yöntemi

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama±standart sapma (minimum:maksimum), normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise belirtici istatistik olarak medyan (minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmişlerdir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ya da Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. ANOVA testinde genel anlamlılık bulunması sonrasında alt grup analizlerinde çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni ya da Tamhane testleri, Kruskal Wallis testi sonrasında ise yine alt grup analizlerde Mann Whitney testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler n (%) biçiminde ifade edilmiş olup, gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher-Freeman-Halton testi, Fisher'in kesinki-kare testi ve Pearson ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21,0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında

yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı'na hirsutizm nedeniyle başvuran ve PKOS tanısı koyulan 40 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü kişinin dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Sağlıklı grupta medyan yaş 26,5 (20;41) yıl; non-obez grupta 21,0 (18;36) yıl; obez grupta 29,5 (19;44) yıl idi (Tablo-2). Grupların yaşları değerlendirildiğinde non obez PKOS olan hastaların daha genç yaşta oldukları görüldü. Sağlıklı kontrol grubu ve obez PKOS olan hastalarla karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,001$). Non obez PKOS grubunda olan hastaların 2'sinde hipotiroidi, 1'inde anksiyete bozukluğu, 1'inde menenjiom; obez PKOS olan hastaların 2'sinde migren, 1'inde hipertansiyon, 2'sinde depresyon, 1'inde hipotiroidi saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda eşlik eden herhangi bir ek hastalık yoktu. PKOS olan hastaların 6'sı (%15) sigara kullanmakta iken kontrol grubunda sigara kullanan hasta yoktu. PKOS olan hastaların 3'ü (%0,75) alkol kullanmaktayken sağlıklı kontrol grubunda alkol kullanan hasta olmadığı görüldü (Tablo-2).

Tablo-2: Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri.

Sağlıklı % (n)	Non Obez PKOS % (n)	Obez PKOS % (n)
----------------	---------------------	-----------------

Yaş	26,5 (20;41)	21,0 (18;36)	29,5 (19;44)
Ek Hastalık	% 0 (0)	% 6,7 (4)	% 10,0 (6)
Sigara	% 0 (0)	% 1,7 (1)	% 8,3 (5)
Alkol	% 0 (0)	% 3,3 (2)	% 1,7 (1)

Hastaların antropometrik ölçümleri Tablo-3'te görülmektedir. Sağlıklı grupta boy ortalaması 166 cm, kilo ortalaması 61,4 kg iken; non obez PKOS'lu grupta 163 cm ve 58,4 kg; obez PKOS'lu grupta 161 cm ve 95 kg saptandı. Kilo açısından sağlıklı kontrol grubu ve non obez PKOS'lu hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama VKİ değerleri; sağlıklı grupta: VKİ:22 kg/m², non obez PKOS'lu grupta: VKİ:21 kg/m² ve obez PKOS'lu grupta: 35,5 kg/m² saptandı. Hastalar VKİ'e göre değerlendirildiğinde obez PKOS olan hastaların en yüksek VKİ'e sahip oldukları gözlemlendi (p<0,001) (Tablo-3). Ortalama bel çevresi (BÇ) ölçümlerinin sağlıklı grupta 74,1 cm, non obez PKOS'lu grupta 71 cm, obez PKOS'lu grupta 99,5 cm olduğu görüldü. Obez PKOS'lu hastalarda, VKİ'e benzer olarak sağlıklı kontrol ve non obez PKOS'lu hasta grubuna göre daha yüksek BKO ve bel çevresi ölçümleri saptandı (p<0,001). VKİ, BKO ve BÇ ölçümü açısından sağlıklı kontrol ve non obez PKOS'lu hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. VYO; obez PKOS'lu hastalarda VKİ ve BKO ile korele olarak sağlıklı kontrol ve non obez PKOS'lu hasta grubuna göre yüksek saptanmış olup istatistik açıdan anlamlı bulundu (p<0,001). Sağlıklı kontrol grubu ve non obez PKOS'lu grup kıyaslandığında VYO açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-3). Hastaların ortalama kan basıncı ölçümleri Tablo-3'te verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ve non obez PKOS'lu hasta grubu arasında sistolik kan basıncı (SKB) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak non obez PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri not edildi. Obez PKOS'lu hastaların hem SKB hem de DKB sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,001). PKOS'lu hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde DKB açısından obez ve non obez grupta benzer

sonuçlar not edildi. SKB obez PKOS'lu hastalarda non obez PKOS'lu hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo-3).

Tablo-3: Hastaların antropometrik ölçümleri.

	Sağlıklı	Non Obez PKOS	Obez PKOS	Pdeğeri
Boy	166 (153;182)	163 (150;173)	161 (153;176)	0,039 ²
Kilo	61,4 (45;75)	58,6 (46;75)	95 (74;116)	<0,001 ^{2,3}
VKİ	22,0 (17; 26)	21,0 (18; 29)	35,5 (30;46)	<0,001 ^{2,3}
BÇ	74,1 (65;82)	71,0 (63;83)	99,5 (80;117)	<0,001 ^{2,3}
BKO	0,78(0,72;0,86)	0,7 (0,72;0,81)	0,85(0,76;0,9)	<0,001 ^{2,3}
VYO	28,2 (17;38)	28,3 (18;38)	44,4 (36;54)	<0,001 ^{2,3}
SKB	110 (90;140)	110 (90;135)	130 (100;150)	<0,001 ^{2,3}
DKB	70 (60;80)	80 (60;85)	80 (65;90)	<0,001 ^{1,2}

VKİ: Vücut kitle indeksi, **BÇ:** bel çevresi, **BKO:** Bel/kalça oranı, **VYO:** Vücut yağ oranı.

SKB: Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı.

p¹:Kontrol grubu ile obez olmayan PKOS grubunun karşılaştırılması.

p²:Kontrol grubu ile obez PKOS grubunun karşılaştırılması.

p³: Obez ve obez olmayan PKOS gruplarının karşılaştırılması.

Hastaların VKİ'ne göre dağılımları Tablo-4'te verilmiştir. Buna göre PKOS tanılı hastaların %42,5'i normal vücut ağırlığına sahipken; %10'u morbid obez, %40'ı obez, %7,5'i fazla kilolu gruptadır. Sağlıklı kontrol grubunda obezite saptanmadı.

Tablo-4: VKİ'ne göre hasta dağılımı.

VKİ	<25 (% ,n)	25-29 (% ,n)	30-39 (% ,n)	>40 (% ,n)
Sağlıklı	%26,6 (n=16)	%6,6 (n=4)	%0 (n=0)	%0 (n=0)
PKOS	%42,5 (n=17)	%7,5 (n=3)	%40 (n=16)	%10 (n=4)

VKİ: Vücut kitle indeksi, **PKOS:** Polikistik over sendromu.

Hastaların klinik hiperandrojenizm bulguları (âdet siklus, FGS, akne, alopesi) Tablo-5'te gösterilmiştir. Hastalar âdet düzensizliği açısından değerlendirildiğinde non obez PKOS'lu 15 hastanın oligo-anovulasyon ve 1 hastanın infertilite ile başvurduğu görüldü. Obez PKOS'lu hastalardan 13'ünün oligo-anovulasyon, 2'sinin infertilite nedeni ile başvurduğu gözlemlendi. Non obez 4 hastanın, obez 5 hastanın başvuru esnasında âdetleri düzenli idi. Sağlıklı kontrol grubunda âdet düzensizliği izlenmedi. Hirsutizm açısından değerlendirildiğinde obez ve non obez tüm PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek FGS skorları not edildi ($p<0,001$). Hirsutizm skorlaması açısından non obez ve obez PKOS'lu hastalar arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,242$) (Tablo-5). Hirsutizme benzer olarak PKOS'lu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre akne anlamlı olarak daha sık saptandı ($p<0,001$). Non obez ve obez PKOS'lu hastalar arasında akne görülme sıklığı benzer bulundu ($p=1$). PKOS'lu hastalarda sağlıklı gruba göre hirsutizm ve akne gibi klinik hiperandrojenizm bulgularının daha sık görüldüğü gözlemlendi (Tablo-5). Alopesi non obez PKOS'lu 1 (%0,025) hastada, obez PKOS'lu 2 (%0,05) hastada gözlemlendi. Görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,766$) (Tablo-5).

Tablo-5: Hiperandrojenizm klinik bulguları.

	Sağlıklı	Non PKOS	Obez PKOS	p değeri
Âdet siklus	%0 (n=0)	%25 (n=15)	%21,6 (n=13)	<0,001^{1,2}

FGS	3 (1; 5)	13,5 (8; 28)	16 (10;28)	<0,001 ^{1,2}
Akne	%0 (n=0)	%16,6 (n=10)	%18,3 (n=11)	<0,001 ^{1,2}
Alopesi	%0 (n=0)	% 1,7 (n=1)	%3,3 (n=2)	0,766

FGS: Ferriman gallway skoru.

p¹: Kontrol grubu ile obez olmayan PKOS grubunun karşılaştırılması.

p²: Kontrol grubu ile obez PKOS grubunun karşılaştırılması.

p³: Obez ve obez olmayan PKOS gruplarının karşılaştırılması.

Hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri Tablo-6'da gösterilmiştir. AKŞ ve TKŞ PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve istatistiki açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Non obez ve obez PKOS'lu hasta gruplarında kan şekeri ölçümlerinin benzer seyrettiği izlenmiş olup anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-6). Böbrek fonksiyon testleri (üre kreatinin) tüm hastalarda araştırılmış olup ortalama değerler kıyaslandığında non obez PKOS'lu hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı üre düşüklüğü saptandı. Obez PKOS'lu hastalarda iki gruba göre anlamlı düzeyde kreatinin yüksekliği saptandı. Karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT) değeri obez PKOS'lu hastalarda sağlıklı ve non obez PKOS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). Sağlıklı ve non obez PKOS'lu hastalarda ALT değeri açısından farklılık izlenmemiş olup aspartat aminotransferaz (AST) değerleri arasında da her üç grup arasında fark görülmedi (Tablo-6).

Tablo-6: Hastaların biyokimyasal tetkikleri.

	Sağlıklı	Non Obez PKOS	Obez PKOS	p değeri
Açlık Glukoz	71,6±12,5	83,3±4,6	88,3±8,2	<0,001 ^{1,2}
Tokluk Glukoz	80 (45;96)	89 (60;128)	91,5 (62;167)	<0,001 ^{1,2}
Üre	23 (13;32)	18 (13;26)	22 (12;32)	0,002 ^{1,3}
Kreatinin	0,65 (0,5;0,8)	0,64 (0,6;0,78)	0,7 (0,56;0,8)	0,049 ^{2,3}
ALT	12 (8;37)	11 (6;38)	21 (11;44)	<0,001 ^{2,3}
AST	16,5 (14;24)	16 (12;25)	17,5 (10;32)	0,225

ALT: Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz.

p¹: Kontrol grubu ile obez olmayan PKOS grubunun karşılaştırılması.

p²: Kontrol grubu ile obez PKOS grubunun karşılaştırılması.

p³: Obez ve obez olmayan PKOS gruplarının karşılaştırılması.

Hastaların hormon profilleri Tablo-7'de gösterilmiştir. Gruplar arasında FSH ve LH değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,110 ve p=0,065). Obez PKOS'lu hastalarda non obez PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek total testosteron düzeyleri gösterildi (p<0,001) (Tablo-7). Ayrıca obez PKOS'lu hastalardaki SHBG düzeylerinin diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo-7). Obez PKOS'lu hastalardaki SAI değerleri diğer iki gruba oranla daha yüksek saptandı (p=0,001). Non obez PKOS'lu hastalar sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında da anlamlı olarak yüksek sonuçlar elde edildi (p<0,001) (Tablo-7). Sonuç olarak obez PKOS'lu hastalarda non obez PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde SAI yüksekliği, SHBG düşüklüğü saptandı. Ortalama DHEAS düzeyleri obez PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek saptandı ve istatistiki açıdan anlamlılık kazandığı görüldü (p=0,048). PKOS tanılı iki grup arasında DHEAS düzeyleri benzer bulundu. Non obez PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubundan farklı olarak yüksek saptanmadı (Tablo-7). Gruplar androstenedion düzeyleri açısından kıyaslandığında tüm PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde androstenedion yüksekliği görüldü (p<0,001). Non obez PKOS'lu ve obez PKOS'lu hastalar arasında benzer düzeyler görülmüş olup fark saptanmadı (Tablo-7). Obez PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna anlamlı düzeyde vitamin D düşüklüğü ve parathormon (PTH) yüksekliği saptandı (p<0,001). Non obez PKOS'lu hastalarda da sağlıklı kontrol grubuna göre vitamin D düzeyleri daha düşük, PTH daha yüksek saptanmış olup ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-7).

Tablo-7: Hastaların hormonal verileri.

	Sağlıklı	Non Obez PKOS	Obez PKOS	p değeri
FSH	4,45 (1,8;23)	2,85 (1,1;15)	4,6 (1,9;32)	0,110
LH	4,65 (0,17;38)	4,1 (0,7;86)	7,55 (2,3;24)	0,065
TT	0,2 (0,16;0,4)	0,42(0,1;0,7)	0,62(0,27;2,6)	<0,001 ^{2,3}
SHBG	48 (26;180)	41,8(21;180)	24,6 (7,7;49)	<0,001 ^{2,3}
SAİ	0,5 (0,08;1,2)	1,15(0,2;1,8)	2,82(0,97;7,6)	<0,001 ^{1,2,3}
Androstenedion	1,9±0,65	3,7±1,41	4,2±1,71	<0,001 ^{1,2}
DHEAS	261,4±111	360±143	348±107	0,048 ²
PTH	49,5 (31;70)	64 (40;142)	74 (37;161)	<0,001 ^{1,2}
Vitamin D	22 (8;45)	15 (8;75)	8.3 (8; 41)	<0,001 ²

FSH: Folikül stimulan hormon, **LH:** Luteinizan hormon, **TT:** Total testosteron.

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, **SAI:** Serbest androjen indeksi.

DHEAS: Dihidroepiandrosteronsülfat, **PTH:** Parathormon, **Vitamin D:** D vitamini.

p¹: Kontrol grubu ile obez olmayan PKOS grubunun karşılaştırılması.

p²: Kontrol grubu ile obez PKOS grubunun karşılaştırılması.

p³: Obez ve obez olmayan PKOS gruplarının karşılaştırılması.

Hastaların insülin direnci parametreleri ve lipid paneli Tablo-8'de gösterilmiştir. Ortalama insülin düzeyleri obez PKOS'lu grupta:16,6 µU/ml, non obez PKOS'lu grupta:8 µU/ml, sağlıklı kontrol grubunda:7 µU/ml saptandı. Obez PKOS'lu hastalarda açlık insülin düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ve non obez PKOS'lu hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Non obez PKOS'lu hastalar ile sağlıklı grup arasında insülin düzeyleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo-8). İnsülin direnci göstergesi olarak obez PKOS'lu hastalarda ortalama HOMA-IR:3,3; non obez PKOS'lu hastalarda ortalama HOMA-IR:1,6; sağlıklı kontrol grubunda ortalama HOMA-IR:1,12 saptandı. HOMA-IR değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bulundu (p<0,001). PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek HOMA-IR değerleri görüldü. PKOS'lu hastalardan obez grupta non obez gruba oranla daha yüksek HOMA-IR değerleri görüldü (Tablo-8). PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre, obez PKOS'lu hastalarda da non obez hastalara göre insülin direnci anlamlı olarak yüksek saptandı. Obez PKOS'lu hastalarda

sağlıklı kontrol grubuna ve non obez PKOS'lu hasta grubuna göre daha yüksek TG ve LDL-K düzeyleri ve daha düşük HDL-K düzeyleri saptandı ve sonuçların istatistiki açısından anlamlılığa ulaştığı görüldü ($p < 0,001$). Sağlıklı kontrol ve non obez PKOS'lu hasta grubu kıyaslamasında lipid paneli açısından anlamlı sonuçlar elde edilmedi (Tablo-8). Bu değerlerle korele olarak obez PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubu ve non obez PKOS'lu hastalara göre anlamlı düzeyde TG/HDL-K oranı saptandı ($p < 0,001$) (Tablo-8).

Tablo-8: İnsülin direnci ve lipid paneli.

	Sağlıklı	Non Obez PKOS	Obez PKOS	p değeri
Açlık İnsülin	7,06 (3,5;12,6)	8,01(5,4;10,5)	16,6 (3,5;34)	<0,001 ^{2,3}
HOMA-IR	1,12 (0,4;2,3)	1,6 (1;2,2)	3,3 (0,7;6,1)	<0,001 ^{1,2,3}
TG	59 (35;108)	58 (34;128)	113 (66;465)	<0,001 ^{2,3}
LDL-K	98 (63;131)	96 (57;165)	111 (78;205)	<0,002 ^{2,3}
HDL-K	59 (45;86)	54 (45;87)	41 (34;75)	<0,001 ^{2,3}
TG/HDL Oran	1,03 (0,5;2)	0,9 (0,45;2,3)	2,6 (1;13)	<0,001 ^{2,3}

HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance.

TG: Trigliserid, **LDL-K:** Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol.

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, **TG/HDL-K oranı:** Trigliserid/HDL-K oranı.

p¹: Kontrol grubu ile obez olmayan PKOS grubunun karşılaştırılması.

p²: Kontrol grubu ile obez PKOS grubunun karşılaştırılması.

p³: Obez ve obez olmayan PKOS gruplarının karşılaştırılması.

İnsülin direnci göstergesi olarak TG/HDL-K oranının; serum androjen düzeyleri ve HOMA-IR ile ilişkisini gösteren korelasyon analizi Tablo-9'da

gösterilmiştir. HOMA-IR ile VYO, VKİ, BKO arasında korelasyon izlendi (p=0,021). Tüm PKOS'lu hastalar incelendiğinde TG/HDL-K oranının artmasıyla, HOMA-IR değerinin, total testosteron, androstenedion ve DHEAS düzeylerinin arttığı gözlemlendi (p=0). Yine bu oranla SAI arasında pozitif korelasyon izlenirken SHBG arasında negatif korelasyon izlendi (Tablo-9) (p=0).

Tablo-9: Tüm hastalarda TG/HDL-K oranı ile değişkenlerin korelasyon analizi.

	TG/HDL-K oranı	
	r değeri	P değeri
HOMA-IR	0,552	0,000
TT	0,484	0,000
SHBG	-0,453	0,000
SAI	0,602	0,000
DHEAS	0,260	0,045
Androstenedion	0,278	0,031

HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance, TT: Total testosteron.

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, **SAI:** Serbest androjen indeksi.

DHEAS: Dihidroepiandrostenedionsülfat, **TG/HDL-K oranı:** Trigliserid/HDL-K oranı.

Toplamda 12 obez PKOS'lu ve 14 non obez PKOS'lu hastaya diğer nedenlerin ekartasyonu ve polikistik over morfolojisinin değerlendirilmesi

amacıyla transvajinal USG yapıldı. USG yapılan PKOS'lu hastaların 8'inde (%30,7) polikistik over morfolojisi izlenirken, 18 hastanın over morfolojisi normal idi (%69,2). PKO morfolojisi saptanan hastaların 6'sı obez, 2'si non obez idi.



TARTIŞMA VE SONUÇ

PKOS; reproduktif dönemde görülen multisistemik, metabolik bir sendromdur. Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, obezite, hipertansiyon, depresyon ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemidir. Hiperinsülinemi, insülin direnci ve obezite sıklıkla PKOS'ta görülmekte ve başta tip 2 DM olmak üzere uzun dönem risklerin ortaya çıkmasında en önemli faktörler olarak düşünülmektedir. PKOS'lu hastalarda erken tanı özellikle de insülin direncinin tanınması ortaya çıkabilecek metabolik bozuklukların kontrolünde son derece önemlidir. Ancak çoğu PKOS'lu kadın gecikmiş tanı ve uygun olmayan tedavi önerilerinden şikâyetçidir. Kesitsel, uluslararası, 1300 kadının katıldığı bir anket çalışması sonuçlarında

görülmüştür ki; hastaların yaklaşık yarısı tanıdan önce 3 ve daha fazla sağlık kuruluşuna başvurmuş, hastaların üçte birinde tanı iki yıl gecikmiştir ve hastaların yalnızca %16'sı verilen sağlık hizmetinden memnun kalmışlardır (61).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci ile erken yaşlarda başlayan süreç; kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, tip 2 DM gibi birçok hastalığa zemin hazırlamaktadır ve hem obez hem de non obez PKOS'lu hastalarda etyopatogeneizde rol oynamaktadır. Dolayısıyla insülin direncinin erken saptanıp tedavi edilmesi oluşabilecek hastalıkları engellemekte hatta infertiliteyi düzeltmektedir (62).

PKOS tanısı alan her kadın hastaya kardiyometabolik risk değerlendirmesi, fertilité isteği olanlarda ovulatuvar durum değerlendirmesi ayrıca obstruktif uyku apne sendromu için polisomnografi önerilmektedir. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için kan basıncı ölçümleri, VKİ, açlık lipid profili değerlendirmesi, OGTT yapılması önerilmektedir. OGTT için hasta uygun değilse açlık glukoz ve HbA1c bakılabilmektedir. Normal glukoz toleransı olan kişiler ek risk faktörü varlığında 2 yılda bir, bozulmuş glukoz toleransı olanlar yılda bir Tip 2 DM gelişimi açısından takip edilmelidir (62,63).

PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığının ortalama %35-40 oranında azaldığı ve bununda sendromun patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (64). PKOS olan hastaların önemli bir kısmı obezdir ve insülin direnci obezite ile ilişkilendirilmiştir. Ek ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direnci olduğu ve bu hastalarda var olan birden fazla lipoliz defektinin insülin direnci gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (65). Bu çalışmada hastalara 3 aylık etinil östradiol ve noretisteron içeren OKS tedavisi ile insülin direncinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. PKOS olan hastalarda obezitenin insülin direnci gelişiminde çok önemli bir risk faktörü olduğu ancak tek başına yeterli olmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. PKOS olan hastalarımızın %50'sinin obez, %7,5'i fazla

kilolu, %42,5'i normal kilolu olduğu görüldü. İnsülin direnci göstergesi olarak HOMA-IR \geq 2,5 değeri esas alındığında; PKOS'u olan obez hastalarda insülin direnci görölme oranı %80 iken, obez olmayan hastalarda sağlıklı kontrol grubunda olduğu gibi insülin direnci saptanmadı. Tüm PKOS'lu hastaların %40'ında insülin direnci vardı. Çalışmamızda obez olmayan PKOS'lu hastalar obez olmayan sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldıklarında insülin direncinin farklı olmadığı görüldü.

PKOS'lu hastalarda insülin direnci göstergesi olarak HOMA-IR değerinin yaygın kullanıldığı ve birçok parametre ile karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma vardır. Kolay ve non invazif bir test olarak sık kullanılmasına rağmen daha güvenilir insülin direnci değerlendirmesi için yeni markerlar araştırılmaktadır (66). Majid H. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada HOMA-IR ölçümünün tek başına açlık insülin ve açlık glukoz düzeyinden daha değerli sonuç verdiği gösterilmiştir (67). Ancak beta hücre fonksiyonlarının zamanla değişimi ve insülin ölçümündeki standardizasyon eksikliği gibi nedenler ile kullanımı kısıtlıdır ve klinik pratikte rutin ölçülmesi önerilmemektedir (68).

İnsülin direnci göstergesi olarak kullanılacak güvenilir, pratik, geçerli bir parametreye ihtiyaç vardır. PKOS'ta metabolik sendromun parçası olarak dislipidemi sık görölmektedir. PKOS'lu kadınlarda yapılan çok sayıdaki çalışmada bu hastalarda insülin direnci ile orantılı olarak düşük HDL-K, yüksek trigliserid ve yüksek LDL-K düzeyleri saptanmaktadır. Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu bilinmektedir. TG/LDL-K oranı birçok çalışmada kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesi açısından bel çevresi, HOMA-IR değeri ile karşılaştırılmış ve aralarında korelasyon saptanmıştır. Non diyabetik, normotansif, fazla kilolu hastalarda serum trigliserid ölçümü, TG/HDL-K oranı ve açlık insülin düzeyleri insülin direnci olan bireyleri tanımada yararlı belirteçler olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Sırasıyla 130 mg/dl; 3; 15,7 µu/ml değerleri esas alındığında bu testlerin yine sırasıyla %67, %64, %57 oranında sensitif; %71, %68, %85 oranında spesifik oldukları gösterilmiştir (69). 2009 yılında Roa Barrios ve ark. tarafından 17-35 yaş arası 62 PKOS'lu hastanın, 48 sağlıklı kadının bel çevreleri, VKİ, kan basınçları ve insülin

direnci göstergeleri karşılaştırılmış olup çalışmada PKOS'lu hastalarda önemli oranda TG/HDL-K oran yüksekliği saptanmış ve bu oranın VKİ, bel çevresi ve HOMA-IR ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler riski öngörmeye önemli bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (70). Squillace ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları çalışmayla yeni başlayan DM için diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak TG/HDL-K oranının hastalık gelişimini öngörmeye önemli bir parametre olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (71). Bizim çalışmamızda TG/HDL-K oranının; vücut yağ oranı, VKİ, bel/kalça oranı ve HOMA-IR değeri ile korele olduğu gözlenmiştir. TG/HDL-K oranındaki artış ile serum testosteron, DHEAS, androstenedion ve serbest androjen indeksi değerlerinin doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiş olup, SHBG değeri ile negatif korelasyon gösterilmiştir.

2016 yılında 3037 kadının katıldığı, gözlemsel çalışmaların metaanaliz sonuçları Behboudi Gandevani S. ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada kadınlar obez PKOS, non obez PKOS, obez non PKOS, non obez, non PKOS olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Sırasıyla grupların HOMA-IR değerleri 4,38 (3,84;4,92), 2,68 (2,16;3,20), 2,44 (2,06;2,82) ve 1,34 (1,06;1,63) saptanmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi obez PKOS'lu hastalarda en yüksek; non obez PKOS olmayan grupta en düşük HOMA-IR değerleri görülmüştür (72). Literatüre bakıldığında PKOS'lu çoğu kadında obeziteden bağımsız olarak normal bireylere göre hiperinsülinemi ve insülin direnci bulunduğu gösterilmiştir (73). Ancak bizim çalışmamızda sağlıklı grup ile obez olmayan PKOS'lu hasta grubunda insülin direnci saptanmamıştır. Bu durum non obez PKOS'lu hasta grubunun median VKİ: 21 kg/m² olması ve kompensatuvar hormonal mekanizmalar ile açıklanabilir. Betatrofin adlı insan karaciğerinde ifade edilen bir proteinin pankreas beta hücrelerinde proliferasyonu uyardığı, insülin üretimini artırdığı ve glukoz intoleransını düzelttiği gösterilmiştir. Yaş ve VKİ açısından eşleştirilmiş 60 sağlıklı kontrol grubu ile 20 glukoz metabolizması bozulmamış zayıf PKOS hastasının değerlendirildiği bir çalışmada PKOS'lu hastalarda serum betatrofin yüksekliği gösterilmiştir. Metabolik sendrom risk

faktörlerine karşı koruyucu kompensatuar bir mekanizmayı yansıttığı belirtilmiştir (74).

PKOS'lu hastalardaki insülin direncinin mi hiperandrojenemiye neden olduğu yoksa hiperandrojeneminin mi insülin direncine neden olduğu halen tartışılmaktadır. İnsülinin steroidogenez üzerine direk etkileri olduğu, ovaryan östrojen, androjen ve progesteron sekresyonunu arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir (75). Farmakolojik tedavilerle insülin düzeylerinin azaltılması ile hem hiperandrojenemide hem de ovulasyonda düzelmeye sağlanabilmiştir. Holte ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada obez PKOS'lu hastalarda kilo verilmesi ile abdominal yağ miktarında ve insülin direncinde azalma olduğu saptanmış ve vücut yağ dağılımı insülin direncinin belirlenmesinde çok önemli bir faktör olarak belirtilmiştir (76). İnsülin direnci ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki obez olmayan PKOS'lu hastalarda da saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada normal kilolu ve insülin direnci olmayan PKOS'lu hastalarda diazoksitle insülin sekresyonunu engellediklerinde serbest testosteron ve androstenedion düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (77). Obez olmayan sağlıklı kişilerde diazoksitle insülin sekresyonu azaltıldığında ise testosteron düzeylerinde değişiklik olmamaktadır (78). Diğer taraftan PKOS olan hastalarda GnRH agonistleri veya antiandrojen tedavilerle androjen düzeyleri azaltıldığında insülin direncinde bir değişiklik saptanmamıştır (79). Hiperandrojenizmin insülin direnci üzerine etkisi minimal olmasına rağmen insülin direncinin hem direkt androjen sentezini uyararak hem de SHBG sentezini baskılayarak hiperandrojenizme katkısı büyüktür. Çalışmamızda bunu destekler nitelikte obez PKOS'lu hastalarda non obez PKOS'lu hastalara göre SAI yüksek, SHBG düzeyleri düşük saptanmıştır. Holte J ve ark. tarafından yayınlanan kesitsel çalışma sonuçlarına göre vücut yağ oranının da PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm bulgularını kötüleştirdiği gösterilmiştir. Vücut yağ oranı artmış obez hastalarda daha yüksek SAI, total testosteron, DHEAS ve daha düşük SHBG ve androstenedion düzeyleri gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da obez PKOS'lu hastalarda non obez gruba göre daha yüksek vücut yağ oranı, daha yüksek SAI değerleri ve daha düşük SHBG düzeyleri gösterilmiştir.

2017 yılında Keen Ma tarafından sunulan kesitsel çalışma sonuçlarına göre PKOS'lu hastalarda hirsutizmin %78, aknenin %48, alopesinin %31 oranında görüldüğü belirtilmiştir (81). Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda sağlıklı gruba göre hirsutizm ve akne skoru daha yüksek olduğu görüldü. Alopesi açısından tüm hastalar değerlendirildiğinde biri non obez, ikisi obez PKOS'lu 3 hastamızda saptandı.

PKOS, hiperandrojenizm, obezite ve insülin direnci ayrı ayrı NAFLD için risk faktörü olduğu bilinen durumlardır. PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak NAFLD sıklığı ve ALT yüksekliğinin görüldüğü bilinmektedir. PKOS'lu hastalarda obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak SAİ yüksekliği ile NAFLD arasında korelasyon bulunmuştur (82). Swimmer ve ark.'nın yaptığı 18.000 hastanın katıldığı toplum bazlı bir çalışmada tüm kadınların sadece %2'sinde anormal ALT değerleri saptanmış, bu hastaların %5'i Tip 2 DM, %7'sinin obez olduğu izlenmiştir (83). Hâlbuki 70 PKOS olan hasta incelendiğinde 21 tanesinde ALT değerleri yüksek saptanmış, oran %30 olarak bildirilmiştir (84). Khosravi ve ark. 2011 yılında 2005-2009 yılları arasında biyopsi ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı almış 147 hastanın histopatolojik bulguları ile serum ALT değerleri arasında korele bir ilişki olduğunu saptamışlardır (83, 84). Çalışmamızda obez PKOS'lu hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde ALT yüksekliği saptanmış olup non obez PKOS'lu hastalarda bu yükseklik izlenmemiştir.

Obez kişilerde ortalama kan basıncının yüksek seyrettiği bugün için genel kabul edilen bir bilgi olmasına rağmen aradaki net ilişki tam ortaya koyulamamıştır. Açlık insülin düzeyleri ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada insülin direnci saptanan hastaların daha hipertansif seyrettikleri gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değeri diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanan obez grupta sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı yükseklikleri gözlenmiş olup; obez olmayan PKOS'lu hastaların diyastolik kan basıncı değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum non obez PKOS'lu hastalardaki hiperandrojenizm düzeyleri ile açıklanabilir. Obez PKOS'lu hastalar non obez PKOS'lu hastalar ile

kıyaslandığında daha yüksek sistolik kan basıncına sahip oldukları görülmüş olup diyastolik kan basınçları benzer izlenmiştir. Bu durum obezitenin sistolik hipertansiyona katkısını göstermektedir (86).

Joham AE ve ark.'nın 2016 Ocak'ta yaptıkları çalışma ile PKOS'lu hastalarda vitamin D eksikliğinin insülin direnci ve obezite ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada kilolu PKOS'lu hastalarda kilolu kontrol grubuna göre Vitamin D düzeylerinin daha düşük saptandığı görülmüştür (87). Patra S. 2012'de yaptığı çalışmayla vitamin D eksikliği saptadığı PKOS'lu hastalarda insülin direncinin daha şiddetli olduğunu saptamış ve insülin direnci patogenezinde vitamin D eksikliğinin önemli rol oynadığına dikkat çekmiştir (88). Karamali ve ark. Vitamin D eksikliği olan PKOS'lu hastalara 8 hafta boyunca Vitamin D ve kalsiyum desteği vermişler ve hastaların lipid parametreleri, insülin seviyelerinde iyileşme saptamışlar, serum trigliserid ve VLDL-K düzeylerinin düşüşünü göstermişlerdir (89). Bunun aksine Veronese ve ark. tarafından düşük vitamin D düzeyinin, yaşlı hastalarda insülin direnci ve Tip 2 DM oluşması için risk oluşturmadığı PROVA adlı kohort çalışmasıyla gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda da özellikle obez grup olmak üzere tüm PKOS'lu hastalarda sağlıklı gruba göre vitamin D eksikliği saptanmış olup, replasman başlanmıştır ancak uzun dönem sonuçları için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; PKOS'lu hastalarda yaygın olarak görülen kardiyovasküler risk faktörleri ve diğer metabolik hastalıklara bağlı mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini artırmak için erken tanı ve tedavi akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda kardiyovasküler mortalite risk artışında; insülin direnci, hiperandrojenizm, dislipidemi ve aterosklerozun çok önemli yer tuttuğu bugün için genel kabul edilen bir gerçektir. Bu çalışmada amacımız bu riski ön görmede standardize edilmiş, kolay ulaşılabilir, güvenilir, rutinde bakılan tetkiklerden bir belirteç oluşturulabilmesi idi. PKOS'lu hastaların kendi aralarında (obez ve non obez) ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığı bu çalışmamızda hastaların antropometrik ölçümleri, insülin direnci göstergeleri ve hiperandrojenizm bulguları arasında korelasyon izlenmiştir. Hastalar bir bütün olarak incelediğinde insülin direnci göstergesi olarak TG/HDL-K oranı

ile HOMA-IR değeri ve VKİ, bel/kalça oranı, vücut yağ oranı arasında doğru orantılı bir ilişki gözlenmiştir. Ayrıca oranlar arttıkça laboratuvar ve klinik olarak hiperandrojenizm bulgularının şiddetlendiği görülmüştür. PKOS olan hastalarda insülin direncinin bir göstergesi olarak TG/HDL-K oranının klinik pratikte kullanılabileceği kanısındayız.



KAYNAKLAR

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;8:19–25.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod Oxf Engl* 2004;19:41–7.
3. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25:544–51.
4. Hadji M, Patel N, Davies MJ, Khunti K. Views of women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse sample. *Endocr Connect*. 2017;17:36–21.

5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Futterweit W. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237–45.
6. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Murphy R. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4965–72.
7. Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hall JE. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4961–70.
8. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325:938–48.
9. Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril.* 2014;101:1123-28.
10. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113–6.
11. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Paradisi R, Fabbri R. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:173–9.
12. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165–74.
13. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:673–83.
14. Randeve HS, Tan BK, Lois K, Nestler JE, Sattar N. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33:812–41.
15. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:165–72.
16. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4179–83.
17. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2007;75:53–8.
18. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Adams JM, Schoenfeld D. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248–56.
19. Yasmin E, Balen AH, Barth JH. The association of body mass index and biochemical hyperandrogenaemia in women with and without polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:173–7.

20. Kerin J, Balen AH. Ovulation detection in the human. *Clin Reprod Fertil.* 1982;1:27–54.
21. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000;21:363–92.
22. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Moghetti P. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18:146–70.
23. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16:51–64.
24. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1807–12.
25. Piraccini BM, Alessandrini A. Androgenetic alopecia. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2014;149:15–24.
26. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:496–500.
27. O'Reilly MW, Taylor AE, Capper F, Crowley RK. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1027–36.
28. Liang P, Xi L, Shi J, Li W, Deng Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Chinese obese women of reproductive age with or without metabolic syndrome. *Fertil Steril.* 2017;107:1048–54.
29. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30:97–105.
30. Wild RA, Carmina E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038–49.
31. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:447–52.
32. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1357–63.
33. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5592–6.
34. Bahceci M, Tuzcu A, Canoruc N, Tuzun Y. Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with

polycystic ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance. *Horm Res.* 2004;62:283–7.

35. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Detre K. 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.

36. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111:607–13.

37. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015;136:99–103.

38. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:235–44.

39. Shobeiri F, Jenabi E. The association between polycystic ovary syndrome and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59:367–72.

40. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Thamer C, Rittig K. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168:1609–16.

41. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2013;14:95–109.

42. Ersan F, Arslan E, Esmer AÇ, Aydın S, Gedikbaşı A. Prediction of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13:178–83.

43. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Cleeman JI, Donato KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–5.

44. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1929–35.

45. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Cusi K. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142:1592–609.

46. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril.* 2009;92:1966–82.

47. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel

improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003;18:1928–32.

48. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Pasquali R. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565–92.

49. Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:166–74.

50. Markovski M, Hall J, Jin M, Laubscher T, Regier L. Approach to the management of idiopathic hirsutism. *Can Fam Physician Med Fam Can.* 2012;58:173–7.

51. Peereboom-Wynia JD, van der Willigen AH, van Joost T, Stolz E. The effect of cyproterone acetate on hair roots and hair shaft diameter in androgenetic alopecia in females. *Acta Derm Venereol.* 1989;69:395–8.

52. Ibáñez L, De Zegher F. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third- to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2004;19:1725–7.

53. Müderris İI, Bayram F, Güven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2000;73:984–7.

54. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Arteaga-Troncoso. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1360–5.

55. 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.

56. Yilmaz M, Biri A, Karakoç A, Törüner F. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:1003–8.

57. Brown AJ, Tandler DA, McMurray RG, Setji TL. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2005;11:319–24.

58. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3835–40.

59. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:e500–3.

60. Song DK, Lee H, Sung YA, Oh JY. Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Can Predict Impaired Glucose Tolerance in

Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Yonsei Med J*. 2016;57:1404–11.

61. Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:604–12.

62. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2005;11:126–34.

63. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4546–56.

64. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Legro RS. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:160-7.

65. Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlström K, Wahrenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1147–53.

66. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1–8.

67. Majid H, Masood Q, Khan AH. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR): A Better Marker for Evaluating Insulin Resistance Than Fasting Insulin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP*. 2017;27:123–6.

68. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26:3320–5.

69. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802–9.

70. Roa Barrios M, Arata-Bellabarba G, Valeri L, Velázquez-Maldonado E. Relationship between the triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol ratio, insulin resistance index and cardiometabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2009;56:59–65.

71. Squillace N, Lorenzini P, Lapadula G, et al. Triglyceride/HDL ratio and its impact on the risk of diabetes mellitus development during ART. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2663–9.

72. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Farahmand M. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2016;32:343–53.

73. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454–60.

74. Erol O, Özel MK, Ellidağ HY, Toptaş T. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2017;37:633–8.
75. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774–800.
76. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2586–93.
77. Baillargeon J-P, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2007;88:886–93.
78. Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1243–6.
79. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*. 2008;89:1039–48.
80. Holte J, Bergh T, Gennarelli G, Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotrophins and sex steroids in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:473–81.
81. Keen MA, Shah IH, Sheikh G. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:104–10.
82. Jie C, Chunhua W, Yi Z, et al. High free androgen index is associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome, independently of obesity and insulin resistance. *Int J Obes*. 2005;35:103–10
83. Erbey JR, Silberman C, Lydick E. Prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in obese patients and patients with type 2 diabetes. *Am J Med*. 2000;109:588–90.
84. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83:494–7.
85. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, Pacifico A. Insulinemia and blood pressure. Relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens*. 1990;3:521–6.
86. Kiałka M, Milewicz T, Klocek M. Blood pressure and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Przegl Lek*. 2015;72:309–12.
87. Joham AE, Teede HJ, Cassar S, Harrison CL. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: Relationship to obesity and insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:110–8.

88. Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6:146–9.

89. Karamali M, Ashrafi M, Razavi M, et al. The Effects of Calcium, Vitamins D and K co-Supplementation on Markers of Insulin Metabolism and Lipid Profiles in Vitamin D-Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2017;105:255–65

90. Veronese N, Sergi G, De Rui M, Toffanello ED, Zambon S. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of diabetes in elderly people: the PROVA study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2351–8.



TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için UÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na teşekkür ederim.

Bu tezdeki emeklerini her zaman hatırlayacağım ve her zaman birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kardeşim Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN'e ve İlknur CÖMERTER'e teşekkürü borç bilirim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve poliklinik ve kliniklerimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve desteklerini hep arkamda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Firdevs ULUTAŞ

2017

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Firdevs Ulutaş

Doğum Tarihi ve Yeri: 24.12.1985, Aydın

Görev Yeri ve Akademik Ünvanı: UÜTF, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Araştırma Görevlisi

Mezun Olduğu Üniversite/Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:

Lisans/Yüksek Lisans: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2004-2010

Doktora: Uludağ Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Uzmanlığı 2013-2017

Başlıca Yayınları:

1. Y.Ayar, F.Ulutaş, E. Işıktaş Sayılar, M.Yavuz, A. Ersoy. Ağır Egzersiz Sonrası Gelişen Rabdomyolize Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği Olgu Sunumu. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 40 (1) 31-34,2014

2. Y.Ayar, A. Ersoy, E. Işıktaş Sayılar, A. Yıldız, F.Ulutaş, A.Şahin, E. Kır, A. Kaya. Böbrek Nakli Hastalarında Takrolimus Tedavisine Bağlı Posterior Geri Dönüşümlü Lökoensefalopati. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.41 (1) 31-33-2015

3. B.N.Coskun, F.Ulutaş, S.Ermurat, E.Dalkılıç. Comparison of Anti-inflammatory Drugs with Glucocorticoids in Treatment of Rheumatoid EULAR17-5926. Rheumatology, Internal Medicine, Uludag University, Bursa, Turkey