

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

**KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR İLE
MYOİ NOSİTOL+FOLİK ASİT KULLANAN POLİKİSTİK
OVER SENDROMLU HASTALARDA ANTİMÜLLERİAN
HORMON DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ CENK ÖZAY

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. BÜLENT GÜLEKLİ

PROJE NUMARASI:2014 KB SAG 014

İZMİR 2014

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

**KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN
POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR İLE
MYOİ NOSİTOL+FOLİK ASİT KULLANAN POLİKİSTİK
OVER SENDROMLU HASTALARDA ANTİMÜLLERİAN
HORMON DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ CENK ÖZAY

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. BÜLENT GÜLEKLİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
TABLO LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET	1
SUMMARY	3
<u>1.GİRİŞ VE AMAC</u>	5
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	8
2.1 Tanım ve Tarihçe.....	8
2.2 Tanı Kriterleri.....	8
2.2.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Tanı Kriterleri-1990.....	9
2.2.2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003.....	9
2.2.3. AES Tanı Kriterleri-2006.....	10
2.2.4. AES+PKOS Society Tanı Kriterleri-2009	10
2.3 Patogenez	11
2.3.1. Genetik	12
2.3.2. İntrinsik Over Patolojisine Bağlı Olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı	13
2.3.3. Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı	13
2.3.4. Hipotalamohipofizer Aksta Primer Nöroendokrin Bozukluğa Bağlı Olarak LH Sekresyon Frekansında ve Amplitüdünde Artış.....	14
2.3.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi	15
2.4. Klinik Bulgular	18
2.5. Laboratuar Bulgular	22
2.6. PKOS'ta Ayırıcı Tanı	28
2.7. PKOS Tedavisi	29
2.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı.....	29
2.7.2. Kombine Oral Kontraseptifler	29
2.7.3. Antiandrojenler	33
2.7.3.1.Spironolakton.....	34
2.7.3.2.Flutamid.....	34
2.7.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar.....	34

2.7.4.1. Metformin	34
2.7.4.2. Thiazolidinedionlar (TZD)	36
2.7.5. Diğer Tedaviler	36
2.7.5.1. Finasteride	36
2.7.5.2. Eflornithine hidroklorid %13,9	36
2.7.5.3. Glukokortikoidler	37
2.7.5.4. Ketokonazol	37
2.7.5.5. Myoinozitol	37
2.7.5.5.1. İnoзитlün Oogenezdeki Rolü	40
2.7.5.5.2. İnoзитlün Polikistik Over Sendromundaki Rolü	41
<u>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER</u>	43
3.1 Hasta Seçimi	43
3.2 Çalışma Protokolü	44
3.3. İstatistik	46
<u>4.BULGULAR</u>	47
<u>5.TARTIŞMA</u>	53
<u>6.SONUÇ</u>	61
<u>7.KAYNAKLAR</u>	62
<u>8.EKLER</u>	78

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Ata Önvural, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Serkan Güçlü, Prof. Dr. Erbil Doğan, Yard. Doç. Dr. Bahadır Saatli, Uzm. Dr. Emre Okyay, Uzm. Dr. Erkan Çağlıyan, Uzm. Dr. Nuri Yıldırım, Uzm. Dr. Semir Köse ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocalarım Prof. Dr. Bülent Gülekli, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay Küme ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ile ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren ve her zaman bana destek olan çok değerli anneme ve babama sonsuz teşekkürler...

Dr. Ali Cenk Özay

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Konsensusların Tanı Kriterleri	11
Tablo 2. Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular.....	19
Tablo 3. PKOS görülen hormon değişiklikleri	22
Tablo 4. PKOS'un ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler	28
Tablo 5. KOK'ların kullanım kontrendikasyonları	33
Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki demografik ve klinik özelliklerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 7. Hastaların başvuru anındaki biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması	48
Tablo 8. Grup I ve II 'nin 0. ve 3.ay değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 9. Grup I ve II'nin AMH, over volumleri ve over folikül sayılarındaki değişim yüzdelerinin karşılaştırılması.....	52

GRAFİK LİSTESİ

Grafik I. Grup I ve II'nin 0 ve 3.ay değerlerinin karşılaştırılması.....	50
---	----

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Seks Steroid Sentezi	14
Şekil 2. İnsülin Reseptörü	16
Şekil 3. Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in polikistik over sendromundaki olası rolleri	18
Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması	20
Şekil 5. Android Tip Obezite.....	21
Şekil 6. Folikülogenezde AMH	26
Şekil 7. AMH'nın folikülogenezde salındığı erken evre (preantral) foliküller	27
Şekil 8. Drospirenon (a) ve spironolaktonun (b) molekül yapısı.....	32
Şekil 9. İnoзитol fosfat metabolizması.....	38
Şekil 10. İkincil haberci yolağı inozitol trifosfat ve diaçilglisterol	39
Şekil 11.Çalışma Akış Şeması.....	44

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikoptorik hormon
APO:	Apoprotein
AES:	Androjen Excess Society
AMH:	Anti müllerian hormon
ASRM:	American Society for Reproductive Medicine
BKO:	Bel kalça oranı
CPA:	Siproteron asetat
cAMP:	siklik adenzin monofosfat
CRP:	C-reaktif protein
CYP450:	Sitokrom p45
DAG:	Diaçil gliserol
DCI:	D-chiro inositol
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT:	Dihidrotestosteron
DM:	Diabetes mellitus
DRSP:	Drospirenon
ELİSA:	enzyme linked immuno-sorbent assay
EE:	Etinil Estradiol
ESHRE:	European Society for Human Reproduction and Embriology
FDA:	Food and drug administration
FSH:	Folikül stimulan hormon
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
GLUT:	Glukoz transporter protein
GnRH:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HMGCOA:	Hidroksi 3 metil glutaril coenzim A
HOMA:	Homeostasis model assesment
HSD:	Hidroksisteroid dehidrogenaz
IDF:	Internasyonel Diabet Federasyonu
IGF:	İnsulin like growth factor
IGFBP:	İnsulin like growth factor binding protein
IGT:	Bozulmuş glukoz toleransı

IL: İnterlökin
InsP3: İnozitol 1,4,5 trifosfat
InsP3R3: İnozitol trifosfat reseptörü
IR: İnsulin direnci
IVF: Invitro fertilizasyon
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LH: Luteinize edici hormon
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
KVS: Kardiovasküler sistem
MYO: Myoinozitol+folic asit
NIH: National Institutes of Health
NICHHD: National Intstitutes of Child and Human Development
NCEP: National Cholesterol Education Program
OAB: Ortalama arter basıncı
OGTT: oral glukoz tolerans testi
PCOS: Polycystic ovary syndrome
PGI2: Prostasiklin
PKC: Protein kinaz C
PKO: Polikistik over
PKOS: Polikistik over sendromu
PPAR γ : Peroksizom proliferatör aktive reseptör γ
PRL: Prolaktin
PtdIns: Fosfotidil inozitol
RyR: Riyanodin reseptörü
QUICKİ: Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi
SAİ: Serbest androjen indeksi
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin
SVO: Serebrovasküler olay
TGF β : Transforming growth factor β
TG: Trigliserid
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
TT: Total Testoseron
TZD: Thiazolidinedion
USG: Ultrasonografi

VKİ: Beden kitle indeksi

VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

5 α R: 5 α Redüktaz

17OHP: 17 hidroksi progesteron

ÖZET

KOMBİNE ORAL KONTRASEPTİF KULLANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR İLE MYOİNOSİTOL+FOLİK ASİT KULLANAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA ANTİMÜLLERİAN HORMON DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Polikistik over sendromlu hastaların (PKOS) farklı tedavi yöntemleri vardır. Bunlardan en sık kullanılan kombine oral kontraseptif (KOK) tedavisidir. Son yıllarda PKOS tedavisinde myoinozitol+folik asit(MYO) kombinasyonunu içeren preparatların besin desteği olarak kullanımı giderek artmaktadır. Bu çalışmada MYO tedavisinin hastalardaki antimüllerian hormon (AMH) düzeyine etkisinin tespiti ve KOK kullanan PKOS'lu hastalardaki AMH düzeyleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu prospektif çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu izni alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konulan toplam 137 hasta çalışmaya alınmıştır. Randomizasyon sonrası bu hastalardan 60'ına KOK, 77'sine MYO başlandı. Tüm olguların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ve modifiye Ferriman Gallwey skor hesaplamaları yapılmıştır. Serum açlık glukoz, açlık insulin, prolaktin (PRL), tiroid stimulan hormon (TSH), apoprotein B (Apo B), apoprotein A1(Apo A1), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve antimüllerian hormon (AMH) seviyeleri ölçülmüştür. Tüm hastaların LH/FSH ve Apo B/A1 oranları hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences(SPSS, versiyon 16) programı kullanılmıştır. $p<0,005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: KOK verilen 54 hasta ile MYO verilen 52 hasta olmak üzere toplam 106 hastanın sonuçları incelendi. Hastaların demografik özellikleri açısından aralarında anlamlı farklılık yoktu. Olguların yaşları 18-37 yaş arasında olup, ortalama yaş grup I için 22.79 ± 4.13

yıl ve grup II için 24.44 ± 4.78 yıl olarak saptandı. Grup I’de bulunan 54 hastanın 41’inde adet düzensizliği (%75.9) yakınması mevcuttu. Tedavi bitiminde tüm hastaların adet düzensizliği şikayetinin gerilediği saptandı. Grup II’de bulunan 52 hastanın ise 40’ında adet düzensizliği (%76.9) yakınması mevcuttu. Grup II’de bulunan 52 hastanın 3. ay değerlendirmesi sonucunda adet düzensizliğinin %76.9’dan %15.4’e (8 hasta) gerilediği tespit edildi. Başvuru sırasında AMH değeri grup I için 9.39 ± 6.60 ng/ml, grup II için 11.51 ± 11.50 ng/ml olarak saptandı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0.245$). Grup I’de; LH ve LH/FSH oranında üç aylık tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı azalma görüldü. LH için 0. ay ortalama değeri 7.61 ± 4.19 mIU/ml saptanırken 3. ay ortalama değeri 4.43 ± 2.85 mIU/ml bulundu ($p<0.001$). LH/FSH oranı için 0. ay ortalaması 1.51 ± 0.70 , 3. ay ortalaması 0.81 ± 0.47 olarak tespit edildi ($p<0.001$). Grup II’de; DHEAS 0.ay ortalama değeri 318.29 ± 178.02 µg/dl, 3.ay değeri 284.16 ± 136.73 µg/dl olarak bulundu ($p=0.043$). Total testosteron değerlerine bakıldığında 0. ay değer 0.80 ± 0.47 ng/dl ve 3. ay değer 0.54 ± 0.22 ng/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Grup I ve II’nin her ikisinde de üç aylık KOK veya üç aylık MYO kullanımı sonucunda AMH (grup I için $p<0.001$, grup II için $p=0.002$), toplam over volumleri (her iki grup için $p<0.001$) ve toplam folikül sayılarında (her iki grup için $p<0.001$) istatistiksel anlamlı azalma görülmüştür. Over volumleri ve AMH seviyelerindeki değişim değerlendirildiğinde, MYO verilen grupta görülen azalma bu iki parametrede de KOK verilen gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AMH için $p=0.048$, toplam over volumü için $p=0.040$). Toplam folikül sayısındaki değişimde ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.356$).

SONUÇ: Polikistik over sendromlu hastalarda AMH, toplam over volumü ve toplam folikül sayısı gerek KOK gerek MYO kullanımı sonucu azalmaktadır. Toplam over volumü ve AMH seviyelerini azaltmada MYO kullanımı KOK kullanımına göre daha etkilidir. Toplam folikül sayısındaki değişimde ise bu iki tedavi ajanının birbirlerine üstünlüğü bulunmamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Polikistik over sendromu, kombine oral kontraseptif, myoinozitol, antimüllerin hormon.

SUMMARY

COMPARISON OF ANTIMULLERIAN HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME USING ORAL CONTRACEPTIVES OR MYOINOSITOL+FOLIC ACID

OBJECTIVE: There are different treatment methods for polycystic ovary syndrome (PCOS). The most frequent medical agent used in the regimen is combine oral contraceptives (COC). In recent years, as a nutritional support myoinositol+folic acid (MYO) combination usage is in increasing frequency. In this study, our aim is to observe the effect of MYO on antimullerian hormone (AMH) levels in patients with PCOS. In addition, our purpose is to compare the change in AMH levels between usage of COC and MYO.

METHODS: This prospective study protocol was started after the approval by the Clinical Research Ethics Committee of Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University and Turkish Health Ministry Drug and Medical Device Foundation. 137 patients with polycystic ovary syndrome diagnosed according to Rotterdam criteria who admitted to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility Outpatient Clinic were recruited for the study. After the randomization, 60 patients were given COC and 77 patients were given MYO. All patients were evaluated for antropometric measurements, blood pressure measurements and Modified Ferriman Gallwey score were calculated. Fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, prolactin (PRL), thyroid stimulating hormone (TSH), apoprotein B (Apo B), apoprotein A1 (Apo A1), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride, total cholesterol, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total testosterone, free testosterone, sex hormone binding globuline (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and antimullerian hormone levels were measured. All patients' LH/FSH ratio and Apo B/A1 ratio were calculated. The results were analyzed with The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 16). $p<0,05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS: Overall 106 patients' results were analyzed. Of these 106 patients Group I was formed from 54 patients using COC and Group II was formed from 52 patients using MYO. There were no statistically significant difference in demographic properties of the groups. Patients' ages were between 18-37 years. Mean age for Group I was 22.79 ± 4.13 years and

mean age for Group II was 24.44 ± 4.78 years. In Group I, 41(%75.9) of 54 patients showed menstrual irregularity. At the end of the study period, menstrual irregularity was decreased in all patients. In Group II, 40(%76.9) of 52 patients showed menstrual irregularity. In Group II, 52 patients with menstrual irregularities as a result of the three months assesment, showed a decrease in the menstrual irregularity from %76.9 to %15.4 (8 patients). In the initial assesment; Group I patients' AMH value was found to be 9.39 ± 6.60 ng/ml, where as Group II patients' 11.51 ± 11.50 ng/ml. The difference was not statistically significant ($p=0.245$). In Group I; after three months treatment, LH and LH/FSH ratio showed a statistically significant decrease. Month 0 value for LH was 7.61 ± 4.19 mIU/ml and month 3 value was 4.43 ± 2.85 mIU/ml ($p<0.001$). LH/FSH ratio was 1.51 ± 0.70 in month 0 and LH/FSH ratio was 0.81 ± 0.47 at the end of month 3 ($p<0.001$). In Group II, month 0 value for DHEAS was 318.29 ± 178.02 µg/dl and month 3 value for DHEAS was 284.16 ± 136.73 µg/dl ($p=0.043$). Total testosterone value was 0.80 ± 0.47 ng/dl in month 0 and total testosterone value was 0.54 ± 0.22 ng/dl in month 3 ($p<0.001$). For both Group I and II, after three months COC or MYO treatment, AMH (for group I, $p<0.001$; for group II, $p=0.002$), overian volumes (for both groups, $p<0.001$) and overian antral follicle count (for both groups, $p<0.001$) showed statistically significant decrease. In the evalution of overian volumes and AMH levels, the decrease in these two parameters were statistically significant in the MYO group compared to COC group (for AMH; $p=0.048$, for overian volumes $p=0.040$). There was no statistically significant change in total overian antral follicle count ($p=0.356$).

CONCLUSION: In the treatment of patients with polycystic ovary syndrome, using COC or MYO lead to a decrease in AMH, total overian volume and total antral follicle count. In the reduction of total overian volume and AMH levels, MYO is more effective compared to COC. There is no superiority between these two agents in terms of the change in total antral follicle count.

KEY WORDS: Polycystic ovary syndrome, combine oral contraseptive, myo-inositol, antimullerian hormone.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-8'inde görülen bir endokrin hastalıktır (1). PKOS oligomenore, hiperandrojenizm semptom ve bulguları ve ultrasonografide saptanmış polikistik yapıda overlerle karakterize bir patolojidir (2). PKOS patofizyolojisinde, insülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin önemli bir rolü bulunmaktadır (3). İnsülinin direk olarak overde ve indirek olarak pitüiter bezdeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (3). PKOS'lu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, endometrium kanseri, over kanseri ve meme kanseri açısından artmış risk tespit edilmiştir (4). Ayrıca PKOS anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedenidir (5) ve PKOS'ta hiperinsülinemi, artmış luteinizan hormon (LH) salgılanması, azalmış fekundite, ovarian hiperandrojenizm de sık rastlanan bulgulardır.

Günümüzde geç yaşta yapılan evliliklerin artışı, çeşitli sosyal nedenlerle gebeliğin ileri yaşlara ertelenmesi asiste reproduktif teknolojiye olan ihtiyacı artırmaktadır. Bu yönde artan çalışmalar temel reproduktif olayların daha iyi anlaşılmasını gerektirmiştir. Yenidoğanda overlerde 2 milyon primer oosit vardır. Çocukluk döneminde primer oositlerin çoğu geriler, pubertede yaklaşık 300.000-400.000 tanesi kalır. Reproduktif periyotta ise yaklaşık 400 tanesi sekonder oosit haline gelir ve ovulasyonla atılır (6).

Yetersiz follikül gelişimi ve oosit kalitesinin kötü olmasını da ifade eden ovarian rezervin azalmasının tespit edilerek hastaların doğru yönlendirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Over rezervi, overlerde follikülogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek folliküllerin sayı ve kalitesini, yeterliliğini tanımlamaktadır. Over rezervinin tayini gebelik olasılığı hakkında bilgi verir. Bilindiği gibi over rezervi doğumdan itibaren yaşla azalmakta olup, 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. Azalmış over rezervi ve buna bağlı azalan reproduktif potansiyelin başlangıç zamanı çok değişken olabilir. Bazı kadınlarda 30 yaşına doğru over rezervleri azalarak reproduktif potansiyelini kaybederken, bazıları 50'li yaşlarda gebe kalabilmektedir. Bütün bunlar ve artan asiste reproduktif teknoloji ihtiyacı göz önüne alındığında over rezervinin doğru bir şekilde tesbit edilebilmesinin ne denli önemli olduğu açıktır.

Antimüllerian hormon (AMH) gelişen foliküllerin erken dönemlerinde granülosa hücrelerinden salgılanır (7). AMH primordial foliküllerin gelişimini inhibe eden, glikoproteinlerin TGF- β süperfamilyasının üyesidir (8) ve günümüzde over rezervini değerlendirmede kullanılmaktadır. Overlerdeki AMH ekspresyonu her ne kadar doğumda saptanamasa da; gebeliğin 3.trimesterinin son dönemlerinde başlamaktadır (9). Puberte sonrası muhtemelen foliküler gelişime bağlı olarak serum AMH seviyesi ölçülebilir düzeylere yükselmekte ve ovarian aktivitenin sonlanmasına kadar ölçülebilir düzeylerde kalmaktadır (10). Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastaların serum AMH düzeylerinin normal menstrüel sikluslu PKOS'u olmayan kadınlarınkinden daha yüksek değerlerde olduğu gözlenmiştir (11,12).

Polikistik over sendromu tedavisinde farklı birçok ajan kullanılmaktadır. Kombine oral kontraseptifler (KOK) ve myoinozitol+folic asit (MYO) preparatları bunlardan bazılarıdır. KOK kullanımı PKOS'un uzun dönemli tedavi yönetiminde başlıca dayanak noktasıdır (13). MYO ise son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve kullanımı giderek artan besin desteğidir. PKOS'lu hastalarda 2 mg siproteron asetat ve 0.035mg etinilestradiol içeren preparatın günde bir kez olmak üzere kullanımının AMH düzeyleri ve hormonal parametreler üzerine etkileri incelenmiştir (14). 2 mg siproteron asetat ve 0.035mg etinilestradiol içeren preparatın günde bir kez olmak üzere 6 menstrüel siklus boyunca kullanımının AMH düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu gösterilirken (14) aynı preparatın kullanımının hormonal parametreleri düzelttiği fakat AMH düzeyini etkilemediğini gösteren çalışma da mevcuttur (15).

Myoinozitol, B vitamini grubuna ait karbon 6 şeker alkolünün dokuz stereoizomerinden bir tanesidir (16). Myoinozitol hücre morfogenezinde ve sitogenezde, lipid sentezinde, hücre membranı yapısında ve hücre büyümesinde hücre içi ikincil haberci olarak önemli bir rol oynamaktadır (17). Beemster'in 2002 de yayınlanan çalışmasından (18) beri artan sayıda kanıtlar, myoinozitolün insanlarda üreme ve özellikle oogenezdaki fizyolojik ve terapötik rolünü desteklemektedir. Yetişkin insanlar farklı formlarda günde yaklaşık 1gr inositol kullanırlar (19). Bir çalışmada; hücresel sinyal transdüksiyonu, membran trafiğinin düzenlenmesi, nükleer olaylar, sitoskeleton organizasyonu ve membran transport fonksiyonları dahil hücre fizyolojisinin neredeyse tüm yönlerinde inozitol fosfolipidlerinin önemli düzenleyici rolünü destekleyici kanıtlar elde edilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise MYO (inofolic günde 2 kez 6 ay boyunca) kullanan hastalarda ovulatuvar disfonksiyonun düzeldiği, serum HDL seviyesinin yükseldiği, insülin duyarlılığının arttığı (21) ve başka

Çalışmada da plazma LH, prolaktin (PRL), testosteron, insülin düzeyleri ve LH/FSH oranında azalma saptanmış; ek olarak tüm amenoreik ve oligomenoreik hastalarda normal menstruel döngü sağlanmıştır (22).

Bu alışmada KOK ve MYO kullanan iki hasta grubunun ilaç kullanım öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar sonuçları ile AMH düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Reprodüktif dönemde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen polikistik over sendromu, heterojenik bir kliniğe sahip olup ovarian hiperandrojenizm, polikistik görünümde overler, insulin rezistansına bağlı hiperinsulinemi varlığı ve fekunditenin azaldığı kronik seyirli bir sendromdur (23). Tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, meme kanseri ve over kanseri PKOS ile ilişkili olabilen uzun dönemde görülen en önemli hastalıklardır (4). Ayrıca PKOS anovulasyona bağlı infertilitenin de en sık nedenidir (5). Polikistik over sendromu ve polikistik over birbirlerinden farklı kavramlar olup ultrasonografik olarak polikistik over yapısı herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Polikistik over sendromu ise oligo-amenore, anovulasyon, hirsutizm, akne ve yağlı cilt gibi hiperandrojenizm bulgularını içeren semptomlar topluluğudur. Literatürde ultrasonografik olarak polikistik over prevalansı %32 olarak verilmektedir (24).

1844 yılında Chereau (25), insan overi üzerinde sklerokistik değişiklikler olduğunu tanımlamıştır. 1921 yılında ilk kez Achard ve Thiers isimli araştırmacılar hiperandrojenizm ve insülinin ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (26). Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve polikistik overleri olan 7 olgu incelenmiş, bu hastalara ovarian wedge rezeksiyonu yapmışlar ve sonrasında menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise over korteksinin kalınlaşmış ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyük olduğunu belirtmişlerdir (27). 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester (28) ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır. 1976 yılında Khan ve arkadaşları (29), 1980 yılında Burghen ve arkadaşları (30) insülin direncini göstermiş, 1981 yılında Swanson ve arkadaşları (31) tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise Adams ve arkadaşları (32) ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlamışlardır.

2.2. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanı kriterlerinde günümüze kadar bildirilmiş 4 konsensus bulunmaktadır. Bunlar: National Institute of Health (NIH) 1990 (33), Rotterdam Consensus 2003 (2), Androjen Excess Society (AES) 2006 (34), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS society 2009 (23). Bu konsensuslar tablo 1’ de özetlenmiştir.

2.2.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Tanı Kriterleri-1990

Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (27). 1990 yılında ise National Institute of Health’ın (NIH) PKOS tanısı için kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler;

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Kronik anovulasyon
3. Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin ekarte edilmesidir.

NIH kriterleri daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbit edilmesi tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen bunun nedeni 1990’lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasındandır (35).

2.2.2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003

2003 yılında Rotterdam’da düzenlenen bir uzman toplantısında 1990 NIH kriterleri tekrar gözden geçirilerek ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri olarak düzenlenmiştir. 1990 NIH Kriterlerine benzer şekilde klasik başlangıçlı olmayan konjenital adrenal hiperplazi, prolaktinoma veya androjen salgılayan tümör gibi diğer etyolojik durumlar ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığında PKOS tanısı koyulması kararına varılmıştır (2).

1. Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması

2.2.3. AES Tanı Kriterleri-2006

Rotterdam kriterlerinin 2003 de kabul edilmesinden sonra iki tip hasta profili oluşmuştur.

- 1- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olmayan ancak ovulatuvar bozukluğu ile beraber ultrasonografik olarak polikistik overleri olan hasta profili,
- 2- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olan ve ultrasonografik olarak polikistik overe sahip hasta profilidir.

Polikistik over sendromu tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES Tanı Kriterleri yayınlanmıştır (34).

AES, PKOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PKOS tanısı için aşağıdaki maddelerden en az ikisinin olması gereklidir:

1. Hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)
3. Prolaktinoma, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesidir (23)

2.2.4. AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009

En yeni geniş katılımlı konsensus 2009 yılında Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenel hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları, ve androjen salgılayan neoplaziler; idiopatik hirsutizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır (23).

Tablo 1. Konsensusların Tanı Kriterleri

NIH 1990	ROTTERDAM 2003	AES 2006	AES+PCOS SOCIETY 2009
İki kriteri de içerir	≥ 2		
Kronik anovulasyon	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal)
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over difonksiyonu: oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji
	Polikistik overler		
	Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması		Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

Ultrasonografide polikistik over morfolojisini belirlemede; bir overde 12 veya daha fazla, 2-9 mm çapında folikülün bulunması ve/veya over volumünün >10 ml olması gereklidir ve bu görünümün bir overde olması yeterlidir. Oligo-anovulasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar (2). Polikistik over sendromlu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayacağı gibi her polikistik overli olgu PKOS olmayabilir.

2.3 Patogenezi

Normal bir ovulasyonun oluşabilmesi için menstrüel siklusun gerçekleşmesinde etkili tüm birimler düzgün ve koordineli çalışmalıdır. Hipotalamohipofizer aks, feedback sinyaller ve over içindeki lokal cevapların normal olması gerekmektedir. Ovulasyon kaybı bu birimlerin herhangi birinde normalden sapma olması halinde gerçekleşebilmektedir. Sonuçta disfonksiyonel bir durum oluşmakta ve anovulatuvar polikistik bir tablo ortaya çıkmaktadır.

Polikistik over sendromu etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler ile bunların etkileşimi etyolojide suçlanan etkenlerdendir. Fiziopatolojisinde

hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (36).

Polikistik over sendromunun etiyopatogenezini açıklamak için öne sürülen 5 farklı teori ileri sürülmektedir (37). Bunlar:

- 1- Genetik
- 2- İntrinsik over patolojisine bağlı olarak ovarian androjen üretim artışı
- 3- Adrenal glandüler kortizol biyosentez bozukluğuna bağlı olarak androjen üretim artışı
- 4- Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluğa bağlı olarak LH sekresyon frekansında ve amplitüdünde artış
- 5- İnsülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinemidir.

2.3.1. Genetik

Polikistik over sendromu ve ilişkili fenotiplerin aynı aile bireylerinde artmış sıklıkta görülmesi sendromda genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (38). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanısıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir. Ayrıca tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (39). Testosteron seviyelerinin dağılımı bimodal olup, otozomal lokusta bulunan iki alel ile kontrol edildiği öne sürülmüştür. İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir (40). Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır (41). Dolaşımdaki androjen seviyeleri tek bir genin farklı ifadenmesini ya da iki veya daha fazla genin etkileşmesini yansıtabilir. İnsülin geninin INS VNTR lokusunun alel değişiklikleri ve PKOS arasında bir ilişki saptanmış olup, bu durum insülin üretiminde kalıtsal bir değişikliğin olabileceğini akla getirmektedir (42). Polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (43).

2.3.2. İntrensik Over Patolojisine Bağlı Olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı

Polikistik over sendromlu hastaların overleri, benzer yaş grubunda normoovulatuvar bireylerin overleri ile kıyaslandığında; ultrasonografik olarak over hacimlerinin, tunika albuginea ve subkortikal stromal kalınlığının artmış olduğu, gelişmekte olan folikül sayısının ve atreziye uğramış folikül sayısının ise daha fazla olduğu görülür. Birçok araştırmacı PKOS'da temel patolojinin artmış intraovaryen androjen düzeyi olduğunu iddia etmişlerdir. Yakın zamandaki çalışmalar PKOS bağlantılı hiperandrojenizmin, ovaryen teka hücre steroidogenez intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir. PKOS'da teka hücrelerinde, 17 β hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β HSD) enzim aktivitesi etkilenmeksizin P450c17 ve 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzim aktivitesi sırasıyla %500 ve %1000 den fazla artmış bulunmuştur (37). Değişik büyüme faktörlerinin FSH yanıtını engellemesi sonucu mikroçevre androjen baskınlığından östrojen baskınlığına başarılı dönüşüm yapamaz ve bu durum folikül gelişmesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla çok sayıda peptid gonadotropin bağımlı ovaryen follikülogenez ve steroidogenezi düzenler (44).

2.3.3. Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı

Adrenal androjen üretiminde artış PKOS'lu kadınların %25'inde bulunur (45). Bu durum olasılıkla ovaryen hormonal salgıya sekonder veya genetik bir yatkınlığa bağlıdır (46). Kortizol ve seks steroid sentez basamakları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kortizol metabolizmasındaki temel yollar, kortizolün karaciğerde 5 α -R ve 5-beta-redüktaz (5 β -R) enzimleri tarafından inaktivasyon yolağı ve yağ dokusunda ve karaciğerde 11 β hidroksisteroid dehidrogenaz (11 β HSD) enzimi tarafından kortizon ile geri dönüşümlü interkonversiyon yolağıdır. Polikistik over sendromlu hastaların idrarlarında kortizol metabolitlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla beraber tüm androjenik hormonların ve bunların androjenik prekürsörlerinin de serum seviyelerinde yükselme görülmektedir. Bunlar arasında 17- α hidroksisteroidler (Dihidrotestosteron, testosteron, delta5- α diol) ve bunların daha az androjenik etkili olan prekürsörleri (DHEA, DHEAS, delta-A'dione) bulunmaktadır. Bu teoriye göre androjenlerin periferik metabolizmasını sağlayan 5 α redüktaz enzim aktivitesi dolayısı ile kortizol inaktivasyonu artmaktadır (47) veya bozulmuş 11 β HSD aktivitesi sonucu kortizol rejenerasyonunda azalma olmaktadır (48). Bunun sonucunda da normal serum

azalmış olup artan GnRH salınım frekansı özellikle LH salınımının artmasına neden olur. LH ise teka hücrelerinde androjen sentezini artırır. PKOS'lu olgularda izlenen bu santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler primer olarak veya periferik hormonal bozukluklara sekonder olarak gerçekleşebilir (51). Diğer taraftan artmış LH konsantrasyonları ovaryan disregülasyon açısından mutlak şart değildir (45). Nitekim LH aşırı salınımı, özellikle obez olmayan hastalarda daha belirgin olmak üzere PKOS'lu kadınların yaklaşık olarak sadece 1/3'ünde görülmektedir (52). Bunun da ötesinde ultrasonografide PKO görünümlü hipogonadotropik hastaların pulsatil GnRH ile oluşan over yanıtı PKOS'lu kadınlara benzer saptanmıştır. Bu grupta östrodiol seviyelerinde fark bulunmazken, daha yüksek LH seviyeleri saptanmış olup, PKOS'da primer lezyonun overde olduğu ve pituiter aşırı LH salınımının nedeninin bozulmuş ovaryan geri bildirim sinyal iletimi olduğu öne sürülmüştür (53).

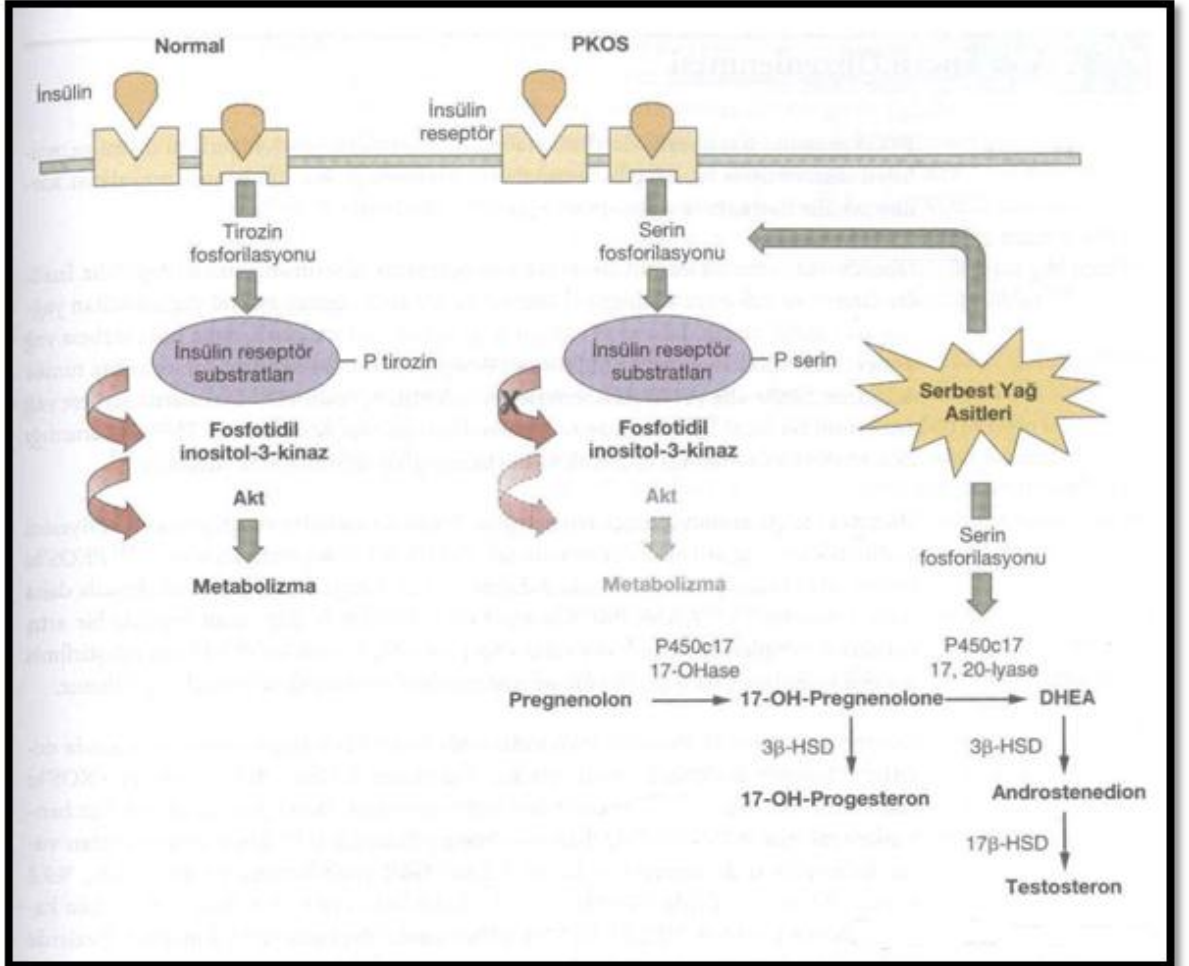
2.3.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insülinin herhangi bir konsantrasyonuna karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır ve glukoz metabolizması parametreleri ile yakından ilişkilidir (49). İnsülin direncini ölçmede kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Ölçülen biyolojik cevaplar teorik olarak metabolik (karbonhidrat, lipid, protein metabolizması) ve mitojenik süreci (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyon regülasyonu) yansıtmaktadır (54). Öglisemik insülin klemp testi ile yapılmış çalışmalarda, sağlıklı popülasyonda insülin direnci %25 olarak bildirilmiştir (54).

Normal şartlarda insülin; karaciğerde glukoz yapımını baskılar, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını artırır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi halinde, karaciğerden glukoz salınımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesinin sağlanması için pankreastan insülin salgısı artmakta ve hiperinsülinemi meydana gelmektedir. İnsülin direnci ile diyabet eğilimi artarken, hiperinsülinemi; akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm gibi çeşitli klinik durumlara neden olur (55).

İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir (56). İlk kez 1980 yılında obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyonunun saptanması sonrası bir çok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'da görülen insülin

etki bozukluğunu açıklamamaktadır (3). Epidemiyolojik çalışmalar PKOS hastalarında %70'e varan oranda insülin direnci olduğunu saptamıştır (57). Obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, obez olan PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir ve obez PKOS'lu kadınlarda obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre insülin direncinde artış gözlenmiştir (58). Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda; PKOS'lu kadınların normal kadınlara kıyasla serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur (37,58). Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin rezistansının ve hiperinsülinemisinin patofizyolojisi henüz net değildir. Bu hastalarda insülin reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma gözlenmemektedir (59). Polikistik over sendromlu hastalarda insülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otoposforilasyonunda azalma olduğu ve serin otoposforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir (Şekil 2) (60).

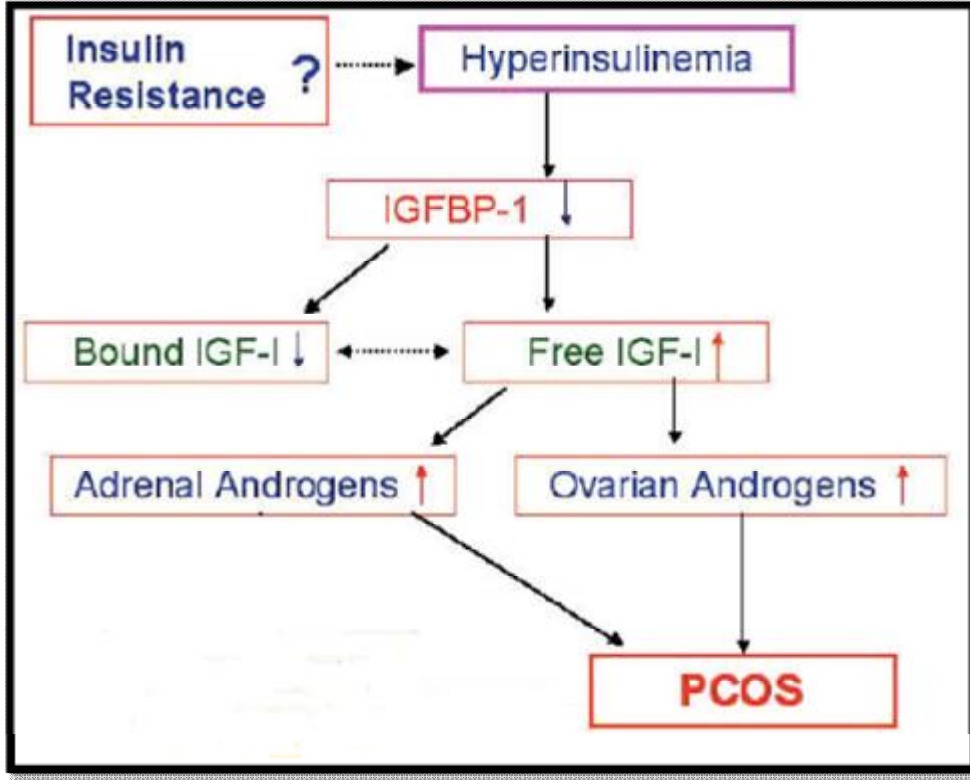


Şekil 2. İnsülin Reseptörü (61)

İnsülin rezistansının postreseptör defekte bağlı olarak meydana geldiği de öne sürülmüştür (62). İnsülin-reseptör kompleksi oluştuğunda normalde gerçekleşmesi gereken;

tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu takiben diğer hücre içi substratların fosforilasyonunun meydana gelmesidir. Sonuç olarak adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu sağlanır. Tirozin rezidüleri fosforile olamayıp serin rezidüleri fosforilasyona uğradığında ise postreseptör etki inhibe olmaktadır (60). Polikistik over sendromunda insülin rezistansının mekanizmalarını açıklamak için öne sürülen diğer bir teori ise GLUT-4 glukoz transport molekülünün anormal yapıda olmasıdır (49). Polikistik over sendromlu hastalarda, tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi pankreas β hücrelerinde sekretuar bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (63). Polikistik over sendromlu kadınlarda β hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilir. İnsülin direnci varlığında, pankreas β hücrelerinin bu tempoya yanıt verememesi sonucu gelişen insülin düzeylerindeki azalma ilk başta glukoz tolerans bozukluğuna, daha sonra da tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır (64). Polikistik over sendromlu kadınlarda kilo kaybı ile insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanabilir ancak kalıcı olduğu düşünülen β hücre defekti devam eder (65). Obez PKOS'lu hastalarda insülinin etkilerine overlerdeki sitokrom p450c17 α enzim aktivitesinin artışının da aracılık ettiği gözlenmiştir (37).

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri mevcuttur (66). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörlerini stimüle eder ve böylece steroidogenezi, aromataz enzim aktivitesini ve overdeki gonadotropin reseptörlerini artırır. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını artırır ve böylece LH'nın bağlanma kapasitesi artar. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) aktivitesi, insülin ile düzenlenir ve IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır ancak artmış olan insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılar ve IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Bu sinerjistik etki ile sitokrom p450c17 α enzim aktivitesi artar ve ovaryan androjen salınımı artar (37). IGF-1 artışının ayrıca endometriumda büyümeye ve endometrium kanserine yol açtığı da iddia edilmiştir (67). IGF-1, IGFBP-1 ve hiperinsülineminin PKOS'ta ki olası rolü şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in polikistik over sendromundaki olası rolleri (68)

Artmış insülin, seks steroidleri üzerine bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder. İn vitro çalışmalar hem insülin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiğini göstermiştir. SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesine neden olur (69).

2.4. Klinik Bulgular

Polikistik over sendromlu hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (70). Tablo 2 de bu belirti ve bulgular ile görülme sıklıkları gösterilmektedir.

Tablo 2: Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular (71–73)

	Semptom ve Bulguların Sıklığı		
	Balen ve ark.(71) n=1741(%)	Franks ve ark.(72) n=300(%)	Goldzieher ve ark.(73) n=1079(%)
Oligomenore	47	52	29
Amenore	19	28	51
Hirsutizm	66.2	64	69
Obezite	38	35	41
Akne	35	27	-
Alopesi	6	3	-
İnfertilite	20	42	74
Akantozis	3	<1	-
Nigrikans			

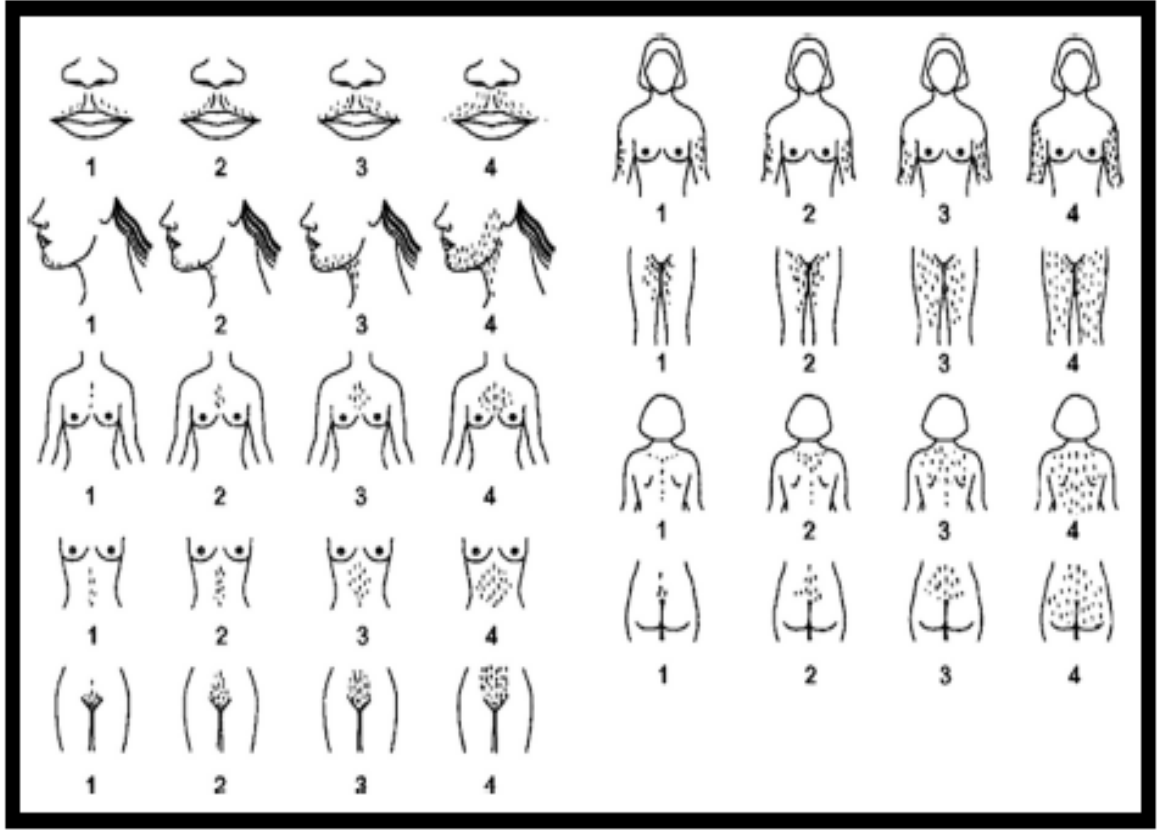
- **Kronik Anovulasyon, Menstruel Düzensizlikler**

Polikistik over sendromlu hastalarda en sık şikayet adet düzensizliğidir. Anovulasyon peripubertal dönemde başlar ve oligomenore, amenore şeklinde adet düzensizlikleri olur. Bu hastalarda menarş yaşı gecikmez. Menstrüel düzensizlikler bu hastaların %50-90'ında görülür (74).

- **Hirşutizm**

Polikistik over sendromunda en belirgin klinik belirtilerden birisi de değişen şiddetlerde hirşutizmdir. Hirşutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplanır. Bu değer ≥ 8 ise hirşutizm olarak tanımlanır. Hiperandrojenizm ayrıca akne, androjenik alopesi ve ciltte yağlanmaya da neden olmaktadır (75). Kadınlardaki hirşutizmin en az %80'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirşutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmesi zorunludur (76). Polikistik over sendromundan şüphelenilen hastalarda serum TT ve DHEA-S ölçümleri sırasıyla over ve adrenal androjen

üreten tümör ihtimalini ekarte etmektedir (76). Hirsutizm değerlendirilmesinde kullanılan modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (75).



Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması (75)

- **İnfertilite**

Polikistik over sendromlu hastalarda FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulması sonucu anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır (77,78).

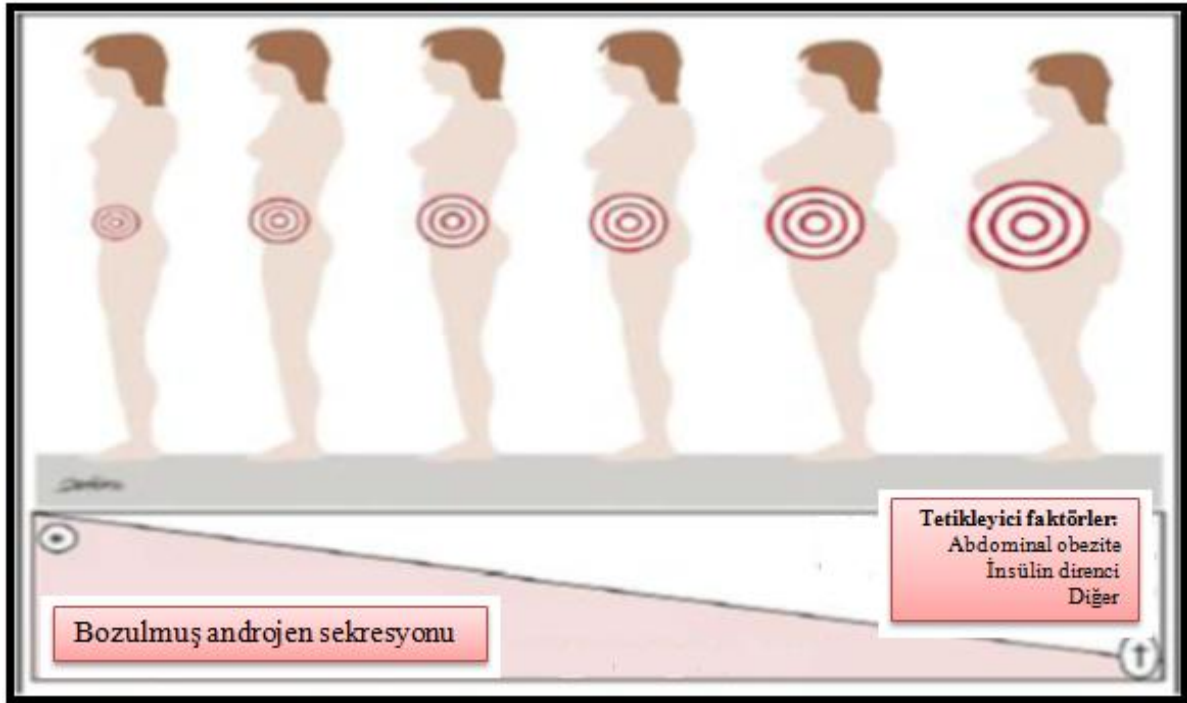
- **Akantozis Nigrikans**

En sık ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen koyu, kadifemsi plaklardır. Patolojisinde epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu vardır. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur.

Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır (79).

- **Obezite**

Polikistik over sendromunda obezitenin görülme sıklığı %30-75 olarak bildirilmektedir. Bu obezite tipik olarak bel-kalça oranının arttığı android obezitedir (Şekil 5). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PKOS'larda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Polikistik over sendromlu hastaların ağırlıklarının %10-15'ini verdiklerinde adetlerinin başladığı görülmüştür (80).



Şekil 5. Android Tip Obezite (80)

- **Ultrasonografi**

Polikistik over sendromunda ultrasonografik kriterlere göre PKO her bir overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla sayıda folikül ve/veya over volümünde artış (>10 ml) olarak tanımlanmaktadır (2). Stromal volumde veya ekojenitede artış PKO'ya spesifik bulgular olsa da over volumü klinik pratikte daha kullanışlıdır. Tek bir PKO varlığı tanı için yeterlidir. Düzenli menstrüel siklusları olan bir kadında overleri değerlendirmek için en uygun zaman siklusun üç ve beşinci günleri arasındır. Bu tanımlamalar oral kontraseptif kullanan kadınlar

için geçerli değildir, çünkü oral kontraseptif kullanımı over morfolojisini değiştirebilir. Dominant folikül (>10mm) veya korpus luteum varlığında değerlendirme bir sonraki siklusda tekrarlanmalıdır (2).

2.5. Laboratuvar Bulgular

Polikistik over sendromuna tek başına tanı koyduracak bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Plazma testosteron düzeyi genellikle yüksek bulunur. SHBG'nin azalmasına bağlı olarak serbest testosteron düzeyi artar. Yüksek LH düzeyi ve normal FSH düzeyi ile LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı bir parametredir. Laboratuvar testleri sadece tanı için değil ayırıcı tanı için de gereklidir. Amenore nedenleri için; beta HCG, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri görülmelidir. Hiperandrojenizmin diğer sebepleri için; DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron düzeylerine bakılmalıdır.

Tablo 3. PKOS'ta görülen hormon değişiklikleri (2)

• Artmış Androjenler (Testosteron, DHEAS, Androstenedion)
• Artmış LH
• Azalmış SHBG
• Artmış Östradiol
• Artmış İnsülin
• Artmış AMH seviyesi? (son yıllarda)

Androjen fazlalığını saptamada erken foliküler dönemde dolaşımdaki total testosteron seviyesinin yüksek kalite immunoassay, gaz veya sıvı kromatografi ve spektrometri yöntemiyle ölçülmesi yeterlidir. Bazı çalışmalarda serbest testosteron seviyesinin klinik bulgular ile daha uyumlu olduğu savunulmuştur. Serbest testosteron seviyesini ölçmek için önerilen metodlar denge dializi, amonyum sülfat çöktürme, total testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) değerlerini kullanarak serbest androjen indeksinin (FAI) hesaplanmasıdır (81).

Polikistik over sendromunda bu laboratuvar bulgular arasından en belirgin olarak izlenen LH/FSH oranının 2/1 veya 3/1 olmasıdır. Polikistik over sendromlu hastaların %30-50'sinde LH/FSH oranı 2/1'den daha fazla olma eğilimindedir. Bu durum zayıf PKOS

hastalarında daha belirgindir (82). Serum testosteron için pek çok laboratuarda normal sınırlar 20-80 ng/dL'dir. Anovulasyon ve hirsutizmi olan hastaların %70'inde yüksek izlenir (83). Polikistik over sendromunda serbest testosteron seviyeleri de artmıştır. Normalde fizyolojik olarak siklus ortasında 1-2 gün testosteron yüksek seyredebilir. Östrojen üretimi de testosteronu yükseltebilir.

Amerikan Endokrinologlar Cemiyeti (84) PKOS'u olan hastaların 75 gr glukoz yükleme testi ile taranmasını önermiştir. Bu hastalarda sıklıkla 110-126 mg/dl arasında glukoz seviyeleri bulunur, yani bozulmuş glukoz toleransı tespit edilir. Bu kişilerde 10 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişeceği anlamına gelmektedir. Polikistik over sendromlu bayanlar aynı zamanda kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı gelişimi için risk faktörlerine sahiptirler. Bunlar; hiperandrojenemi, artmış insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve artmış yağ depolanmasına bağlıdır. Bu nedenlerle PKOS sadece kozmetik ve infertilite problemlerine neden olan endokrin bir bozukluk değil aynı zamanda uzun dönemde metabolik risk ve komplikasyonların öncüsü olarak da görülmelidir (85).

İnsülin direncini klinik olarak değerlendirmede yaygın olarak kabul görmüş bir kılavuz, bir kriter ya da sayısal bir değer bulunmamaktadır. Polikistik over sendromu tanısında ve rutin klinik takipte de insülin direnci ölçümü önerilmez. Polikistik over sendromunda insülin direnci ölçümleri, sendromun patofizyolojisini, uzun dönem sağlık risklerini, genetik özelliklerini ve PKOS'lu hastaların değişik tedavilere yanıtlarını değerlendiren çalışmalarda araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci ölçüm metotları arasında hiperinsülinemik glukoz klemp, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bazlı insülin duyarlılık testleri sayılabilir.

Oral glukoz tolerans testi, diabetes mellitus tanısı için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu test esnasında eğer insülin konsantrasyonları da ölçülürse insülin duyarlılığı hakkında bilgi edinilebilir. İnsülin duyarlılığı glukoz eğrisinin altındaki alan ve insülin eğrisinin altındaki alan kullanılarak hesaplanabilir (86). OGTT, uygulanması kolay ve ucuz bir testtir. Bu metotla insülin duyarlılığını oldukça doğru bir şekilde ölçmek mümkündür. En çok kullanılan açlık tabanlı insülin duyarlılık indeksleri ise homeostatik model-insülin direnci (HOMA-IR), açlık glukozunun insüline oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve

açlık insülin konsantrasyonudur. HOMA-IR'de açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak insülin duyarlılığı hesaplanır (87). Bu değer hesaplanırken aşağıdaki formülden yararlanılır.

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülini (}\mu\text{IU/ml)} \times \text{açlık kan şekeri (mmol/l)} / 22.5$$

Açlık kan şekeri/açlık insülin oranı insülin duyarlılığını açlık durumlarında değerlendiren kolay ve yararlı bir metottur. Normal açlık kan şekeri aralığında açlık insülin seviyesinin yüksek olması insülin direncini gösterir. Açlık insülini konsantrasyonu insülin duyarlılığını test etmek için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsülin değerleri eş zamanlı kan şekeri değerleri de göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. Polikistik over sendromu çalışmalarında hangi insülin direnci ölçüm metotunun kullanılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Yukarıda bahsedilen metotların tümü avantaj, dezavantaj ve model sınırlılıkları bilinmek kaydıyla geçerlidir. Hangi metotun kullanılacağına hipoteze, amaçlara, deneysel kısıtlılıklara ve yapılacak çalışmanın tipine ve büyüklüğüne göre karar verilir. Hiperinsülinemik glukoz klempisi veya sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi az sayıdaki hastada periferik insülin duyarlılığını ölçmek amaçlı intensif fizyolojik çalışmalarda tercih edilirken, geniş katılımlı klinik veya epidemiyolojik çalışmalarda açlık ya da OGTT bazlı ölçümler gibi daha basit metotlar kullanılabilir (88).

Dislipidemi PKOS hastalarında sık rastlanan bir metabolik bozukluktur ve prevalansı %70'lere ulaşabilmektedir. PKOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu kadınların düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid (TG) düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir, daha az sıklıkla yüksek LDL ve yüksek total kolesterol düzeylerine rastlanır (89). Özellikle aterosklerotik küçük yoğun LDL seviyeleri artmıştır. Dislipidemi hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda izlenebilmektedir (90). Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterosklerotik lipid profili olarak anılan yüksek TG, LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin arteriyal doku ve yağ dokusunda acetyl-CoA'nın yapımını ve glukoz ile TG'nin hücre içine girişini artırarak lipogenezi uyarmaktadır (91). Kardiyometabolik sendromda ortaya çıkan yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri insülinin kolesterol ester transfer protein üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu protein kolesterolün HDL'den VLDL'ye transferine neden olmakta ve sonuç olarak apolipoprotein A

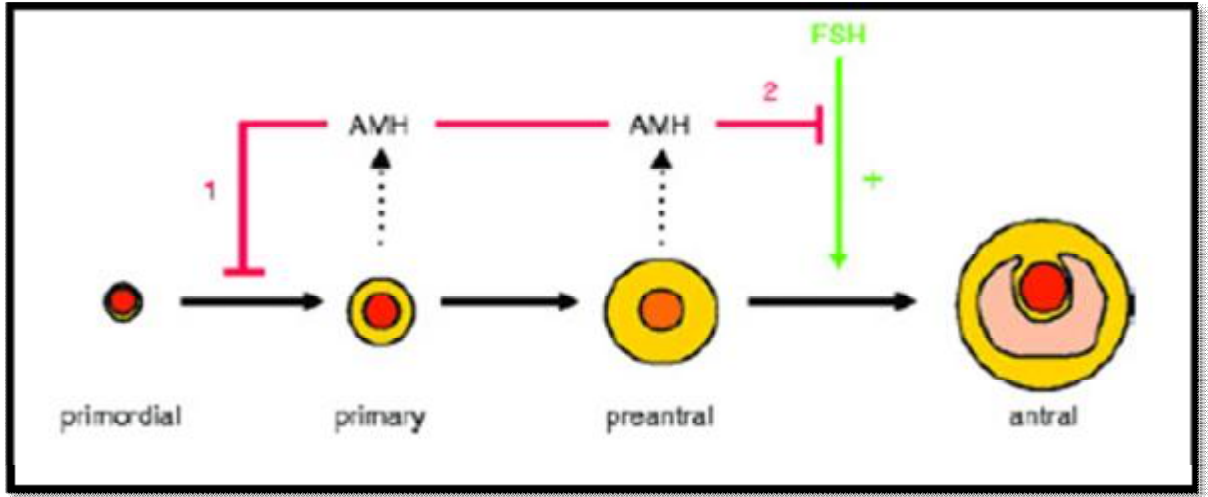
katabolize edilmektedir (92). Dietschy ve Brown tarafından, insülinin kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan hidroksi-3-metil-glutaril-Coenzim A (HMG CoA) redüktaz düzeylerini arttırdığı ve bunun da hiperinsülineminin neden olduğu kolesterol artışında etkili olabileceği belirtilmiştir (93). İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir.

- **Antimüllerian Hormon**

Antimüllerian hormon, inhibin ve aktivinin de dahil olduğu büyüme diferansiasyon ile ilgili olan Transforming Growth Faktör-B (TGF- β) ailesi glikoproteinlerindendir (94). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısında olup doku büyüme ve farklılaşmasında etkilidirler (95). Antimüllerian hormon, 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan homodimerik bir glikoproteindir (96). Antimüllerian hormon, insan kromozomlarında 19p13.3 gen lokusunda kodlanmaktadır. Antimüllerian hormon geni, 2750 bp uzunluğunda, beş ekzonlu yapıdadır ve molekülün biyoaktif bölümünün kodlandığı kısım guanin ve sitozinden oldukça zengindir (97). Biyolojik etkilerini gonadal ve mezenşimal hücrelerde transmembran serin/treonin kinaz tip-2 reseptör aracılığı ile göstermektedir (98). Antimüllerian hormon erkek fetus testisinde sertoli hücrelerinde, kadında ise overin granuloza hücrelerinde üretilir. Erkek fetusun sertoli hücrelerinde embriyogenezle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (94). İntrauterin hayatta erkek fetusun gelişiminde oldukça önemli role sahip olan AMH, uterus, fallop tüpleri ve üst vajenin gelişimini sağlayacak olan müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar (99). Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki serum AMH düzeyi giderek azalır ve menopozda tespit edilemez hale gelir (94). Spontan menopoz ve ooferektomi sonrasında AMH düzeylerinin serumda tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nin tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. AMH ile ilgili hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, AMH'nin aromataz aktivitesini artırdığını, granuloza hücrelerinde FSH'nin stimüle ettiği LH reseptör sayısını ve teka hücrelerinde testosteron yapımını azalttığını ortaya koymuştur. Antimüllerian hormon ile ilgili yapılan temel çalışmalar AMH'nin foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve follikülogenez sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığını göstermiştir. Sonuç olarak AMH'nin ovaryen aktivite üzerine düzenleyici etkisi vardır (100).

Yapılan çalışmalarda AMH'nin;

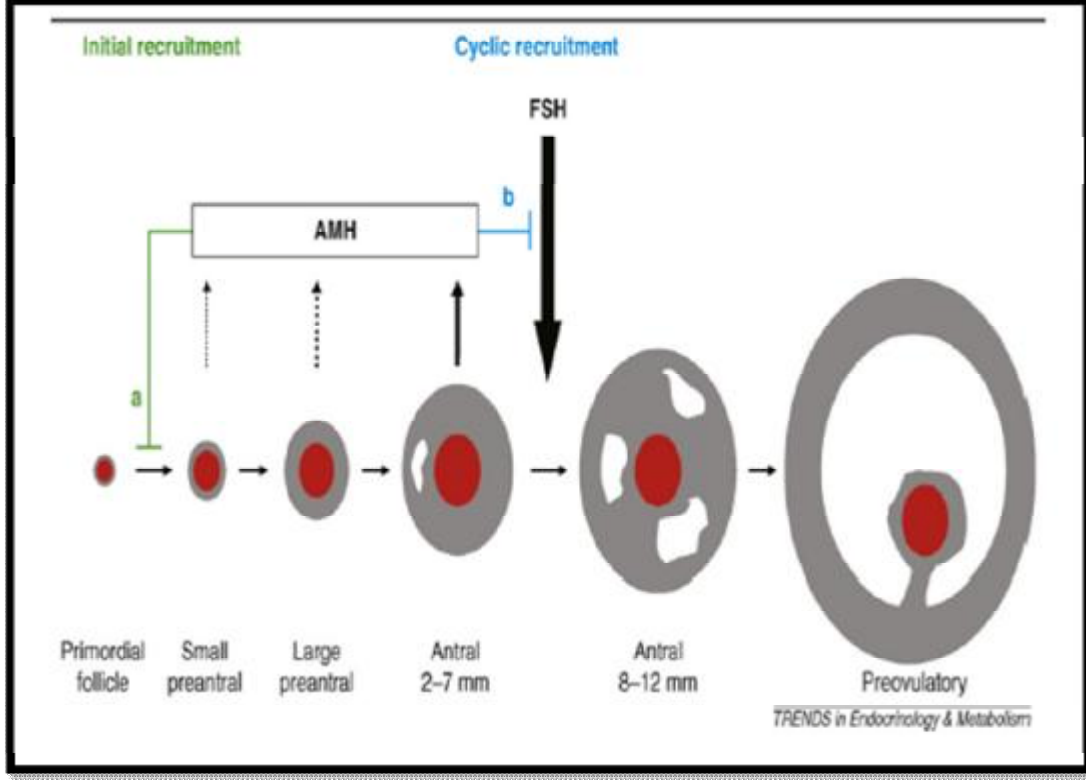
- İlk olarak primordial foliküllerin gelişim havuzuna geçişini engelleyerek over rezervinin erken kaybını önlediği,
- İkinci olarak preantral ve küçük antral foliküllerin gonadotropinlere olan sensitivitelerini azaltarak oositleri preovulatuvar basamaklara hazırladığı gösterilmiştir (8,101,102).



Şekil 6. Folikülogenezde AMH (8,101,102)

Günümüzde AMH ölçümü, over rezervinin ve over fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, granuloza hücreli tümörlerin saptanmasında ve takibinde, pediatriye puberta prekoks ve puberta tardanın tanınmasında, kriptoorşidizm ve anorşizm ayırıcı tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (94,101). Serum AMH seviyelerinin ölçümü, 1990'larda Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) ile mümkün olmuştur (103). Yapılan son çalışmalarda sikluslar arası ve siklus içi en az değişkenlik gösteren belirtecin AMH olduğu ve AMH'nin büyüyen preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salındığı ortaya koyulmuştur. Antimüllerian hormon seviyesinin düşük olması kötü over cevabını gösterir (sensitivite %73.7, spesifisite %72.2) (104). Serum AMH seviyesi, laboratuvar cut off değerlerine göre değişmekle beraber < 0.1 - 0.3 ng/ml olmasının düşük over rezervini gösterdiğine dair yayınlar bulunmaktadır (105). Antimüllerian hormonun over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı over rezervini de daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen yaşla beraber diğer over rezerv belirteçlerinde henüz değişiklik olmadan serum AMH düzeylerinin erken bir belirteç olarak düştüğü gösterilmiştir (106).

Özetle AMH, preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücreleri tarafından foliküller FSH'ye duyarlı hale gelinceye kadar sentezlenen bir hormondur. AMH folikül gelişmesini düzenleyen bir hormondur, öncelikle folikül havuzundaki primordial foliküllerin tükenmesini önlemektedir. Normoovulatuvar fertil kadınlarda ilerleyen kadın yaşı ile beraber azalan reproduktif fonksiyon göstergesi olarak serum AMH düşüşü gözlenmektedir (107).



Şekil 7. AMH'nin folikülogenezde salındığı erken evre (preantral) foliküller (105)

Antimüllerian hormon foliküler fazdaki gibi luteal fazda da test edilebilen tek ovarian rezerv belirteçidir. Serum AMH düzeylerinin bazal antral folikül sayısı, over stimülasyonuna kötü yanıt ile IVF'de siklus iptali, toplanan yumurta sayısı, ovarian hiperstimülasyon riski ve oosit ve embryo kalitesi ile istatistiksel anlamlı olarak derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (108–110). Polikistik over sendromlu kadınlarda AMH düzeylerinin iki veya üç kat fazla olduğu belirlenmiştir. Eldar-Geva ve arkadaşları (111) serum AMH'nin gebelik şansını öngörmeye antral folikül sayısı ve serum inhibin B düzeylerine kıyasla daha iyi bir belirteç olduğu (serum AMH düzeyi >18 pmol/L iken PPV % 67, serum AMH düzeyi < 18 pmol/L iken PPV % 39) sonucuna ulaşmışlardır. 2005 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 2007'de Nakhuda ve arkadaşları (112) normal FSH ve estradiol seviyeleri olan 37 yaş üzerindeki IVF hastalarında AMH düzeylerinin siklus iptalini ve oosit sayısını FSH ve östrodiol göre daha iyi predikte ettiğini bildirmişlerdir.

2.6. PKOS'ta Ayırıcı Tanı

Polikistik over sendromu tanısı konurken benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır. Hiperandrojenizme, menstrüel düzensizliğe ve hirsutizme neden olabilecek hipofizer ve adrenal hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bazı ilaçlar da hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir (androjenler, steroidler, antiepileptikler, progestojen ajanlar gibi). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin >200 ng/dl ve DHEAS düzeyinin >7000 ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (2,70).

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, % 90-95 vakada 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda <2 ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile ölçülen 17-OHP düzeyinin >10 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing Sendromu düşündüren klinik bulgular varlığında, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da düşünülmesi gereken durumlardır. Polikistik over sendromunda % 30 oranında hafif-orta düzeyde prolaktin yüksekliği gözlenebilir (113), ayrıca tiroid hastalıklarında da menstrüel düzensizlikler görülebilmektedir (2,70).

Tablo 4. Polikistik over sendromunun ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler

PROLAKTİN	Yüksek seviyesi pitüiter sebep, ilaç kullanımı
TSH	Tiroid Hastalıkları
ÖSTRADIOL+FSH	Prematür ovarian yetmezlik
17-OH PROGESTERON	Geç başlangıçlı konjenital adrenal yetmezlik
DHEAS	Adrenokortikal tümör
ANDROSTENEDİON	Overin androjen salgılayan tümörü
24 SAATLİK ÜRİNER KORTİZOL	Cushing Sendromu

2.7. PKOS Tedavisi

Günümüzde PKOS için önerilen tedavi hastanın şikayetine göre planlanmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların başvuru şikayetleri genellikle hirsutizm, oligo-amenore ve infertilite problemleri olmaktadır. Kullanılan tedavi protokolleri hirsutizm başta olmak üzere hiperandrojenizmin klinik bulgularını azaltmaya, adetleri düzenlemeye ve gebe kalmayı sağlamaya yöneliktir.

2.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı

Polikistik over sendromlu hastalarda kilo kaybı ile insülin direncinde azalma ve insülin düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Kilo kaybı, fertilité ve menstrüel döngüde düzeltilmeler sağlamakta, serbest testosteron düzeylerini azaltarak ve SHBG düzeylerini artırarak kılınmayı azaltmaktadır. Polikistik over sendromunda IGT'si olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar gibi erken tedavi seçenekleri ile tip 2 diyabete progresyonu geciktirilebilir ya da önlenir. Özellikle obez PKOS'lu hastalarda kilo kaybı en etkili tedavidir. IGT'si olan üç binden fazla bireyin değerlendirildiği bir diyabet önleme çalışmasında, tip 2 diyabet gelişmesini plaseboya göre egzersiz ve diyetten oluşan yaşam tarzı değişikliklerinin %58, metformin tedavisinin %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (114). Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır (115). Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelme sağlamaktadır. Yine kilo kaybı lipid profilinde düzelme sağlar (116).

2.7.2. Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler, gebelik düşünmeyen PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin düzeltilmesi ve adetlerin düzenlenmesi için tedavinin temelini oluştururlar. Kombine oral kontraseptifler GnRH salınımını direk inhibe ederler. Kombine oral kontraseptiflerin içindeki östrojenik bileşen LH'yi ve dolayısıyla LH'nin neden olduğu ovaryen androjen üretimini baskılar. Progesteron LH artışını baskılayarak ovulasyonu engeller. Ayrıca östrojen karaciğerdeki SHBG yapımını artırır ve bu şekilde serbest ya da bağlanmamış testosteron düzeyini azaltır. Progesteron deride androjen reseptörünü ve 5 α -R enzimini inhibe eder, DHT seviyelerini düşürür (117). Kombine oral kontraseptifler albümin

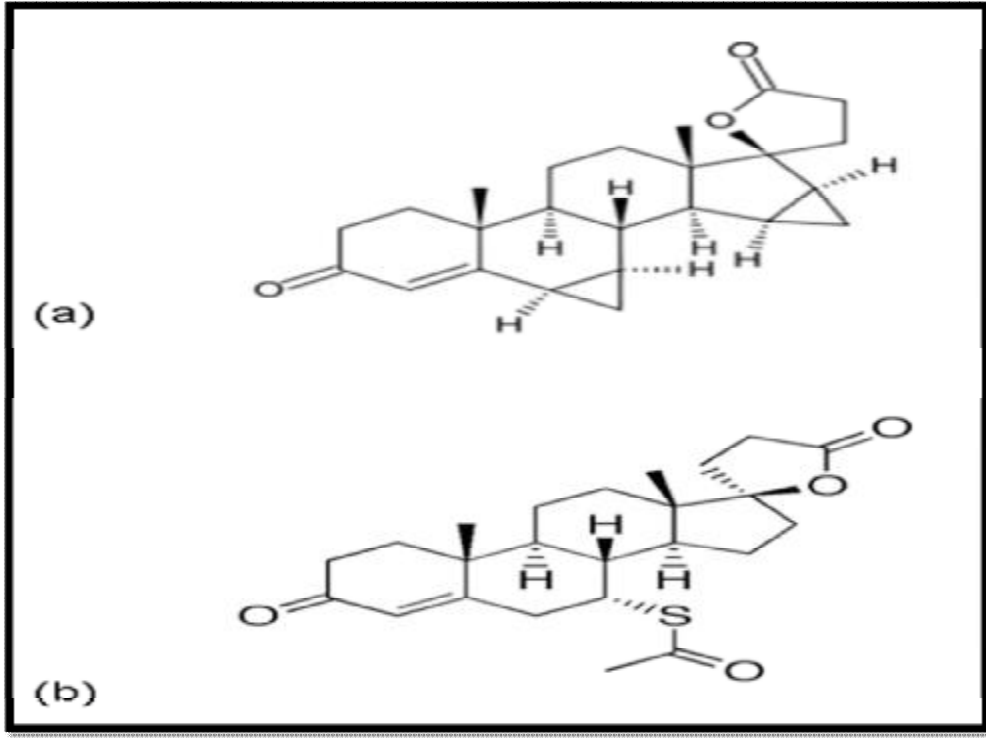
seviyesini düşürerek dolaylı olarak albümine kuvvetli bağlanan DHEAS seviyelerini azaltırlar (118). Ayrıca KOK'lar bilinmeyen bir mekanizmayla muhtemelen ACTH seviyelerini azaltarak adrenal androjen üretimini de baskırlar (119). Günümüzde kullanılmakta olan tüm KOK'lar, östrojenik bileşen olarak, sentetik bir östrojen olan etinil estradiol (EE) içermektedir. Piyasaya sunulan ilk KOK'lar 150 µg östrojen içerirken, zamanla ilaçların etkinliğini, güvenilirliğini ve tolerabilitesini arttırmak için ikinci ve üçüncü jenerasyon ilaçlarda östrojen dozu 20-35 µg'a kadar düşürülmüştür. 50 µg'dan düşük miktarda östrojen içeren KOK'lar, düşük doz KOK'lar olarak adlandırılmıştır. 30-35 µg EE çoğu kadında folikülogenezi baskılamak için yeterlidir. Günümüzde çoğu düşük doz KOK'lar $35 \mu\text{g} \leq \text{EE}$ ve 0,1-3 mg arasında sentetik progesteron içermektedir (120).

Kombine oral kontraeptiflerin progesteron bileşeni, farklı androjenik etkilere sahip değişik progesteronlardan biri olabilmektedir. Bu nedenle PKOS tedavisinde kullanılacak KOK seçimi önemli bir husustur. İkinci jenerasyon KOK'lar olarak adlandırılan tabletler sentetik progesteron olarak; norgestrel, levonorgestrel, norgestimate ve norethindrone içermektedir. Üçüncü jenerasyon KOK'larda ise desogestrel ya da gestoden bulunmaktadır. Norgestimate, gestodene ve desogestrel, levonorgestrel ile kıyaslandığında daha az androjenik etkiye sahip progesteronlardır (121). İkinci jenerasyon grubunda piyasada; 2mg östrodiol valerat/0.5mg norgestrel, 0.03mg EE/0.15mg levonergestrel, 0.02mg EE/0.1mg levonergestrel içeren formları bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyonda ise 0.03mg EE/0.15mg desogestrel, 0.02mg EE/0.15mg desogestrel ve 0.003mg EE/0.075mg gestoden içeren formları bulunmaktadır. Oligomenore ve amenore şikayetiyle başvuran ve hirsutismus yakınması olmayan hastalarda menstruel siklusu düzenlemek amacıyla antiandrojenik özelliği olmayan preparatlar tercih edilebilir. Kombine oral kontraseptifler ayrıca monofazik, bifazik, trifazik ve kuadrofazik olarak sınıflandırılırlar. Monofazik KOK'larda her bir tablette sabit miktarda östrojen ve sentetik progesteron bulunur. Multifazik olan preparatların amacı doğal siklusu taklit etmek ve yan etkileri azaltmaktır. Bifaziklerde sabit miktarda östrojen, siklusun 2. fazında artan miktarda sentetik progesteron bulunur. Trifazik KOK'lar ise sabit veya değişken dozda östrojen içerirken, sentetik progesteron dozu 3 eşit fazda giderek artar (122).

Siproterone asetat (CPA), dienogest ve drospirenon (DRSP) ise anti-androjenik etkiye sahip progesteronlardır (120). DRSP spironolakton benzeri bir progesteron olup, antimineralokortikoid ve antiandrojenik etkilere sahiptir (123). Kombine oral kontraseptifler dismenore, menoraji, anemi, osteoporoz ve ektopik gebelik riskini azaltırlar. Ayrıca uzun

dönemde over ve endometriyum kanserlerine karşı koruyucudurlar (124,125). Kombine oral kontraseptifler gebelik istemeyen PKOS hastalarında hirsutizm ve akneyi düzeltirler, östrojenik uyarının endometriyum üzerindeki istenmeyen etkilerine karşı da koruyucudurlar. Yukarıda bahsedilen etkilerinden dolayı PKOS'ta klinik hiperandrojenizmin tedavisinde temel ilaçlardır. PKOS androjen fazlalığı olan bir hastalık olduğu için KOK kullanırken antiandrojenik etkisi olan progesteron içeren preparatlar tercih edilmelidir. EE ve CPA kombinasyonu PKOS'da oldukça sık kullanılmaktadır (126,127). Siproteron asetat hirsutizm ve akne tedavisinde oldukça etkilidir. CPA hem testosteron hem de onun daha potent olan dönüşüm ürünü 5 α -DHT ile yarışarak, bunların androjen reseptörlerine bağlanmalarını inhibe eder ve LH'yi azaltarak dolaşımdaki testosteron ve androstenedion düzeylerini azaltır. Siproteron asetat kuvvetli bir progesteron ve orta derecede kuvvetli bir antiandrojendir. Adrenal yetmezlik ve libido kaybına neden olabilir (128). Tedavide tek başına CPA için kullanılan günlük doz (25 – 100 mg/gün), CPA içeren KOK'lardaki doz (2 mg) ile kıyaslandığında oldukça yüksektir.

EE/DRSP kombinasyonu PKOS tedavisinde kullanılan bir KOK'tur. Diğer KOK'lar gibi gonadotropinleri baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Drospirenonun biyoyararlanımı %76'dır ve %20'si gastrointestinal sistemden, %45'i renal sistemden atılır. Drospirenonun yarılanma ömrü 30 saattir. Diğer KOK'lardan hem antimineralokortikoid hem antiandrojenik etki göstermesiyle ayrılır. Yapı ve fonksiyon olarak spironolaktona benzerlik gösterir (Şekil 8). Spironolakton potasyum tutucu diüretik özelliği gösteren bir aldosteron antagonistidir. Drospirenon bu benzerliğinden dolayı antimineralokortikoid etki gösterir. Bu özelliği östrojenin renin-anjiyotensin-aldosteronu uyarıcı etkisine ters etki gösterir (129). Bu sayede daha az su ve tuz tutulumu görülür ve bu KOK preparatını kullanan kadınlar diğer KOK ilaçlarını kullananlara göre daha az memelerde şişlik ve hassasiyetten şikayetçi olurlar. İn vivo çalışmalarda DRSP'nin androjenik, östrojenik, glukokortikoid ve antiglukokortikoid etkisi gösterilmemiştir. Antiandrojen etkisinden dolayı da hirsutizm tedavisinde etkili şekilde kullanılabilir. Potasyum seviyelerini artırma olasılığından dolayı böbrek, karaciğer ve adrenal hastalıkları olan kişilerde kullanılmamalıdır. Drospirenonun, 3 μ g DRSP+20 μ g EE/tablet ve 3 μ g DRSP+30 μ g EE/tablet olmak üzere iki preparatı bulunmaktadır. Ayrıca postmenopozal semptomları azaltmak için kullanılan 0,5 μ g DRSP+1 μ g EE/tablet formu da FDA onayı almıştır.



Şekil 8. Drospirenon (a) ve spironolaktonun (b) molekül yapısı

Kombine oral kontraseptiflerin yan etkileri arasında, mide bulantısı, ara kanamalar, memelerde hassasiyet, baş ağrısı ve duygu-durum değişikliği sayılabilir. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kullanmaya başladıktan sonraki birkaç ay içinde geçer. Kombine oral kontraseptif kullananların bazıları KOK kullanımı sırasında kilo aldıklarından şikayetçidir, ancak kontrollü klinik çalışmalarda KOK kullanımı ile kilo alımı arasında ilişki gösterilmemiştir. Kombine oral kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Kombine oral kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları (130,131)

Mutlak Kontranendikasyonlar	Rölatif Kontraendikasyonlar
<6 hafta postpartum (emzirenler için) >35 yaş üstü sigara içici (≥ 15 adet sigara/gün) Hipertansiyon (sistolik ≥ 160 mmHg, diastolik ≥ 110 mmHg) Derin ven trombozu/pulmoner emboli öyküsü Uzun immobilizasyona neden olan major cerrahi Bilinen trombotik mutasyon (Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin eksikliği) İskemik kalp hastalığı İnme (SVO öyküsü) Kalp kapak hastalığı Fokal nörolojik semptomlara neden olan migren Meme kanseri Nefropati/Retinopati/Nöropati ile birlikte olan diyabet Diğer vasküler hastalıklar/20 yıldan uzun süredir diyabet Akut viral hepatit Ciddi siroz Karaciğer tümörleri	>35 yaş üstü sigara içici (<15 adet sigara/gün) Kontrollü Hipertansiyon Hipertansiyon (sistolik 140-159mmHg, diastolik 90-99 mmHg) 35yaş üzeri migren Safra kesesi hastalığı OK ile ilişkili kolestaz öyküsü Kompanze siroz Karaciğer enzimlerini etkileyecek ilaç kullanımı

2.7.3. Antiandrojenler

Hirsutizm tedavisinde ovaryen/adrenal androjen sentezinin inhibisyonunun yanı sıra dolaşımdaki androjenlerin etkilerinin bloke edilmesi de gereklidir. Antiandrojen ilaçlar arasında spironolakton, CPA, finasterid, flutamid en sık kullanılanlardır (132). Antiandrojen ilaçların hepsi teratojenik olduğundan etkin bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Antiandrojen tedavi uzun zaman alır ve tedavinin etkinliğini anlamak için 6-9 ay beklemek gerekebilir.

2.7.3.1.Spirolakton

Aldosteron antagonisti olup androjen reseptörü düzeyinde androjenlerle yarışır ve testosteronun östrodiol dönüşümünü de artırır. 100-200 mg/gün dozunda anti-androjenik etkisi ortaya çıktığı için genellikle bu dozlarda kullanılır (133). Günlük 100 mg spironolakton kullanımıyla 6 ay içinde hirsutizmde %50-70 oranında düzelme bildirilmiştir. İdiopatik hirsutizmde de oldukça yararlıdır (134). Spirolakton'un özellikle PKOS'lu hastalarda KOK'lara ilave edilmesi, tedaviye cevabı artırdığı gibi siklusları da düzeltir. Yan etkileri oldukça az görülmekle beraber, yüksek dozlarda progesteron benzeri etkiler ortaya çıkaracağından beklenmeyen vajinal kanamalara neden olabilmektedir. Hem bu ara kanamaların önlenmesi, hem sinerjistik etki göstermeleri, hem de gebelikte spironolakton kullanılmaması gerektiği için sıklıkla KOK'lar ile kombine edilerek kullanımı önerilmektedir.

2.7.3.2.Flutamid

Prostat kanser tedavisinde endikasyon almış bir anti-androjendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve CPA'ya benzerdir. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek anti-androjendir. Eğer ilaç gebeliğin başlangıç döneminde kullanılmış olursa erkek fetusun feminizasyon riski vardır ve bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Bu yüzden etkili bir kontrasepsiyonla birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Diğerlerine göre daha pahalı olup nadiren görülen karaciğer toksisitesi yönünden yakın izlem gerekir. Hirsutizm tedavisinde 500 mg/gün dozunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte düşük doz (250 mg/gün) flutamid tedavisinin güvenilir ve etkili olduğu da gösterilmiştir (135).

2.7.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

2.7.4.1.Metformin

İnsülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan ovaryen ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (136,137). 1996'da ilk kez PKOS hastalarında metformin tedavisinin insülin seviyesini düşürdüğü ve ovaryen 17,20-liyaz aktivitesini azaltıp ovaryen androjen sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (138). Bazı çalışmalarda PKOS hastalarında metforminin insülin ve androjen seviyelerini düşürdüğü

gösterilmiştir (139,140). Metforminin androjen üretiminde azalmayı sağlayan asıl etkisi, glukoneogenezi ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak insülin düzeylerini düşürmesi ve muhtemelen bu sayede teka hücrelerindeki androjen yapımını azaltmasıdır. Metformin tedavisinin hirsutizm tedavisi üzerindeki etkinliğine yönelik yapılan iki çalışmada metformin tedavisinin insülin direncini azaltarak modifiye Ferriman Gallwey skorlarını anlamlı şekilde düşürdüğü saptanmıştır (141,142). Yine yapılan bir meta analizde metformin tedavisinin hirsutizm üzerinde KOK'lar kadar etkin olduğu görülmüştür (143). Ancak bazı çalışmalarda metformin tedavisinin serbest ve total androjen seviyelerini düşürmesine rağmen hirsutizm üzerinde fazla etkili olmadığı saptanmıştır (144,145). Bu çalışmalar kısa süreli çalışmalar olduğundan metforminin hirsutizmin üzerindeki etkisini görmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Metforminin PKOS'daki kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda katılımcıların özellikleri, kilo değişimine etkileri için yapılan ölçümler, kullanılan ilaç dozu ve sonuçlar oldukça büyük değişiklikler göstermektedir. Metformin kilo kaybına neden olmakta, bel-kalça oranını düşürmekte, LDL ve TG düzeylerini azaltmakta ve HDL düzeylerini arttırmaktadır (146,147). Ayrıca açlık insülin düzeyi ve kan basıncı üzerinde kilo kaybından bağımsız olarak, yararlı etkileri gösterilmiştir. Metformin aynı zamanda plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve lipoprotein a düzeylerinde düşüşe neden olur (147) ve bu etkileri sadece obez hastalarda sınırlı değildir, metabolik faydaları normal kilolu hastalar üzerinde de gösterilmiştir (148). Ancak metforminin tipik olarak tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkan yararlı etkilerinin kalıcı olup olmadığı ve bu etkilerin kilo değişikliğinden tamamen bağımsız olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Ayrıca PKOS ve IGT'si olan hastalarda insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar diyabet gelişimini önleme veya geciktirme amacı ile kullanılabilir. Nitekim Diyabet Önleme Programı Çalışmasında (DPP) metformin tedavisiyle IGT'si olan hastalarda diyabet gelişme riski %31 azalmıştır (149). Polikistik over sendromunda hastalarında daha sık görülen gestasyonel diyabet riskinin metformin tedavisiyle azaldığı saptanmıştır (150).

Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır. Bu yan etkileri engellemek için tedavi düşük dozlardan başlanmalı (500 mg/g), yavaş yavaş tam doza çıkılmalıdır (2x850mg/g). Laktik asidoza neden olabileceğinden dolayı böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, ciddi pulmoner hastalıkları olan hastalarda ve alkoliklerde kullanımı kontrendikedir.

2.7.4.2.Thiazolidinedionlar (TZD)

Çekirdek steroid süper ailesinden peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ)'ya bağlanırlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu karaciğer, iskelet kas ve yağ dokusunda insülinin etkisini arttırmaktadır. Metformin gibi bu gruptaki ilaçların da ovaryen steroid sentezi üzerine doğrudan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (151) ancak eldeki bulgular dolaşımdaki androjen düzeylerinin azalmasından daha büyük oranda insülin düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğunu göstermektedir. Polikistik over sendromunda TZD'ler açlık glukozu, insülin, eğrinin altında kalan glukoz ve insülin, glikolize hemoglobin seviyelerini azaltırlar (152). Polikistik over sendromu dışı çalışmalarda IGT olan hastalarda diyabet gelişimini önleme açısından faydalı olabilecekleri gösterilmiştir (119). Yapılan çoğu çalışmada TZD'lerin total testosteron seviyesinde belirgin azalma yapmadığı (153) , buna karşılık androstenedion ve DHEAS düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır (154). Ancak insülin duyarlılaştırıcı ilaçların hirsutizm üzerine etkisi oldukça sınırlıdır ve bugün sadece hirsutizm amaçlı kullanımları tartışmalıdır. TZD'lerin en önemli yan etkileri periferik ödem ve kilo alımı yapmalarıdır, bu yüzden kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımları sakıncalıdır (155).

2.7.5. Diğer Tedaviler

2.7.5.1.Finasteride

5 α -R tip 2'nin inhibitörü olup steroid yapıda bir ajandır (156). Testosteronun aktif metaboliti olan DHT'ye dönüşümünü inhibe etmektedir. 5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır ve kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir (134). Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. Hirsutizm tedavisinde kullanılmakla beraber (157) pilosebaceöz ünite de asıl önemli olan 5 α -R tip 1 olduğu için androjen ilişkili kutanöz bulguların tedavisinde optimal tedavi gibi görünmemektedir.

2.7.5.2.Eflornithine hidroklorid %13,9

FDA tarafından lokal olarak hirsutizm tedavisinde onaylanmış bir ajandır. Kıl büyüme ve proliferasyonunda önemli bir enzim olan L-ornitin dekarboksilaz inhibitörüdür. Kıl dökülmesine yol açmamakta ancak küçültüp görünmemesini sağlamakta, kılı

zayıflatmaktadır. Dört aylık bir tedavi ile fayda görülmez ise ilaç bırakılmalıdır. Bu ilaçla ilgili olarak henüz yeterince tecrübe yoktur (158).

2.7.5.3.Glukokortikoidler

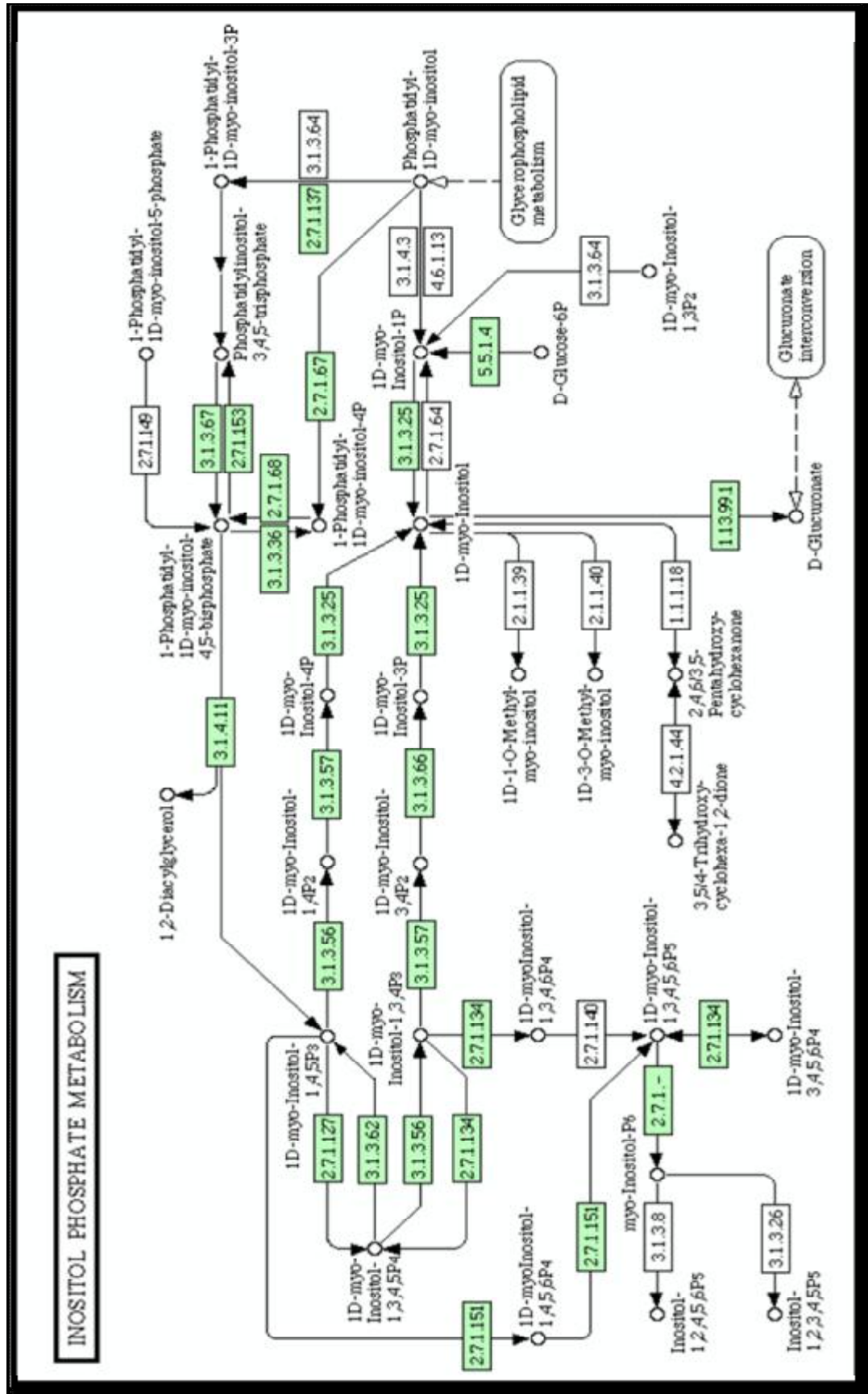
Adrenal androjen düzeyleri yüksek kadınlarda kullanıldıklarında ovulatuvar disfonksiyon üzerinde olumlu etki gösterebilirler (159). Buna ek olarak akne ve hirsutizmde de glukokortikoid kullanımı ile bir miktar gerileme olabilir. Ancak adrenal androjen fazlalığı olsun ya da olmasın bu ajanların özellikle yan etkileri nedeniyle PKOS hastalarında uzun süreli kullanımları önerilmez.

2.7.5.4.Ketokonazol

Ketokonazolün in vitro ovaryen androjen seviyesini azalttığı daha önce gösterilmiştir (160). Sonrasında yapılan çalışmalar ketokonazolü hirsutismus üzerine etkili olduğunu göstermiştir (132,161). Hirsutizm tedavisinde ketokonazol 400mg/gün olarak kullanılabilir. Gökmen ve arkadaşları 141 hastayı dahil ettikleri ve 4 farklı tedavi ajanı kullanarak yaptıkları çalışmada hirsutizm tedavisinde ketokonazolün spironolakton ve CPA'dan üstün olduğu bulmuşlardır (132).

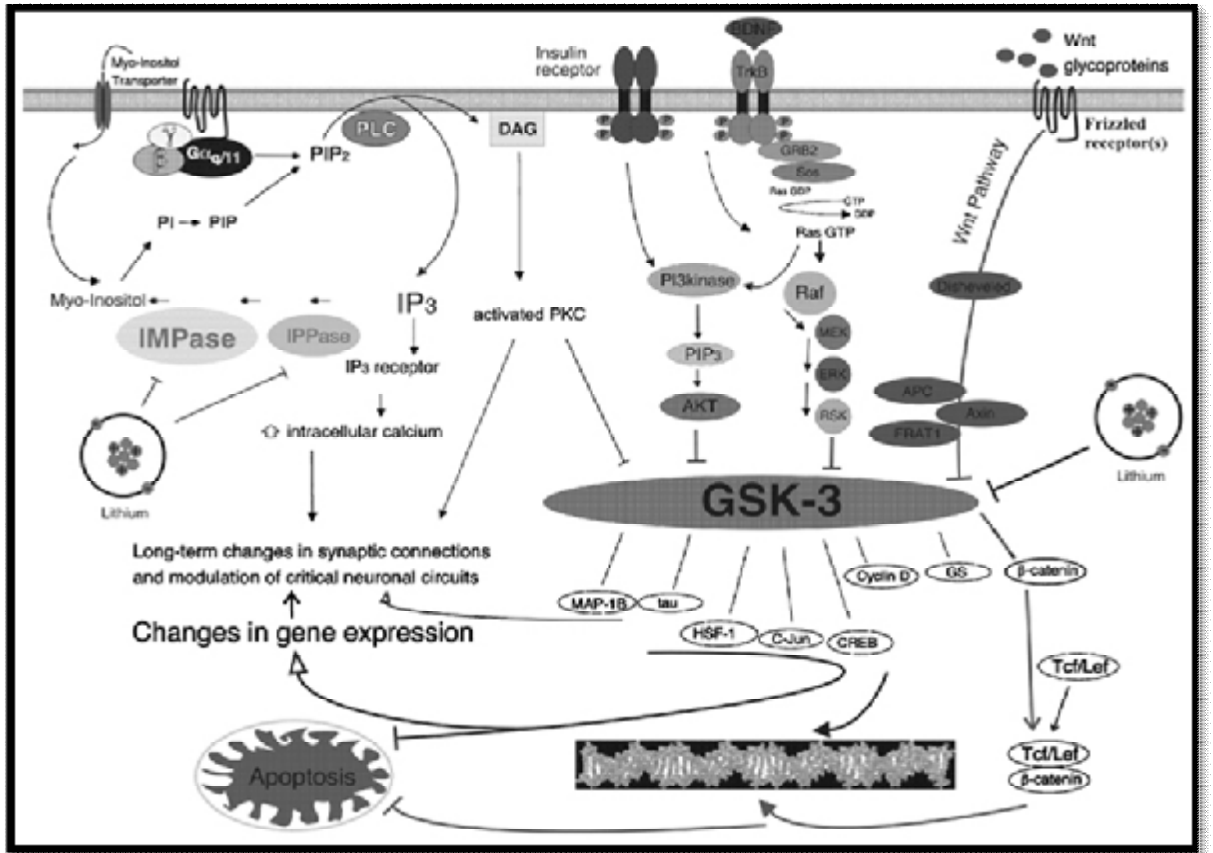
2.7.5.5.Myoinozitol

Beemster'in 2002 de yaptığı çalışmadan beri (18) artan sayıda kanıtlar, MYO' nun insanlarda üreme ve özellikle oogenezdaki fizyolojik ve terapötik rolünü desteklemektedir. Myoinozitol hücre morfogenezinde ve sitogeneizde, lipid sentezinde, hücre membran yapısında ve hücre büyümesinde önemli rol oynamaktadır (20). Yapılan bazı çalışmalar MYO'nun tavşan embriyolarında fosfoinozotid ve inozitol fosfatlara katıldığını (162) ve MYO takviyesi yapılmış vasat içeren in vitro kültürden sığır blastokist gelişiminin artabildiğini göstermiştir (163). Birlikte ele alındıklarında bu çalışmalardan elde edilen bulgular, MYO'nun fosfoinozotid sentezi için bir prekürsör olarak hareket ettiği görüşünü desteklemektedir. Bu, hücre proliferasyonu dahil çeşitli hücre fonksiyonların düzenlenmesine katkı sağladığı bilinen fosfotidilinozitol sinyal transdüksiyon sistemini oluşturmaktadır (Şekil 9) (164).



Şekil 9. İnoзитil fosfat metabolizması (165)

Yetişkin insanlar, farklı biyokimyasal formlarda günde yaklaşık 1g inozitol kullanırlar (19). Serbest inozitol, sodyum ve enerjiye bağlı bir mekanizma ile intestinal duvar boyunca aktif olarak taşınır ve bu süreç glikoz ile inhibe edilebilir. Sirkülasyondaki serbest inozitol, sodyum bağımlı bir inozitol ko-transporter ile birçok doku tarafından alınır (166). İnozitol fosfolipid – kalsiyum ikinci haberci sisteminin moleküler detayları ve önemi çözüldüğünden lipidlerin bu sınıfı ile doğrudan veya dolaylı olarak kontrol edildiği bilinen hücresel yolların miktarı son zamanlarda ciddi düzeyde genişlemiştir (167). Uzun zamandır bulunan kanıtlar bu sinyal transdüksiyon sisteminin, inozitol 1,4,5-trifosfat (InsP3) ve diaçilgliserol (DAG) olmak üzere iki adet ikinci haberci oluşturmak için bir reseptör bağımlı fosfotidilinozitol 4,5-bifosfat hidrolizini içerdiğini göstermektedir (Şekil 9) (164). InsP3, sitozol boyunca difüze olur ve DAG, çeşitli hücre proteinlerini fosforile ederek hücre fonksiyonunu değiştiren protein kinaz C'yi (PKC) aktive ederken InsP3, intrasellüler kalsiyum salınımının tetiklendiği noktada endoplazmik retikulum yüzeyinde InsPR' ye bağlanır (164). Bu sinyal yollarını gametogenez, fertilizasyon, hücre proliferasyonu ve gelişimi, sekresyon ve kontraksiyon ve nöral aktivite dahil çeşitli hücresel yollarını düzenlemek için bir hücrenin yaşamı boyunca çalışmaktadırlar (168).



Şekil 10. İkincil haberci yolağı inozitol trifosfat (169)

2.7.5.5.1. İnoзитолün Oogenezdeki Rolü

Artan sayıda kanıtlar, inozitol trifosfat reseptörünün (InsP_3Rs) memeli oositlerinde kalsiyum sinyali oluşturmada önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (164). Memeli hücrelerinde, intrasellüler kalsiyum salınımına aracılık ettiği bilinen InsP_3Rs ve riyanodin reseptörleri (R_yR) isimli reseptör ile çalışan iki kanal tipi bulunmuştur (170–172). InsP_3Rs 'nin tanımlanmış üç izoformundan tip 1 InsP_3Rs , fare oositlerinde bulunan major reseptörlerdir (173). Sonraki çalışmalar, insan oositlerinde de benzer reseptörlerin bulunduğunu kanıtlamıştır (174). Ayrıca kalsiyum salınım mekanizmasının oogenez sırasında modifikasyon geçirdiği ve maksimal kalsiyum salınım duyarlılığına, fertilizasyon esnasında başarılı aktivasyon için hazırlık aşamasında oosit olgunlaşmasının son evrelerinde ulaşıldığı gösterilmiştir (175). Bu kanıtlar, oosit gelişiminde inozitol fosfolipid-kalsiyum ikincil haberci sistemin varsayılan rolüne işaret etmektedir.

Oosit olgunlaşmasındaki ve fertilizasyonun erken evrelerindeki varsayılan rolünden ötürü oositlerdeki kalsiyum sinyali çeşitli türlerde kapsamlı olarak çalışılmıştır (170). Spontan intrasellüler kalsiyum salınımı sergileyen tamamen olgunlaşmış memeli germinal vezikül oositlerinin, germinal vezikül bozukluğunun daha yüksek insidansı ile ilişkili olduğu ve MYO takviyesinin bu germinal vezikül oositlerinin mayotik progresyonunu destekleyebildiği kanıtlanmıştır (176). Berridge tarafından öngörüldüğü gibi, inozitolün azalması InsP_3 salınımı için kullanılan PtdIns P_2 prekürsörünün yeniden sentezini yavaşlatarak yine PtdIns sinyalinin duyarlılığını azaltacaktır (164). Dolayısıyla oosit olgunlaşmasının uygun şekilde başlatılması için gerekli intrasellüler kalsiyum geçişi dinamiklerini de bozabilmektedir. Bu yüzden MYO takviyesi, inozitolün tükenmesini önleyebilir ve ayrıca memeli oositlerinin mayotik progresyonuna katılan intrasellüler inozitid-kalsiyum ikincil haberci sistemi geliştirebilir. Ayrıca yüksek düzeyde MYO içeren folliküllerin, oosit olgunlaşması için PtdIns siklus aktivasyonuna katılan MYO ve inozitol fosfat arasındaki karmaşık ilişkiyle ilgili olabilen daha iyi oosit kalitesine sahip oldukları kanıtlanmıştır. Daha yüksek düzeyde MYO bulunması, folliküllerin ve oosit kalitesinin daha iyi olacağını gösterebilir (177).

Gerçekten de yakın zamanda bir inceleme hücresel sinyal transdüksiyonu, membran trafiğinin düzenlenmesi, nükleer olaylar, sitoskeleton organizasyonu ve membran transport fonksiyonları dahil hücre fizyolojisinin tüm yönlerinde inozitol fosfolipidlerinin önemli düzenleyici rolünü destekleyen kanıtlar sunmuştur (20).

2.7.5.5.2. İnozitolün Polikistik Over Sendromundaki Rolü (Özet)

- İnsülinin bazı etkileri, düşük moleküler ağırlıklı inozitol fosfoglikan mediatörleri ile oluşmaktadır (putatif insülin aracıları veya ikinci haberciler olarak da bilinir) (178).
- Polikistik over sendromlu kadınlarda plaseboya karşı oral D-Chiro-İnositol (DCI) veya MYO takviyesini (intraseküller olarak DCI'ya dönüşebilen) karşılaştıran klinik çalışmalardan hareketle insülin duyarlılığı ve DCI-IPG salınımı arasındaki ilişkiyle ilgili ek destekleyici kanıtlar elde edilebilir.
- D-chiro-inozitol uygulaması, PKOS'lu kadınlarda serum testosteron düzeylerinde bir azalmaya, ovulasyonda, kan basıncı ve trigliseridler gibi metabolik parametrelerde bir iyileşmeye yol açmıştır (178). Bu bulgular sonradan PKOS'lu 283 kadında randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüş Gerli ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir (179). DCI alan kadınlarda ovulasyon sıklığı hemen hemen iki kat artmış; serum HDL kolesterol düzeyi yükselmiş, etkiler iyileşen insülin duyarlılığı ile tutarlı olmuştur. Yine başka çalışmalarda DCI'nın bir prekürsörü olan MYO'nun oral uygulanmasından sonra benzer bulgular elde edilmiştir. Bu veriler yükselen DCI konantrasyonlarının ve/veya biyoaktif DCI-IPG salınımının insülin direncine katkı sağlayabildiğini ortaya koysa da DCI-IPG salınımındaki bir artış ve insülin duyarlılığındaki iyileşme arasındaki ilişki doğrudan değerlendirilmemiştir (21).
- Bu hipotezler, MYO'nun LH sekresyonunu etkileyen, hiperinsülinemik durumu azaltarak, PKOS hastalarında üreme eksenini işleyişini iyileştirdiği bir çalışmada kanıtlanmıştır (22). Bu çalışmada aşırı kilolu PKOS hastalarının tümü 12 haftalık MYO uygulamasından sonra plazma LH, prolaktin, testosteron, insülin düzeyleri ve LH/FSH oranında bir azalma göstermiştir. Aynı zamanda glukoz/insülin oranı ve HOMA indeksi olarak ifade edilen insülin duyarlılığı anlamlı düzeyde iyileşmiştir. Ayrıca tüm amenoreik ve oligomenorik hastalarda menstrüel döngü geri kazanılmıştır (22).

Literatür incelendiğinde, MYO'nun polikistik over sendromlu hastalarda AMH düzeyi üzerine etkisini inceleyen çalışma olmadığı görülmüştür. Bu çalışma bu konuda yapılan ilk araştırma olmuştur.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta Seçimi

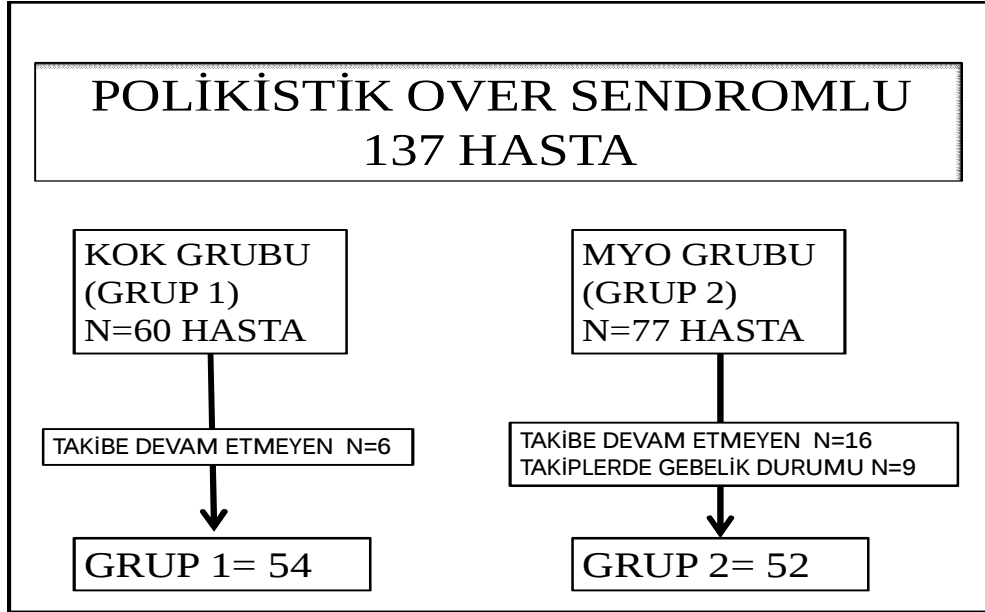
Çalışma; Mayıs 2013 – Ocak 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu ve sonrasında Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalardan çalışmaya alınmadan önce yazılı ve sözlü onamlar alındı. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi.

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan 137 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise aşağıda belirtilmiştir:

1. <17 yaş, >40 yaş
2. Gebelik
3. Hipotiroidi ve hipertroidi
4. Hiperprolaktinemi
5. Cushing Sendromu
6. Konjenital adrenal hiperplazi
7. Androjen salgılayan tümörler
8. Son 6 ay içinde oral kontraseptif, veya son 1 ayda glukokortikoid, antiandrojen, ovulasyon indüksiyon ajanı, dopaminerjik ajanlar, antidiyabetik ilaçlar, antihiperlipidemik veya diğer hormonal ilaç kullananlar
9. Neoplastik, metabolik, kardiyovasküler, diğer medikal (diyabet, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı, otoimmün hastalık, serebrovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı) hastalığı olanlar
10. Sigara kullanımı

Randomizasyon hastaların protokol numaraları göz önünde bulundurularak yapıldı. Protokol numarası tek rakamla bitenler KOK grubuna (grup I), çift rakamla bitenler ise MYO grubuna (grup II) dahil edildi. Randomizasyon sonrası bu hastaların 77'sine myoinozitol+folik asit (İnofolic; Lo.Li. Pharma, Roma, İtalya), 60'ına da siproteron asetat+etinil östrodiol (Diane-35; Schering AG, İstanbul, Türkiye) başlandı. Tüm hastalar adet 2. veya 3. gününde değerlendirildi ve 12-16 hafta süreyle tedavi verildi. Menstrüel

siklusları düzenli olanlar veya tedavi sırasında düzenli hale gelen hastalar 12. haftada, diğer hastalar ise en geç 16. haftada olmak üzere sonraki günlerde adet 2. veya 3. günü kontrole çağrıldı. Her iki grupta, kontrol muayenesine gelmediği için toplam 22 hasta (KOK grubunda 6, MYO grubunda 16 hasta), MYO grubunda ise tedavi sürecinde gebelik oluşan 9 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kombine oral kontraseptif kullanan 54 hasta ve MYO kullanan 52 hasta olmak üzere toplam 106 PKOS'lu hastanın sonuçları incelenmiştir. Çalışma akış şeması Şekil 11'de görülmektedir.



Şekil 11.Çalışma Akış Şeması

3.2 Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, menstrüel düzen, hirsutizm, reproduktif geçmiş, obstetrik ve jinekolojik özgeçimleri, medikal hastalık özgeçmişleri ve ilaç kullanım öyküleri sorgulandı ve sonuçlar kaydedildi. Tüm hastaların fizik muayeneyi takiben, antropometrik ölçümleri yapıldı, Ferriman Gallwey skoru belirlendi, laboratuvar testleri için kan örnekleri alındı. Tüm olgular sırası ile aşağıdaki prosedürlerden geçirilerek değerlendirildi:

1. Antropometrik ölçümler; kilo, boy, vücut kitle indeksi (kg/m²), bel ölçüsü (lateral iliak crest ve normal ekspirasyonda en alttaki kostanın alt kenarı hizası arasındaki mesafenin orta noktası), kalça ölçüsü (majör trochanterler hizasındaki en geniş seviye), bel-kalça oranı kaydedildi (180).

2. Ferriman-Gallwey skoru klinik olarak değerlendirildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı belirlenip, ortalama arter basınçları hesaplanıp, kaydedildi. Ortalama arter basıncı; Diastolik Kan Basıncı + (Sistolik Kan Basıncı - Diastolik Kan Basıncı) / 3 formülü ile hesaplandı.

3. Fizik muayeneyi takiben olgulara ultrasonografi (USG) yapıldı. Uygun olgular transvaginal ultrasonografi (Medison SonoAce X6, NER4-9ES, NEV4-9ES nolu prob) ile virgo olgular transabdominal ultrasonografi (Medison SonoAce X6 C3-7EP, C2-8 nolu prob) ile değerlendirildi. Her bir overde periferik yerleşimli 2 ile 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması polikistik over olarak kaydedildi. Tüm olguların bilateral over volumleri hesaplandı. İliopsoas kası komşuluğunda, iliak arter ve venin medialinde over görüntülenerek longitudinal boyu ve transvers çapı ölçüldü. Transduseri 90° çevirerek en kalın yerde anterior-posterior çapı ölçüldü. Volum hesabı yapılırken transvers çapı x longitudinal boy x anterior-posterior çapı x 0.5 formülü kullanıldı.

4. Hastalar KOK alanlar ve MYO alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara 12-16 hafta süreyle KOK veya MYO verildi. KOK grubuna; 2 mg siproteron asetat ve 0.035mg etinilestradiol içeren preparat (Diane 35) günde bir kez olmak üzere verildi. MYO grubuna; 1 gr myoinositol ve 100mcg folik asit içeren preparat (İnofolic) günde iki kez olmak üzere verildi.

5. Her iki hasta grubunda başvuru sırasında ve 12-16 haftalık tedavi bitiminde adet 2. veya 3. günü alınan kan örneklerinde çalışılan parametreler ve laboratuvarımızda kabul edilen normal değer aralıkları belirtilmiştir. Açlık kan şekeri (70-100mg/dL), apoprotein B (53-182 mg/dL), apoprotein A1 (101-223mg/dL), C-reaktif protein (CRP) (0.2-5 mg/L), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (40-60 mg/dL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (0-130 mg/dL), trigliserid (TG) (0-200 mg/dL), total kolesterol (<200 mg/dL), açlık insülini (1-25 µIU/mL), folikül stimüle edici hormon (FSH) (3.85-8.78 mIU/mL), lüteinize edici hormon (LH) (1.68-15 mIU/mL), östradiol (E2) (20-150 pg/mL), total testosteron (0.1-0.75 ng/mL), serbest testosteron (0.29-3.18 pg/mL), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) (19-379 ug/dL), prolaktin (PRL) (3.8-26.7ng/mL), tiroid stimulan hormon (TSH) (0.34-5.6 µIU/mL), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) (19.8-155.2 nmol/mL), ve 17-OH progesteron (0.15-1.1 ng/mL) plazma düzeyleri bakıldı. Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce gebeliğin dışlanması amacıyla βhCG bakıldı. Yine tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi bitiminde 21. gün progesteron değerlerine bakıldı.

6. Her iki hasta grubunda başvuru sırasında ve 12-16 haftalık tedavi bitiminde antimüllerian hormon değerleri için venöz kan örnekleri alındı. Gece açlığı sonrası sabah

saatlerinde brakial venler aracılığıyla düz kan ve EDTA'lı tüplere yaklaşık 10 cc kan alındı. Alınan kan örneğinin soğuk bir ortamda muhafaza edilmesinin ardından 3000 devirde 10 dk santrifügasyon sonrası üstte kalan plazma kısmı biyokimyasal ölçümler için eppendorf tüplerine konularak -80 °C'de analize kadar dondurularak saklandı.

Glukoz, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid kemoüminesans yöntemi ile Abbott Arhitect C 1600 analizatöründe orijinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, USA). Serbest testosteron, radioimmunoassay yöntemi ile İmmulite 2000xp analizatöründe orijinal beekman couite kitleri kullanılarak ölçüldü. FSH, LH, TSH, prolaktin, DHEAS, SHBG ve insülin kemoiminesans yöntemi ile İmmulite 2000xp cihazı immulite 2000 kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. Serum apoprotein A1 ve apoprotein B ve CRP seviyeleri, Architect c16200 (Abbott Diagnostics USA) otoanalizöründe orijinal ticari reaktif kitleri kullanılarak sırasıyla “immunoturbidimetry” ve “chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA)” yöntemiyle ölçüldü.

Serum anti-müllerian hormon (katalog no: CSB-E12756h, CUSABİO Biotech Co, ABD) seviyesi ise, yarışmalı “enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)” yöntemine dayanan ticari kitle üretici önerilerine göre ölçüldü. Bu prosedürde ELISA plak çukurlarına solid faz sekonder analit antikorlarıyla kaplandıktan sonra, biyotinlenmiş analit peptiti ile standart ve örneklerdeki analit antikora bağlanmak için yarıştırdı. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldı. Bağlanan biyotinlenmiş analit peptiti, streptavidin-peroksidazla etkileşti ve eklenen kromojenik substratın katalizlenmesiyle oluşan renk değişimi plak okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Oluşan rengin optik dansitesi örneklerdeki analit konsantrasyonu ile ters orantılıydı. Örneklerdeki analit konsantrasyonu standart eğriye göre hesaplandı. Anti-müllerien hormon ELISA kitinin sensitivitesi 0.375 ng/ml; ölçüm aralığı 0.375-150 ng/ml; çalışma içi CV'si <%15, çalışmalararası CV'si <%15 idi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 15) programı kullanıldı. Veriler, ortalama $\pm$ SD ($\pm$ Standart Deviasyon) değerler şeklinde bildirildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri Independent *t*-test kullanılarak yapıldı. Bağımlı gruptaki eşdeğer veriler için paired *t* test kullanıldı. *P* < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Kombine oral kontraseptif verilen 54 hasta ile MYO verilen 52 hasta olmak üzere toplam 106 hastanın sonuçları incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6’da belirtildi. Olguların yaşları 18-37 yaş arasında olup, ortalama yaş grup I için 22.79 ± 4.13 yıl ve grup II için 24.44 ± 4.78 yıl olarak saptandı. Grup I’de bulunan 54 hastanın 41’inde adet düzensizliği (%75.9), 19’unda aşırı tüylenme (%35.2), 23’ünde alopesi (%42.6) ve 39’unda akne (%72.2) yakınması mevcuttu. Tedavi bitiminde tüm hastaların adet düzensizliği şikayetinin gerilediği saptandı. Grup II’de bulunan 52 hastanın ise 40’ında adet düzensizliği (%76.9), 5’inde aşırı tüylenme (%9.6), 23’ünde alopesi (%44.2) ve 33’ünde akne (%63.5) yakınması mevcuttu. Grup II’de bulunan 52 hastanın 3. ay değerlendirmesi sonucunda adet düzensizliğinin %76.9’dan %15.4’e (8 hasta) gerilediği tespit edildi. Grup I için ortalama VKİ 23.79 ± 4.24 (kg/m^2) olup, grup II için bu değer 25.33 ± 5.20 kg/m^2 olarak saptandı. Her iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Grup I’deki olguların ortalama arter basıncı 82.16 ± 12.82 mmHg, grup II’deki hastaların ise 87.50 ± 10.31 mmHg olarak saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.020$). Bel kalça oranı değerinin ortalaması grup I için 0.76 ± 0.15 , grup II için 0.83 ± 0.22 bulundu. Ferriman Galwey skoru için ise ortalama değerler grup I için 12.53 ± 5.57 , grup II için 14.38 ± 6.41 saptandı. Grup I ve II için over volumleri ile over folikül sayıları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	GRUP I-KOK (n=54)	GRUP II-MYO (n=52)	*p
Yaş (yıl)	22.79±4.13	24.44±4.78	0.061
Gravida	0.31±0.88	0.30±0.64	0.962
Parite	0.16±0.46	0.11±0.37	0.536
VKİ (kg/m^2)	23.79±4.24	25.33±5.20	0.098
BKO	0.76±0.15	0.83±0.22	0.064
Ortalama Arteriyel Basıncı (mmHg)	82.16±12.82	87.50±10.31	0.020
Ferriman Galwey Skor	12.53±5.57	14.38±6.41	0.116
Sağ Over Volumü (cm^3)	9.50±2.92	9.84±2.75	0.545
Sol Over Volumü (cm^3)	8.93±3.27	9.32±2.42	0.495
Toplam Over Volumü (cm^3)	18.44±5.89	19.16±4.58	0.486
Sağ Over Folikül Sayısı	16.09±5.62	16.96±6.38	0.458
Sol Over Folikül Sayısı	14.81±5.64	15.65±5.71	0.449
Toplam Folikül Sayısı	30.90±10.27	32.61±10.50	0.399

Hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin grup I ve II için ortalama değerleri Tablo 7’de gösterildi. Başvuru sırasındaki açlık glukozu, açlık insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, TG, total kolesterol, CRP, Apo B/A1 oranı, DHEAS, C-peptit, total testosteron, serbest testosteron, androstenodion, progesteron, 17-OH progesteron, estradiol,

FSH, LH, LH/FSH oranı, PRL ve TSH değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. SHBG için Grup I ortalaması 59.40±47.65 nmol/l, grup II için ise 39.14±29.54 nmol/l olarak saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.010$). AMH değeri grup I için 9.39±6.60 ng/ml, grup II için 11.51±11.50 ng/ml olarak saptandı ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tablo 7. Hastaların başvuru anındaki biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	GRUP I-KOK (n=54)	GRUP II-MYO (n=52)	* <i>p</i>
Açlık Glukoz (mg/dl)	85.42±8.60	86.48±8.85	0.535
Açlık İnsülin (µIU/dl)	11.14±8.87	12.06±10.40	0.626
HOMA-IR	2.42±2.08	2.62±2.30	0.649
HDL(mg/dl)	51.14±11.99	50.32±12.50	0.731
LDL (mg/dl)	103.48±31.53	112.84±34.76	0.149
TG (mg/dl)	118.53±67.18	119.44±60.86	0.942
Total Kolesterol (mg/dl)	180.51±38.25	183.92±35.55	0.636
CRP (mg/l)	2.54±3.04	3.02±3.27	0.437
Apo B/A1	0.62±0.23	0.65±0.24	0.537
DHEAS (µg/dl)	303.97±138.57	318.29±178.02	0.644
C-Peptit (ng/ml)	2.84±1.71	2.61±1.41	0.461
Total Testosteron (ng/dl)	1.10±3.72	0.80±0.47	0.573
Serbest Testosteron (pg/ml)	2.01±1.04	2.39±1.72	0.176
Androstenodion (ng/ml)	4.25±2.97	4.82±3.79	0.397
17-OH Progesteron(ng/mL)	1.22±0.65	1.03±0.58	0.119
SHBG (nmol/l)	59.40±47.65	39.14±29.54	0.010
Progesteron (ng/ml)	1.27±1.88	1.37±2.88	0.824
Estradiol (pg/ml)	63.98±58.16	49.41±26.42	0.102
FSH (mIU/mL)	5.28±2.23	5.46±3.78	0.767
LH (mIU/mL)	7.61±4.19	8.12±5.17	0.578
LH/FSH Oranı	1.51±0.70	1.66±0.94	0.380
Prolaktin (ng/mL)	12.88±7.19	13.33±6.04	0.730
TSH (µU/ml)	1.70±0.83	1.65±0.71	0.758
AMH (ng/ml)	9.39±6.60	11.51±11.50	0.245

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tüm parametrelerdeki değişim değerleri Tablo 8’de gösterildi. Kombine oral kontraseptif alan grupta 0. ay ve 3. ay arasında VKİ, BKO, ortalama arteriel basınç, açlık glukoz, açlık insülin, HOMA-IR, HDL, LDL, TG, total kolestrol, CRP, Apo B/A1 oranı, DHEAS, C peptit, total testosteron, serbest testosteron, androstenodion, estradiol, FSH, PRL ve TSH değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi. Ferriman Gallwey skoru 0. ay ortalaması 12.53±5.57, 3. ay ortalaması ise 12.09±5.40 olarak saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). HDL değeri için 0. ay ortalaması 51.14±11.99 mg/dl, 3. ay ortalaması 54.50±12.15 mg/dl olarak saptandı ve istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0.016$). SHBG değeri için 0. ay ortalaması 59.40±47.65 nmol/l, 3. ay ortalaması 74.16±53.78 nmol/l olarak saptandı ve istatistiksel anlamlı olduğu görüldü

($p<0.030$). Progesteron değeri için 0. ay ortalaması 1.27 ± 1.88 ng/ml, 3. ay ortalaması 0.70 ± 0.59 ng/ml olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.014$). Grup I için yine LH ve LH/FSH oranında üç aylık tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü. LH için 0. ay ortalama değeri 7.61 ± 4.19 mIU/ml saptanırken 3. ay ortalama değeri 4.43 ± 2.85 mIU/ml bulundu ($p<0.001$). LH/FSH oranı için 0. ay ortalaması 1.51 ± 0.70 , 3. ay ortalaması 0.81 ± 0.47 olarak tespit edildi ($p<0.001$).

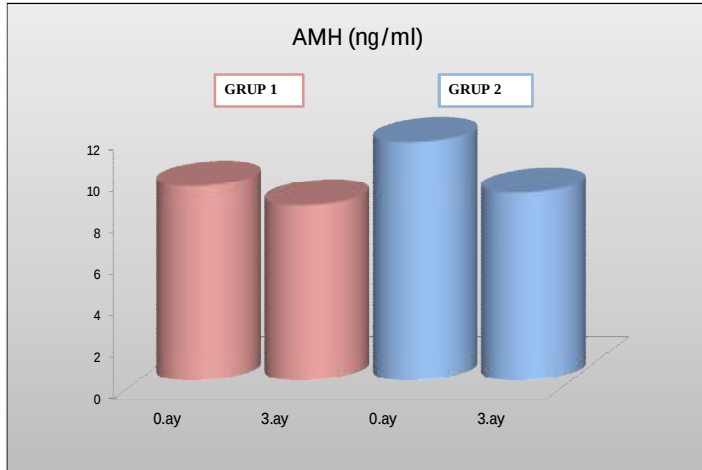
Myoinozitol+folik asit grubunda (grup II) bulunan ve üç aylık süre boyunca MYO kullanan 52 hastanın sonuçları incelendiğinde açlık glukoz, LDL, DHEAS, total testosteron, progesteron ve prolaktin değerlerinde anlamlı farklılık olduğu görüldü. Açlık glukoz için 0. ay ortalama değeri 86.48 ± 8.85 mg/dl ve 3. ay ortalama değeri 82.55 ± 14.03 mg/dl olarak bulundu ($p=0.028$). LDL için 0. ay değeri 112.84 ± 34.76 mg/dl, 3. ay değeri 105.55 ± 29.15 mg/dl saptandı ($p=0.031$). DHEAS 0.ay ortalama değeri 318.29 ± 178.02 µg/dl, 3.ay değeri 284.16 ± 136.73 µg/dl olarak bulundu ($p=0.043$). Total testosteron değerlerine bakıldığında 0. ay değer 0.80 ± 0.47 ng/dl ve 3. ay değer 0.54 ± 0.22 ng/dl olarak saptandı ($p<0.001$). Progesteron değeri 0. ayda 1.37 ± 2.88 ng/ml saptanırken üç aylık dönemin sonunda bakıldığında ortalama değer 4.41 ± 4.35 ng/ml'e yükselmiş olduğu görüldü ($p<0.001$). Prolaktin 0. ay ortalama değeri 13.33 ± 6.04 ng/ml ve 3. ay ortalama değeri 10.81 ± 5.00 ng/ml saptandı ($p=0.001$).

Grup I ve II'nin her ikisinde de üç aylık KOK veya üç aylık MYO kullanımı sonucunda AMH, over volumleri ve over folikül sayılarında istatistiksel anlamlı azalma görüldü. Grup I için AMH 0. ay değeri 9.39 ± 6.60 ng/ml, 3.ay değeri 8.51 ± 6.20 ng/ml saptanırken ($p<0.001$); grup II için AMH 0.ay değeri 11.51 ± 11.50 ng/ml, 3. ay değeri 9.07 ± 9.32 ng/ml tespit edildi ($p=0.002$) (Grafik I). Grup I için sağ over volumü 0. ay değeri 9.50 ± 2.92 cm³, 3. ay değeri 8.12 ± 2.70 cm³ saptanırken ($p<0.001$); grup II için sağ over volumü 0.ay değeri 9.84 ± 2.75 cm³, 3.ay değeri 7.81 ± 2.43 cm³ olarak tespit edildi ($p<0.001$). Grup I için sol over volumü 0.ay değeri 8.93 ± 3.27 cm³, 3.ay değeri 7.94 ± 3.03 cm³ saptanırken ($p<0.001$); grup II için sol over volumü 0. ay değeri 9.32 ± 2.42 cm³, 3.ay değeri 7.38 ± 1.69 cm³ olarak saptandı ($p<0.001$). Toplam over volumü ise grup I için 0. ayda 18.44 ± 5.89 cm³, 3. ayda ise 16.06 ± 5.51 cm³ olarak saptandı. Grup II içinse bu değer 0. ayda 19.16 ± 4.58 cm³, 3. ayda 15.19 ± 3.56 cm³ olarak saptandı. Toplam over volumündeki azalmanın her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.001$). Grup I için sağ over folikül sayısı 0. ay değeri 16.09 ± 5.62 , 3.ay değeri 11.05 ± 5.65 saptanırken ($p<0.001$);

grup II için sağ over folikül sayısı 0.ay değeri 12.96 ± 6.38 , 3.ay değeri 10.82 ± 6.02 bulundu ($p < 0.001$). Grup I için sol over folikül sayısı 0. ay değeri 14.81 ± 5.64 , 3.ay değeri 10.75 ± 5.97 saptanırken ($p < 0.001$); grup II için sol over folikül sayısı 0. ay değeri 15.65 ± 5.71 , 3.ay değeri 11.05 ± 5.95 bulundu ($p < 0.001$). Toplam over folikül sayısında ise grup I için 0. ay değeri 30.90 ± 10.27 , 3. ay değeri 21.81 ± 10.99 bulundu. Bu değer grup II için 0. ay 32.61 ± 10.50 , 3. ay değeri ise 21.88 ± 11.23 olarak bulundu. Toplam folikül sayısındaki azalmanın her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

Grup I ve II' nin AMH değerlerinin üç aylık süreçteki değişimi Grafik I' de sunulmuştur.

Grafik I. Grup I ve II' nin 0 ve 3.ay değerlerinin karşılaştırılması



Tablo 8. Grup I ve II' nin 0. ve 3.ay değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP I- KOK (n=54)			GRUP II- MYO (n=52)		
	0.ay	3.ay	*p	0.ay	3.ay	*p
VKİ (kg/m ²)	23.79±4.24	23.95±4.28	0.166	25.33±5.20	25.23±5.02	0.656
BKO	0.76±0.15	0.77±0.16	0.175	0.83±0.22	0.82±0.21	0.230
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	82.16±12.82	83.27±10.19	0.361	87.50±10.31	86.82±9.33	0.540
Ferriman Galwey Skor	12.53±5.57	12.09±5.40	<0.001	14.38±6.41	14.40±6.31	0.859
Açlık Glukoz (mg/dl)	85.42±8.60	85.40±9.25	0.990	86.48±8.85	82.55±14.03	0.028
Açlık İnsülin (µIU/dl)	11.14±8.87	10.57±8.81	0.521	12.06±10.40	10.93±12.57	0.531
HOMA-IR	2.42±2.08	2.33±2.09	0.633	2.62±2.30	2.36±2.97	0.527
HDL (mg/dl)	51.14±11.99	54.50±12.15	0.016	50.32±12.50	50.13±10.88	0.870
LDL (mg/dl)	103.48±31.53	99.12±27.51	0.102	112.84±34.76	105.55±29.15	0.031
TG (mg/dl)	118.53±67.18	123.20±60.87	0.554	119.44±60.86	117.00±69.45	0.703
Total Kolesterol (mg/dl)	180.51±38.25	179.74±34.01	0.822	183.92±35.55	179.63±28.18	0.200
CRP (mg/l)	2.54±3.04	2.35±2.54	0.516	3.02±3.27	3.73±4.26	0.096
Apo B/A1	0.62±0.23	0.63±0.21	0.739	0.65±0.24	0.69±0.23	0.065
DHEAS (µg/dl)	303.97±138.57	295.22±116.51	0.492	318.29±178.02	284.16±136.73	0.043
C-Peptit (ng/ml)	2.84±1.71	2.75±2.05	0.770	2.61±1.41	2.36±1.46	0.220
Total Testosteron (ng/dl)	1.10±3.72	1.30±5.49	0.826	0.80±0.47	0.54±0.22	<0.001
Serbest Testosteron (pg/ml)	2.01±1.04	1.82±0.83	0.153	2.39±1.72	2.22±0.84	0.460
Androstenodion (ng/ml)	4.25±2.97	3.74±1.95	0.098	4.82±3.79	4.75±3.10	0.870
SHBG (nmol/l)	59.40±47.65	74.16±53.78	0.030	39.14±29.54	42.22±25.44	0.479
Progesteron (ng/ml)	1.27±1.88	0.70±0.59	0.014	1.37±2.88	4.41±4.35	<0.001
Estradiol (pg/ml)	63.98±58.16	46.59±32.20	0.051	49.41±26.42	47.03±25.04	0.635
FSH (mIU/ml)	5.20±2.04	5.59±1.77	0.246	5.46±3.78	5.89±1.61	0.397
LH (mIU/ml)	7.61±4.19	4.43±2.85	<0.001	8.12±5.17	8.52±6.57	0.680
LH/FSH Oranı	1.51±0.70	0.81±0.47	<0.001	1.66±0.94	1.45±0.87	0.146
Prolaktin (ng/ml)	12.88±7.19	13.66±4.67	0.370	13.33±6.04	10.81±5.00	0.001
TSH (µU/ml)	1.70±0.83	1.79±0.82	0.481	1.65±0.71	1.83±0.77	0.124
AMH (ng/ml)	9.39±6.60	8.51±6.20	<0.001	11.51±11.50	9.07±9.32	0.002
Sağ Over Volum (cm ³)	9.50±2.92	8.12±2.70	<0.001	9.84±2.75	7.81±2.43	<0.001
Sol Over Volum (cm ³)	8.93±3.27	7.94±3.03	<0.001	9.32±2.42	7.38±1.69	<0.001
Toplam Over Volumü(cm ³)	18.44±5.89	16.06±5.51	<0.001	19.16±4.58	15.19±3.56	<0.001
Sağ Over Folikül Sayısı	16.09±5.62	11.05±5.65	<0.001	12.96±6.38	10.82±6.02	<0.001
Sol Over Folikül Sayısı	14.81±5.64	10.75±5.97	<0.001	15.65±5.71	11.05±5.95	<0.001
Toplam Folikül Sayısı	30.94±10.27	21.81±10.99	<0.001	32.61±10.50	21.88±11.23	<0.001

Grup I ve II'nin tedavi başlangıcı ve sonu arasındaki AMH, over volumleri ve over folikül sayılarındaki değişimin karşılaştırılması Δ olarak Tablo 9'da gösterildi. Grup I ve II arasındaki AMH değerindeki azalma incelendiğinde; grup I'deki azalmanın ortalaması 0.88 ± 1.72 , grup II'deki azalmanın ortalaması 2.44 ± 5.45 olarak saptandı. MYO grubundaki azalmanın KOK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p=0.048$). Toplam over volumündeki değişim için yapılan karşılaştırmada, grup I için ortalama 2.37 ± 2.81 , grup II için ise 3.97 ± 4.84 olarak bulundu. MYO grubunda toplam over volumündeki azalmanın KOK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p=0.040$). Toplam folikül sayısında ise grup I ortalaması 9.09 ± 6.77 , grup II ortalaması 10.73 ± 10.98 olarak saptandı. Bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p=0.356$).

Tablo 9. Grup I ve II'nin AMH, over volumleri ve over folikül sayılarındaki değişimin karşılaştırılması

	Δ_{KOK} (n=54)	Δ_{MYO} (n=52)	*p
AMH (ng/ml)	0.88 ± 1.72	2.44 ± 5.45	0.048
Toplam Over Volumü(cm^3)	2.37 ± 2.81	3.97 ± 4.84	0.040
Toplam Folikül Sayısı	9.09 ± 6.77	10.73 ± 10.98	0.356

5.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve heterojen bir kliniğe sahiptir. Bu hastalarda polikistik görünümde overler, ovarian hiperandrojenizm, insülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi ve fekunditenin azalması gibi bulgular görülebilmektedir (23). Ayrıca PKOS hastalarında uzun dönemde tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, endometrium kanseri, meme kanseri ve over kanseri gibi hastalıklarda artma riskinden söz edilmektedir (24). Cherau tarafından, 1844 yılında tanımlanan insan overi üzerindeki sklerokistik değişiklikler ile Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından 1935 yılında 7 olgunun incelenmesi sonucu tariflenen klinik ve patolojik bulgulardan günümüze, sendromun gerek tanı gerek tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Günümüzde PKOS tanısında bildirilmiş NIH 1990 (33), Rotterdam Consensus 2003 (2), AES 2006 (34), AES- PCOS society 2009 (23) olmak üzere 4 farklı konsensus bulunmaktadır. Polikistik over sendromu için, etiopatogenezi tam olarak bilinmemesi ve farklı klinik bulgularla seyretmesi nedeniyle günümüzde hala tanı kriterlerini güncellemek amacıyla çalışmalar devam etmektedir. Polikistik over sendromlu hastalarda, granüloza hücrelerinin hücre başına normal hastalara kıyasla daha fazla AMH ürettiğinin saptanması (181) AMH-PKOS arasında sebep-sonuç ilişkisinin gündeme gelmesine neden olmuştur. Homburg ve arkadaşlarının bu konu üzerinde yaptığı çalışmada, AMH'nin PKOS tanısında %60 sensitivite ve %98.2 spesifitesinin olduğunu, LH ölçümünün eklenmesiyle tanısal değerin %82.6'ya ulaştığı bildirilmiştir ve bu nedenle AMH'nin de tanı kriterleri arasına girebileceği belirtilmektedir (182). Eilertsen ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış oldukları çalışma da bu görüşü desteklemektedir (183).

Polikistik over sendromu tedavisinde farklı mekanizmalarla etkili olan birçok ajan kullanılmaktadır. Bizde bu çalışma da farklı mekanizma ile etki eden iki farklı preparatın tedavi sonrası klinik durum, biyokimyasal parametreler ve AMH de olmak üzere hormonal parametreler üzerine olan etkisini inceledik.

Papaleo ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada MYO verilen ve 6 ay gözlenen 25 PKOS hastasının dahil edildiği çalışmada hastaların 22'sinde (%88) en az bir menstrüel siklusun spontan olarak kazanılmış olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise grup II de yer alan ve MYO verilen hastalarda, başvuru sırasındaki %76.9 olan adet düzensizliği oranı %15.4'e gerilemiştir ve grup II'de adet düzensizliğiyle başvuran hastalar göz önüne alındığında 3 aylık tedavi sonrası adet düzensizliği %80 oranında düzelmiştir. Bu oran Papaleo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzerdir. Gerli ve arkadaşlarının (184) yapmış

olduğu plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmada toplam 92 PKOS'lu hasta incelenmiş. 14 haftalık MYO tedavisi verilen 45 hastanın, tedavi sonrası %70'inde normal menstrüel patern izlendiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda, grup I ve grup II arasında başvuru sırasındaki ortalama arteriyel basınçları arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0.020$) (grup I için 82.16 ± 12.82 , grup II için 87.50 ± 10.31). Tedavi bitiminde ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup I hastalarda bu değer artış, grup II hastalarda ise azalma göstermiştir (ortalama arter basıncı grup I için 83.27 ± 10.19 , grup II için 86.82 ± 9.33). Grup II'de bulunan hastalardaki ortalama arteriyel basıncındaki düşüşün tedavi süresinin uzatılması durumunda anlamlı olabileceği ve bunun MYO'nun vasküler yapılar üzerine olası bir etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Başvuru sırasında SHBG değerleri, grup I'de grup II'ye göre anlamlı olarak yüksek izlenmiş ve her iki gruptaki ortalama SHBG değerinin normal aralıklarda olması nedeniyle bu farklılık klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir.

Hastaların tedavi sonrası yapılan değerlendirmesine bakıldığında Ferriman-Gallwey skorunda grup I'de 3 aylık tedavi sonrası anlamlı bir düşüş izlenirken ($p<0.001$), grup II'de değişim izlenmemiştir. Somunkıran ve arkadaşlarının (15) KOK verdiği hastalarda, Minozzi ve arkadaşlarının (185) KOK+MYO ve sadece KOK verdiği her iki grupta ve Unfer ve arkadaşlarının (186) MYO verdiği çalışmalarda 6 aylık tedavi sonrası Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı düşüş izlenmiştir. Literatürde hirsutismus ile ilgili veriler tedavi sonrası en erken etkinin 6 ay sonra kliniğe yansıdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavi süresi 3 ay olduğundan Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı düşüş beklenmemekteydi. Bu nedenle grup I için izlenen istatistiksel anlamlı düşüşün klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Minozzi ve arkadaşlarının (185) 6 ay boyunca KOK+MYO ile sadece KOK verdikleri 2 farklı PKOS'lu hasta grubunda, tedavi sonrası açlık glukozunda, başlangıçtaki düzeye göre KOK+MYO grubunda anlamlı azalma izlenirken sadece KOK verilen grupta bu azalma olmasına rağmen anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Kombine oral kontraseptif verilen grup ile KOK+MYO verilen gruplar karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışma da hastalara grup I'e sadece KOK ve grup II'ye sadece MYO verilmiş olup grup II'de 3 aylık tedavi sonrası açlık glukozunda anlamlı azalma izlenmiş, grup I'de anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Grup II'de ki bu sonucun, myoinositolün insülin reseptörü üzerinden etki etmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak buna

rağmen elde ettiğimiz bu sonuç, her iki grupta da açlık glukoz ortalamalarının tedavi öncesi ve sonrasında normal aralıklarda olması nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı değildir. Minozzi ve arkadaşları (185) benzer sonuçları HOMA-IR ve açlık insülini için de saptamışlar, ayrıca bu değerlerin KOK+MYO verilen grupta sadece KOK verilen gruba göre anlamlı olarak daha fazla azaldığını bulmuşlardır. Zacche'nin yaptığı 50 olguyu dahil ettikleri çalışmada da 3 aylık MYO kullanımı sonrası HOMA-IR ve açlık insülin değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır (187). Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR ve açlık insülin değerlerindeki tedavi sonrası değişimler her iki grup içinde anlamlı bulunmamıştır. Villaseca ve arkadaşları (188) 31 PKOS hastasını dahil ettikleri çalışmada 15 hastalık bir gruba 10 mg medroksiprogesteron asetat, 16 hastalık diğer gruba ise 35 µg etinil östrodiol/2 mg siproteron asetat vermişlerdir. 3 aylık tedavi sonrası yapılan değerlendirmede bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmışlardır.

Lipit parametrelerini değerlendirdiğimizde, yapmış olduğumuz çalışmada, grup I'de tedavi sonrasında HDL seviyesinin anlamlı olarak arttığı (**p=0.016**) grup II'de değişmediği; grup II'de LDL seviyesinin anlamlı olarak azaldığı (**p=0.031**) grup I'de değişmediği; total kolesterol ve TG değerlerinde ise her iki grup için de tedavi sonrası anlamlı değişim olmadığı izlenmiştir. Villaseca ve arkadaşları (188) çalışmalarında, bizim çalışmamızla benzer olarak etinilestradiol/siproteron asetat verdikleri hasta grubunda HDL ölçümlerinde anlamlı artış ve total kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişimler saptamışlardır, ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak bu grupta TG düzeylerinde anlamlı artış ve LDL düzeylerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Minozzi ve arkadaşlarının (189) MYO ve DCI kombine tedavisi sonrası hastaların 6. ay lipid parametrelerini değerlendirdiği başka bir çalışmada total kolesterol, LDL, TG seviyelerinde anlamlı azalma izlenirken, HDL düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir. Sonuçlar açısından bizim çalışmamız ile kıyaslandığında LDL değerlerindeki anlamlı düşüş dışında benzerlik görülmemiştir. Bu farklılığın nedeni, çalışmaların tedavi sürelerinin farklı oluşu ve tedavide bizim kullandığımız MYO tedavisine ek olarak DCI kullanılması olabilir. Bizim uyguladığımıza benzer şekilde 12-16 haftalık MYO tedavisi sonrası metabolik ve hormonal parametrelerin değerlendirildiği Constantino'nun çift kör çalışmasında (190) 19 hastaya plasebo olarak folik asit, 23 hastaya myoinositol+folik asit verilmiştir. Ancak bu çalışmada tedavi sonrası lipid parametrelerinden sadece total kolesterol ve TG sonuçları incelenmiş, her iki parametrede de bizim çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel anlamlı düşüş izlenmiştir. Gerli ise randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmasında (184) 14 hafta MYO verdiği hasta grubunda, MYO

kullanımının HDL ve LDL kolesterol üzerine olumlu yönde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir. Literatürdeki bu verilere dayanarak, MYO tedavisinin lipid parametreleri üzerine etkisinin olumlu yönde olabileceği, ancak bu konudaki çalışmaların yetersiz olduğu, daha geniş vaka serileri ile yapılmış çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın da bu anlamda literatüre katkı sağladığına inanmaktayız.

Polikistik over sendromlu hastalarda, serum androjen seviyelerinde yükseklik ve bunun kliniğe yansımaları üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Tedavide kullanılan ajanların bir kısmı bu parametreler üzerine etki etmekte, serum androjen düzeylerini düşürmektedir. Zacche ve arkadaşları (187) 3 ay verilen MYO tedavisinin sonrasında, yapılan değerlendirmede serbest testosteron ve total testosteron seviyelerinde anlamlı azalma izlenmiş, androstenodion seviyesinde anlamlı değişim izlenmemişlerdir. Bu çalışmada diğer androjenlere bakılmamıştır. Unfer ve arkadaşlarının (186) çalışmasında ise total testosteron, serbest testosteron, androstenodion, DHEA-S düzeylerinin hepsinde anlamlı azalmalar izlenmiş, SHBG seviyesinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Androjen değerlerindeki değişimler incelendiğinde bizim çalışmamızda, grup II'de tedavi sonrası DHEA-S ve total testosteron değerlerinde anlamlı azalma izlenirken (p değerleri sırasıyla **0.043 ve <0.001**), serbest testosteron ve androstenodion seviyelerindeki düşüş ile SHBG seviyesindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KOK tedavisi verdiğimiz grup I'de ise SHBG düzeyinde anlamlı artış izlenirken (**p=0.030**), DHEA-S, serbest testosteron, androstenodion seviyelerindeki artış ile total testosteron düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Somunkıran ve arkadaşları (15) 6 siklus boyunca verdikleri KOK tedavisi sonrası total testosteron ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı azalma saptamışlardır, DHEA-S düzeyindeki azalmanın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Panidis ve arkadaşları (14) ise 45 hastayı dahil ettikleri, 6 ay boyunca 2 farklı oral kontraseptif ve metformin verdikleri 3 hasta grubunun sonuçlarını değerlendirmişlerdir. 35 µg etinilöstrodiol/2 mg siproteron asetat verdikleri grupta total testosteron ve androstenodion düzeylerinde anlamlı azalma, SHBG düzeyinde anlamlı artış saptamışlar, DHEA-S düzeyindeki azalmanın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki veriler özellikle grup II'de bulunan hastalara uyguladığımız tedavinin androjen seviyeleri üzerine olumlu yönde etki ettiğini göstermekte olup tedavi süresinin daha uzun olmasıyla bu etkinin artacağını düşündürmektedir. Kombine oral kontraseptif tedavisi verdiğimiz grup I hastalarda ise androjen düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Literatürdeki bu konuda yapılmış yayınlar göz

önünde bulundurulduğunda tedavi süresinin uzatılması durumunda oluşacak değişimin anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Bu sonuçlarla, grup II'de biyokimyasal olarak antiandrojenik etkinin grup I'e kıyasla daha erken başladığı ve myoinositol+folik asit kullanımının KOK kullanımına karşı bu açıdan daha üstün olduğu söylenebilir.

Polikistik over sendromlu hastalarda LH salınımı ve dolayısıyla LH/FSH oranı artmıştır. LH/FSH oranının >2 olması PKOS tanısını koymada yardımcı olmaktadır. LH/FSH oranı PKOS hastalarının yaklaşık %60-70'inde yüksek olarak saptanmaktadır. Bu durum özellikle zayıf olan PKOS hastalarında daha belirgindir (82). Polikistik over sendromlu hastalarda uygulanan bazı tedaviler LH düzeylerini ve LH/FSH oranını azaltabilmektedir. Bizim çalışmamızda da grup I'de LH seviyeleri ve LH/FSH oranlarında anlamlı azalma izlenirken (her ikisi için de $p<0.001$), grup II'de tedavi sonrası bu değerlerde anlamlı değişim izlenmemiştir. Oysa Genazzani ve arkadaşlarının (191) 24 hasta üzerinde yapmış olduğu ve 3 ay MYO verilmesi sonrası yaptıkları değerlendirmede LH düzeyinde ve LH/FSH oranlarında anlamlı azalma saptamışlardır. Ayrıca östradiol seviyelerinde de anlamlı azalma saptamışlardır. Unfer'in yapmış olduğu çalışmada da (186) LH seviyesinde anlamlı azalma izlenirken, FSH ve östrodiol seviyelerinde anlamlı değişim izlenmemiştir, ancak bu çalışmada LH/FSH oranı değerlendirilmemiştir. Golland'ın çalışmasında (192) KOK sonrası 3. ve 12. siklularda bakılan LH, FSH, LH/FSH değerlerinin hepsinde başlangıçtaki değerlere göre anlamlı azalma izlenmiştir. Karabulut ve arkadaşları (193) 30 hastayı dahil ettikleri ve etinil östrodiol/siproteron asetat verdikleri hastaların sonuçlarını değerlendirmişler. 6 aylık tedavi sonrası yaptıkları değerlendirmede LH ve FSH değerlerinde anlamlı değişiklik saptamamışlar, ancak östrodiol seviyelerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Somunkıran'ın çalışmasında (15) ise KOK kullanımının LH, FSH ve östrodiol üzerine azalma yönünde anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında KOK kullanımının serum LH seviyesi ve LH/FSH oranı üzerine azaltıcı etkisinin olduğu söylenebilir. Kombine oral kontraseptif ve MYO kullanımının bu parametreler üzerine etkisini karşılaştıran çalışmalar yetersiz olup bu alanda uzun dönemli ve geniş serilerle yapılmış randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Serum progesteron düzeyi, ovulasyonu göstermede yardımcı bir parametredir. Yapmış olduğumuz çalışmada MYO kullanımının ovulatuvar fonksiyonu ve adet döngüsünü büyük oranda düzelttiği görülmüştür. Bu gruptaki 52 hastanın 40 tanesi adet düzensizliği şikayeti tariflerken (%76.9), 3 aylık tedavi sonrası bu şikayet 8 hastaya gerilemiştir. Grup II'deki

hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan progesteron seviyelerindeyse anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (**p<0.001**). Constantino ve arkadaşlarının (190) yapmış olduğu çalışmada bizimkiyle benzer sonuçlar elde edilmişken, Genazzani ve arkadaşlarının çalışmasında (22) tedavi sonrası ve öncesi arasında progesteron seviyelerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir, ancak MYO verdikleri tüm hastalarda menstrüel düzenin olumlu yönde değiştiğini bildirmişlerdir. Kombine oral kontraseptif tedavisi sırasında ovulasyon baskılandığı ve hastaların kliniğinde bu yönde bir değişim beklenmediği için çalışmamızda grup I'de progesteron değerleri karşılaştırılmamıştır.

Serum prolaktin düzeyleri toplumda %9-17 oranında normalden yüksek saptanmakta olup bu oran PKOS hastalarında %30'lara varmaktadır (113,194). Genazzani çalışmasında (22) 12 haftalık MYO tedavisi sonrası PRL düzeylerinde anlamlı değişiklikler izlemezken, bizim çalışmamızda grup II'de tedavi sonrası PRL seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır (**p<0.001**). Ancak bu hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen serum PRL seviyeleri normal aralıktadır. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz bu veri klinik olarak anlamlı değildir.

Antimüllerian hormon TGF- β ailesi glikoproteinlerindendir (94). Yapılan çalışmalar, AMH'nin aromataz aktivitesini artırdığını, granüloza hücrelerinde FSH'nin stimüle ettiği LH reseptör sayısını ve teka hücrelerinde testesteron yapımını azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca AMH'nin foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve follikülogenez sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığını göstermiştir (100). Bu nedenlerle AMH'nin ovaryen aktivite üzerine düzenleyici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında serum AMH seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (111,195). Bizim çalışmamızda, MYO ve KOK kullanımlarının serum AMH değerleri üzerine etkisi ve bu farklı iki ajanın birbirlerine üstünlüklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda grup I ve II'de tedavi sonrası anlamlı azalmalar izlenmiştir (sırasıyla p değerleri **<0.001 ve 0.002**). Li ve arkadaşlarının (196) 95 hastayı 5 farklı gruba ayırıp her gruba farklı kontraseptif ajanlar ile tedavi uyguladıkları çalışmanın sonucunda hastaların tedavi öncesi ve sonrası AMH değerlerinde anlamlı değişim olmadığı tespit edilmiştir. Bunun tersine Fabregues ve arkadaşları (197) oral kontraseptif, metformin ve tedavi verilmeyen olmak üzere 3 grupta toplam 45 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, oral kontraseptif kullanan grupta AMH düzeyinde 6 ay sonunda anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Kallio ve arkadaşları da (198) 9 haftalık oral kontraseptif tedavi sonrası AMH değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır.

Ancak bu üç çalışmada da uygulanan kontraseptif yöntemlerin içerisinde bizim çalışmamızda kullandığımız tedavi ajanı bulunmamaktadır. Panidis ve arkadaşlarının (14) 2 farklı oral kontraseptif ve metformin olmak üzere 3 gruptan oluşan 45 PKOS tanılı hastanın yer aldığı çalışmalarında ise 6 aylık tedavi sonrası sadece etinil östrodiol+siproteron asetat verilen grupta AMH düzeylerinde anlamlı azalma izlenmiştir. Somunkıran ve arkadaşlarının (15) yapmış olduğu kontrol ve tedavi olmak üzere 2 gruptan oluşan 45 hastayı değerlendirdikleri çalışmada da 6 aylık tedavi sonrası etinil östrodiol+siproteron asetat verdikleri tedavi grubunda AMH değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda KOK verdiğimiz grup I'de bulunan hastalarda tedavi sonrası serum AMH seviyesi ile ilgili elde ettiğimiz azalma literatür ile uyumlu görünmektedir.

Chen ve arkadaşları (199) yaptıkları çalışmada AMH ile over volumü ve overdeki antral folikül sayısı arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Eilertsen ve arkadaşları da (183) benzer sonuçlar tespit etmişlerdir. Pigny'de çalışmasında (200) PKOS hastalarında 2-5mm boyutlarındaki folikül sayısı ile AMH arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamızda her iki grupta da overlerin volumleri ile folikül sayılarında tedavi sonrası anlamlı düşüşler olduğunu tespit ettik (her iki grup için $p<0.001$). Golland'ın 22 hastayı değerlendirdiği çalışmasında (192) KOK verilen grupta hem over volumleri hem de folikül sayılarında 3. ay sonunda anlamlı azalma saptamışlardır. Etler ve arkadaşları (201) KOK ve KOK+metformin verdikleri iki PKOS tanılı hasta grubunu karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da over volumlerindeki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Falsetti ve arkadaşları da çalışmalarında (127) 6 aylık KOK kullanımının over volumü ve folikül sayısını azalttığını belirtmektedirler. Literatürde bu bulguyu destekleyen KOK ile yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 12-16 hafta tedavi sonunda bile over volumlerinin ve AMH seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı ortaya çıkmıştır.

Daha önce MYO kullanımının AMH üzerine etkisini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda literatürde yapılan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Genazzani ve arkadaşları yapmış oldukları iki çalışmada da (22,191) MYO tedavisi sonrası over volumlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu bulmuşlardır. Bu iki çalışmada da tedavi öncesi ve sonrası folikül sayısındaki değişim belirtilmemektedir. Literatürde bu iki çalışma dışında MYO kullanımının over volumü üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca MYO kullanımının folikül sayısı üzerine etkisini inceleyen

Çalışma da literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu yönüyle de MYO kullanımının etkisini inceleyen ve bu verileri KOK ile kıyaslayan ilk çalışmadır. Çalışmamızda MYO kullanan hastalarda tedavi sonrası over volumleri ile folikül sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi (her iki parametre için $p<0.001$). Serum AMH seviyesindeki anlamlı azalmanında buna bağlı olabileceği düşünöldü. Myoinozitol kullanımının antral folikül sayısını azaltmadaki etki mekanizması net değildir. Androjen seviyelerini düşürmesine bağlı, overdeki hiperandrojenik ortamın düzelmesi bu etkiye neden olmuş olabilir. Serum AMH düzeyleri ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon bulunması, insülinin AMH sekresyonu üzerine bilinmeyen bir mekanizma ile etkili olduğunu düşündürmektedir (202). İnsülin ve IGF-1'in ovaryen gelişimi tetiklediği, gonadotropinleri arttırarak ovaryen steroidogenezi arttırdığı ayrıca insülinin karaciğerde SHBG ile IGFBP-1 salınımına olan etkisiyle IGF-1'in biyoaktif konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (203). İnsülin ilişkili biyolojik sinyalleri hücre membranından hücre içersine taşıyan ikincil haberci olduğu bilinen inozitolün, özellikle PKOS hastalarında insülin aracılı metabolik yolları düzenlediği gösterilmiştir (204). Periferal insülin direncinde azalma metforminin de bilinen bir etkisidir. Bu etki nedeniyle teka hücrelerinden salınan androjenlerin azaldığı, ovulatuvar fonksiyonun düzeldiği iddia edilmektedir (205). Metforminin ayrıca antral folikül sayısı, over volumü ve serum AMH seviyelerini azalttığı da gösterilmiştir (206). Metforminin AMH üzerine olan bu etkisi, hiperandrojenizmi düzeltmesi, menstruel siklusları düzenlemesinin yanı sıra daha çok antral folikül sayılarını azaltmasına bağlanmıştır (206). Bizim alışmamızda kullandığımız MYO'nun da, AMH, folikül sayısı ve over volumünü azaltmasında, metformin benzeri bir etkiyle insülin metabolizmasını düzenlemesinin etkili olabileceği düşünölmüştür.

Çalışmamızda ele aldığımız, KOK ve MYO verdiğimiz grup I ve grup II hastalarda tedavi sonrası over volumleri, antral folikül sayıları ve serum AMH seviyelerindeki azalma karşılaştırıldı. Myoinozitol+folik asit grubunda bulunan hastalarda AMH değerindeki azalma grup I deki hastalara göre anlamlı bulundu ($p=0.048$). Toplam over volumünde de grup II deki azalma grup I deki azalmaya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.040$), toplam folikül sayısındaki değişimde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0.356$). Bu verilere dayanarak MYO kullanımının over volumü ve AMH üzerine KOK kullanımına göre daha etkili olduğu, toplam folikül sayısı üzerine ise MYO ve KOK kullanımının benzer etkileri olduğu söylenebilir. Ayrıca MYO kullanımının yan etki açısından KOK kullanımına üstün olması ve kullanım kontrendikasyonunun bulunmaması avantajlı olarak görölmektedir.

6.SONUÇ

Bu çalışma myoinositol+folik asit kombinasyonunun da PKOS tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken bir ajan olduğunu göstermektedir.

Daha önce yayınlanmış çalışmalarda göz önünde bulundurulduğunda MYO kullanımının hirsutizm üzerine olumlu etkisi olduğu ancak KOK kullanımında bu etkinin daha hızlı oluştuğu söylenebilir.

Çalışmalar MYO kullanımının insülin direncini azalttığını, ayrıca lipid parametreleri üzerine olumlu yönde etki ettiğini göstermektedir.

Polikistik over sendromunda temel problemlerden bir tanesi androjen yüksekliğidir ve bu çalışmada serum androjen seviyesini azaltmada MYO kullanımının KOK kullanımına üstün olduğu saptanmıştır.

Polikistik over sendromunda yüksek olan LH ve LH/FSH oranlarına 3 aylık tedavide MYO kullanımının etkisinin olmadığı, bu konuda KOK kullanımının daha üstün olduğu izlenmiştir.

Polikistik over sendromu hastalarında yüksek serum AMH seviyelerini ve over volumlerini tedavi sonrası azaltmada MYO kullanımının KOK kullanımına göre üstün olduğu görülmektedir.

Antral folikül sayısını azaltmada kullandığımız her iki tedavi ajanının etkinliği benzer bulunmuştur.

İnfertil hastalarda, KOK kullanımının kontrendike olduğu hastalarda veya herhangi bir yan etkisi nedeniyle KOK kullanamayan hastalarda MYO akılcı bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Kullanım kolaylığı, tedavi uyumu, maliyet ve düzenli kullanım açısından KOK daha avantajlıdır.

Polikistik over sendromun tedavisinde birçok farklı tedavi ajanı kullanılmaktadır. Tedavide kullanılacak preparat açısından hasta bazlı değerlendirme yapılmalı, en uygun tedavi ajanına hasta ile birlikte karar verilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745–9.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus whorkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800.
4. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia.* 2009;13(2):90–2.
5. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(6):481–6.
6. Sperrof L and Fritz MA. Female infertility. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7nd edition. 2007;p: 1014-48.
7. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology.* 1995;136(11):4951–62.
8. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2002;143(3):1076–84.
9. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3836–44.
10. Young J, Rey R, Couzinet B, Chanson P, Josso N, Schaison G. Antimüllerian hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2696–9.
11. Siow Y, Kives S, Hertweck P, Perlman S, Fallat ME. Serum Müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(4):938–44.
12. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):941–5.

13. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(4): 936–49.
14. Panidis D, Georgopoulos NA, Piouka A, Katsikis I, Saltamavros AD, Decavalas G, Diamanti-Kandarakis E. The impact of oral contraceptives and metformin on anti-Müllerian hormone serum levels in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(8):587–92.
15. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;134(2):196–201.
16. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1750–4.
17. Berridge MJ. Inositol trisphosphate as a second messenger in signal transduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;494:39–51.
18. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev.* 2002;60(3):80–7.
19. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Rev Nutr.* 1986;6:563–97.
20. Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006;443(7112):651–7.
21. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, Marelli G, Cino I, Redaelli A, Ferrari A. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(12):700–3.
22. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(3):139–44.
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456–88.
24. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, Lujan ME. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reported Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2014;21(8):1034–1043.
25. Chereau A. *Memoires Pour Servir a l' Etude des Maladies des Ovaries.* Fortin, Masson Cie, Paris. 1844.

26. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femme à barbe). *Bull Acad Natl Med.* 1921;86:51–83.
27. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181.
28. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(11):1202–15.
29. Khan CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med.* 1976;294:739–45.
30. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):113–6.
31. Swanson M, Sauerbrie EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound.* 1981;9(5):219–22.
32. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotrophin releasing hormone. *Lancet.* 1985;2(8469-70):1375–9.
33. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Mathur R, Azziz R, Reitz RE. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1135–41.
34. Orio F, Azziz R. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1318–20.
35. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4: Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2004;180(3):132–7.
36. Balen A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet.* 1999;354(9183):966–7.
37. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2004;60(1):1–28.
38. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(25):14956–90.
39. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2031–6.

40. Daneshmand S, Weitsman SR, Navab A, Jakimiuk AJ, Magoffin DA. Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17 α -hydroxylase/C(17-20) lyase promoters. *Fertil Steril*. 2002;77(2):274–80.
41. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11(2):111–7.
42. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1997;349(9057):986–90.
43. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Updat*. 2001;7(1):3–7.
44. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;75(2):1–6.
45. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 1992;327(3):157–62.
46. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obs Gynecol Clin North Am*. 2001;28(1):63–75.
47. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 α -reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 1990;335(8687):431–3.
48. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med*. 1994;330(7):460–5.
49. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism*. 2004;53(3):358–76.
50. Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicolella DP, Resnick E, Berkley KJ, Sluka KA, Kwok CK, Tosi LL, O'Connor MI, Coutts RD, Kohrt WM. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ*. 2013;4(1):3.
51. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7):2343–9.
52. Arce JC, Smits J. Exogenous hCG activity, but not endogenous LH activity, is positively associated with live birth rates in anovulatory infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2011;14(3):192–9.

53. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Mason H, Homburg R, Hickey T, Franks S, Tapanainen JS, Balen A, Abbott DH, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS. PCOS Forum: Research in Polycystic Ovary Syndrome Today and Tomorrow. 2013;74(4):424–33.
54. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. Diabetes Care. 1998;21(2):310–4.
55. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. N Engl J Med. 1993;329(27):1988–92.
56. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1992;41(10):1257–66.
57. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(8):2694–8.
58. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroja E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. Fertil Steril. 1999;72(1):32–40.
59. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev. 2012;33(6):981–1030.
60. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. Int J Obes (Lond). 2007 Nov;31 Suppl 2:S8–S13; discussion S31–S32.
61. Speroff L FM. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Sekizinci baskı. Günel S, editor. 2014.
62. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Invest. 1995;96(2):801–10.
63. Kobaly K, Vellanki P, Sisk RK, Armstrong L, Lee JY, Lee J, Hayes MG, Urbanek M, Legro RS, Dunaif A. Parent-of-origin effects on glucose homeostasis in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(8):2961–6.
64. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, Mingrone G. Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index. PLoS One. 2014;9(4):e92995.

65. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009;30(1):1–50.
66. Fuhmeister IP, Branchini G, Pimentel AM, Ferreira GD, Capp E, Brum IS, von Eye Corleta H. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):156–62.
67. Markowska A, Pawalowska M, Filas V, Korski K, Grybos M, Sajdak S, Olejek A, Bednarek W, Spiewankiewicz B, Lubin J, Markowska J. Does metformin affect ER,PR,IGF-1R,B-catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):5-76.
68. Wang HS Wang TH. Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin-like growth factors (IGFs)/IGF-binding proteins (IGFBPs). *Chang Gung Med J.* 2003;26(8):540–53.
69. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(3):125–33.
70. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2014;127(10):912-919.
71. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2107–11.
72. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol(Oxf).* 1989;31(1):87–120.
73. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1981;35(4):371–94.
74. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. 2008; 21(3):119–28.
75. Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertil Steril.* 2011;96(5):1266–70.
76. Franks S. The investigation and management of hirsutism. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012;38(3):182–6.
77. Şahin N, Toyulu A, Gülekli B, Doğan E, Kovali M, Atabey N. The levels of hepatocyte growth factor in serum and follicular fluid and the expression of c-Met in granulosa cells in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2013;99(1):264–9.

78. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):17–33.
79. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci World J*. 2006;6:116–21.
80. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(7):266–72.
81. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405–13.
82. Şahin Y. Polikistik Over Sendromu. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi. 1.baskı. Editör: Gülekli B. 2011. Sayfa:163-180.
83. Speroff L and Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. baskı. 2007, Sayfa:515.
84. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract*. 2005;11(2):126–34.
85. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R., Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48–53.
86. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, D’Aiuto M, Fucito A, Grimaldi M, Cavalcanti E, Esposito G, Brillante G, Lodato S, Pedicini T, D’Aiuto G, Ciliberto G, Giordano A. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32(1):14–9.
87. Kawada T. Insulin-related biomarkers to predict the risk of metabolic syndrome. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(4):e10418.
88. Yıldız BO, Gedik O. Assesment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(6):649–56.
89. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril*. 1999;72(6):990–5.
90. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1358–64.
91. Pekala P, Kawakami M, Vine W, Lane MD, Cerami A. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. *J Exp Med*. 1983;157(4):1360–5.

92. Chen YD, Sheu WH, Swislocki AL, Reaven GM. High density lipoprotein turnover in patients with hypertension. *Hypertension*. 1991;17(3):386–93.
93. Dietschy JM, Brown MS. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterogenesis. *J Lipid Res*. 1974;15(5):508–16.
94. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev*. 2001;22(5):657–74.
95. Picard JY, Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(15):5464–8.
96. Donahoe PK, Clarke T, Teixeira J, Maheswaran S, MacLaughlin DT. Enhanced purification and production of Müllerian inhibiting substance for therapeutic applications. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;211(1-2):37–42.
97. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Updat*. 2010;16(2):113–30.
98. Kevenaar ME, Laven JS, Fong SL, Uitterlinden AG, de Jong FH, Themmen AP, Visser JA. A functional anti-müllerian hormone gene polymorphism is associated with follicle number and androgen levels in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1310–1316.
99. Park JH, Tanaka Y, Arango NA, Zhang L, Benedict LA, Roh MI, Donahoe PK, Teixeira J. Induction of WNT inhibitory factor 1 expression by Müllerian inhibiting substance/antiMüllerian hormone in the Müllerian duct mesenchyme is linked to Müllerian duct regression. *Dev Biol*. 2014;386(1):227–36.
100. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2002;17(12):3065–71.
101. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen Ap. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;211(1-2):85–90.
102. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, Stark J, Webber LJ, Flanagan AM, Themmen AP, Visser JA, Groome NP, Franks S. Anti- müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5536–43.
103. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. The role of Müllerian inhibiting substance in the evaluation of phenotypic female patients with mild degrees of virilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):787–92.

104. El-Mazny A, Abou-salem N. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count for prediction of ovarian stimulation response in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(9):826–9.
105. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser B. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(9):340–7.
106. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, Themmen AP, te Velde ER. Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004;11(6Pt1):601–6.
107. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005;83(4):979–87.
108. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77(2):357–62.
109. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*. 2006;21(8):2022–6.
110. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2006;85(5):1541–3.
111. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth E. Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3178–83.
112. Nakhuda GS, Sauer MV, Wang JG, Ferin M, Lobo RA. Müllerian inhibiting substance is an accurate marker of ovarian response in women of advanced reproductive age undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(4):450–4.
113. Işık AZ, Gülekli B, Zorlu, CG, Ergin T, Gökmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obs Invest*. 1997;43(3):183–5.
114. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393–403.
115. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2006(5);12:569–78.
116. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obs Gynecol Surv*. 2004;59(2):141–54.

117. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;18(6):1–13.
118. Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):487–92.
119. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004;13(10):1295–305.
120. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Updat*. 2006;12(2):169–78.
121. Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids*. 2003;68(10-13):879–90.
122. Wiegratz I, Thaler CL. Hormonal contraception—what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(28–29):495–506.
123. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62(1):29–38.
124. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1Pt1):227–35.
125. ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Updat*. 2005;11(5):513–25.
126. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919–27.
127. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(1):36–42.
128. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril*. 1999;71(3):445–51.
129. Kahraman K, Sükür YE, Atabekoğlu CS, Ateş C, Taşkın S, Cetinkaya SE, Tolunay HE, Ozmen B, Sönmezer M, Berker B. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obs*. 2014;290(2):321–8.
130. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No.73:Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obs Gynecol*. 2006;107(6):1453–72.

131. Yeniel Ö. Kombine Oral Kontrseptiflerin Kontrendikasyonları.Oral Kontrsepsiyon Klavuzu. Editör: İtil İM. 2012. Sayfa:20-22.
132. Gökmen O, Senöz S, Gülekli B, Işık AZ. Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1996;10(4):249–55.
133. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2000;52(5):587–94.
134. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Muggeo M, Castello R. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):89–94.
135. Müderris II, Bayram F, Sahin Y, Keleştimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of patients with hirsutism. *Fertil Steril*. 1997;68(4):644–7.
136. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*. 2003;79(4):956–62.
137. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*. 2001;76(3):517–24.
138. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17alpha activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1996;335(9):617–23.
139. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;327(7421):951–3.
140. Cheang KI, Sharma ST, Nestler JE. Is metformin a primary ovulatory agent in patients with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(11):595– 604.
141. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4116–23.
142. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(2):217–21.
143. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2007;22(5):1200–9.
144. Bruni V, Dei M, Pontello V, Vangelisti P. The management of polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:307–21.

145. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24(5):633–67.
146. Goodarzi MO, Korenman S. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(2):255–8.
147. Lam PM, Cheung LP, Haines C. Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(1):33–9.
148. Frank S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(3):639–51.
149. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3(4):303–12.
150. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522–34.
151. Mitwally MF, Witchel SF, Casper R. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(3):163–7.
152. 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.
153. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1626–32.
154. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, Parra A. 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(3):1360–5.
155. Froment P, Gizard F, Defever D, Staels B, Dupont J, Monget P. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. *J Endocrinol.* 2006;189(2):199–209.
156. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78(3):569–76.
157. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1999;72(1):41–6.
158. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obs Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):995–1007.

159. Azziz R, Black VY, Knochelhauer ES, Hines GA, Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):946–50.
160. Gal M, Orly J, Barr I, Algur N, Boldes R, Diamant YZ. Low dose ketoconazole attenuates serum androgen levels in patients with polycystic ovary syndrome and inhibits ovarian steroidogenesis in vitro. *Fertil Steril.* 1994;61(5):823–32.
161. Işık AZ, Gökmen O, Zeyneloğlu HB, Senoz S, Zorlu CG. Low dose ketokonazole is an effective and a relative safe alternative in the treatment of hirsutism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1996;36(4):487–9.
162. Fahy MM, Kane MT. Incorporation of (3H) inositol into phosphoinositides and inositol phosphates by rabbit blastocysts. *Mol Reprod Dev.* 1993;34(4):391–5.
163. Holm P, Booth PJ, Schmidt MH, Greve T, Callesen H. High bovine blastocyst development in a static in vitro production system using SOFaa medium supplemented with sodium citrate and myo-inositol with or without serum-proteins. *Theriogenology.* 1999;52(4):683–700.
164. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(6):933–40.
165. Singh P, Mohammad F, Sharma A. Transcriptomic analysis in a *Drosophila* model identifies previously implicated and novel pathways in the therapeutic mechanism in neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci.* 2011;5:161.
166. Kane MT, Norris M, Harrison RA. Uptake and incorporation of inositol by preimplantation mouse embryos. *J Reprod Fert.* 1992;96(2):617–25.
167. Balla T. Inositol-lipid binding motifs: signal integrators through protein-lipid and protein-protein interactions. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt10):2093–104.
168. Divecha N, Irvine RF. Phospholipid signalling. *Cell.* 1995;80(2):269–78.
169. Gould TD, Quiroz JA, Singh J, Zarate CA, Manji HK. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol Psychiatry.* 2004;9(8):734–55.
170. Carroll J, Jones KT, Whittingham DG. Ca^{2+} release and the development of Ca^{2+} release mechanisms during oocyte maturation: a prelude to fertilization. *Rev Reprod.* 1996;1(3):137–43.
171. Berridge MJ. Regulation of calcium spiking in mammalian oocytes through a combination of inositol triphosphate-dependent entry and release. *Mol Hum Reprod.* 1996;2(6):386–8.
172. Tesarik J, Sousa M. Mechanism of calcium oscillations in human oocytes: a two-store model. *Mol Hum Reprod.* 1996;2(6):383–6.

173. Mehlmann LM, Mikoshiba K, Kline D. Redistribution and increase in cortical inositol 1,4,5-trisphosphate receptors after meiotic maturation of the mouse oocyte. *Dev Biol.* 1996;180(2):489–98.
174. Goud PT, Goud AP, Van Oosveldt P, Dhont M. Presence and dynamic redistribution of type1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in human oocytes and embryos during in vitro maturation, fertilization and early cleavage divisions. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(5):441–51.
175. Goud PT, Goud AP, Leybaert L, Van Oostveldt P, Mikoshiba K, Diamond MP, Dhont M. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP(3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(10):912–8.
176. Chiu TT, Rogers MS, Briton-Jones C, Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod.* 2003;18(2):408–16.
177. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002 Jun;17(6):1591–6.
178. Nestler E, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–20.
179. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003;7(6):151–9.
180. Valsamakis G, Chetty R, Anwar A, Banerjee AK, Barnett A, Kumar S. Association of simple anthropometric measures of obesity with visceral fat and the metabolic syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects. *Diabet Med.* 2004;21(12):1339–45.
181. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. Granulosa cell production of anti Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):240–5.
182. Homburg R, Ray A, Bhude P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K. The relationship of serum anti- Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome : a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1077–83.
183. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome : can morphologic description be replaced ? *Hum Reprod.* 2012;27(8):2494–502.

184. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(5):347–54.
185. Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(11):920–4.
186. Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(4):579–82.
187. Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, Zacchè G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(8):508–13.
188. Villaseca P, Hormaza P, Cardenas I, Oestreicher E, Arteaga E. Ethinylestradiol / cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome : lipid and carbohydrate changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004;9(3):155–65.
189. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol , in a physiological ratio , reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(4):537–40.
190. Constantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):105–10.
191. Genazzani AD, Santagni S, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Chierchia E, Marini G, Despini G, Prati A, Simoncini T. Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(5):1353–60.
192. Golland IM, Eshtein ME. Results of an Open One-Year Study with Diane-35 i n Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;687:263–71.
193. Karabulut A, Demirlenk S, Şevket O. Effects of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on metabolic syndrome , fat distribution and carotid intima media thickness in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(4):245–8.
194. Kostrzak A, Warenik-Szymankiewicz A, Meczekalski B. The role of serum PRL bioactivity evaluation in hyperprolactinaemic women with different menstrual disorders. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(12):799–806.
195. Desforges Bullet V, Gaalo C, Lefebvre C, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Increased anti-mullerian hormone and decreased FSH levels in follicular fluid obtained in women with polycystic ovaries at the time of follicle puncture for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;194:98–105.

196. Li HW, Wong CY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives . *Contraception*. 2011;83(6): 582-5.
197. Fabregues F, Castelo-Branco C, Carmona F, Guimera M, Casamitjana R BJ. The effect of different hormone therapies on anti-müllerian hormone serum levels in anovulatory women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(4):216–24.
198. Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Ph D, Vaskivuo T. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1305–10.
199. Chen M, Yang W, Chen C, Wu M, Yang Y, Ho H. The relationship between anti-Müllerian hormone , androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(4):952–7.
200. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 200;88(12):5957–62.
201. Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical , endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol – cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1729–37.
202. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):107-17.
203. Nobels F, Dewailly D. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril*. 1992;58(4):655–66.
204. Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2642–4.
205. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(3):269–74.
206. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1820–6.

8.EKLER

Ek-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS yumurtalıklarda normalden fazla kist oluşumu ve yumurtalık hacminin artması ile hormon bozukluklarına yol açan, adet düzensizlikleri (adet sıklığının azalması, anormal vajinal kanama), aşırı tüylenme, akne, ciltte yağlanma, saç dökülmesi ve kısırlık ile seyreden birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Sendromun görülme sıklığı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir. PKOS tanısı; klinik ve/veya biyokimyasal olarak bozulmuş hormon değerleri, adet düzensizliği hikayesi ve ultrason bulguları ile konulur.

Bu çalışmada myoinositol (MYO) tedavisinin hastalardaki antimüllerian hormon (AMH) düzeyine etkisinin tespiti ve yine doğum kontrol ilacı (kombine oral kontraseptif = KOK) kullanan PKOS'lu hastalardaki AMH düzeyleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır. AMH yumurtalıklardan salgılanan ve yumurtalığın gebelik oluşturma kapasitesini ölçmeye yarayan bir hormondur. Bu çalışma klinik bir araştırmadır. Sizi bu araştırmaya davet ediyoruz. Katılıp katılmamakta serbestsiniz. Kararınızı vermeden önce metni dikkatlice okuyunuz. Anlamadığınız hususları sorunuz. Araştırmamaya katılmamanız halinde, bu kararınız mevcut tedavinizi etkilemeyecektir. Araştırmaya katılacak gönüllülerin herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Biz planladığımız bu bilimsel araştırmaya klinik belirtiler, ultrason (USG) ve laboratuvar olarak ilk kez tanısı konmuş polikistik over sendromlu hastaları dahil etmeyi planladık. Çalışmaya dahil olmanız halinde yaş, boy, kilo, adet düzeni, ilaç kullanımı, ek hastalıklarınız size sorularak kayıt edilecektir. Ardından vücut kitle oranı, bel çevresi ölçümünüz yapılacaktır. Ultrason ile yumurtalıkların değerlendirilmesi tarafımızca yapılacaktır. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalara, 12 hafta süreyle doğum kontrol ilacı veya besin desteği olarak myoinositol verilecektir. Hastalar 2 gruba ayrılacak bir gruba KOK diğer gruba MYO verilecektir. Dahil edileceğiniz grup rastgele belirlenecektir. Doğum kontrol ilaçları (KOK) polikistik over sendromu tedavisinde güvenli olarak uygulanmaktadır. Myoinositol ise; besin desteği olup bilimsel olarak yararlılığı kanıtlanmış ve kullanan kişilerde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Her iki tedavi yönteminde klinik, laboratuvar ve USG bulgularında düzelmeler bilimsel olarak ispatlanmıştır. **Çalışmaya katılmanız durumunda sizden başvuru sırasında ve tedavi bitiminde olmak üzere toplam 2 kez kan örneği alınacaktır. Bu kan örnekleri toplam 10cc venöz kan olup, bu işlem rutin işlem esnasında alınmaktadır.** Bu kan örneklerinde antimüllerian hormon (AMH) seviyelerine bakılacaktır.

Araştırma kapsamında, hastaların detaylı özgeçmişi sorgulanacaktır. Ek hastalıkları, sigara öyküsü, ilaç kullanımı geçirmiş olduğu ameliyatlar sorulacaktır. Başvuru şikayeti değerlendirilecektir. Boy, kilo, bel çevresi kalça çevresi ve tansiyon ölçülecektir. Kan örneklerinde hormon düzeyleri, kolesterol düzeyleri bakılacaktır. Bunlar, AMH, FSH, LH, Estradiol, Androstenedion, DHEAS, Total testosteron, serbest testosteron, prolaktin, progesteron, TSH; açlık kan şekeri, insulin apolipoprotein A1, B, HDL, LDL, Trigliserid, total kolesterol'dür. Tüm hastalara ultrason bakılacak, yumurtalık kistleri sayısı ve hacmi kaydedilecektir.

Çalışmayla ilgili herhangi bir durumda araştırmadan sorumlu, DEÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görev yapan Dr Ali Cenk Özay (cep tel no: 05548743248) ile ilişki kurmanız 24 saat boyunca mümkündür. Çalışmaya toplam 100 gönüllü dahil edilmesi planlanmıştır. Gönüllüler 12-16 hafta süre boyunca takibe

alınacaktır. Herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddetme veya araştırmaya katıldıktan sonra devam etmeme çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Araştırma giderleri, size veya sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir şekilde yüklenmeyecektir. Çalışmada elde edilen sonuçlar isim belirtilmeden bilimsel bir dergide yayınlanabilir. Bu onamı imzalamanızla birlikte çalışmayı yürüten kişiler dışında Etik Kurul ve Sağlık Bakanlığı'nın da bu bilgilere erişimine izin vermiş olacaksınız. Bunun dışında kimliğinizi açığa çıkaracak bilgiler dahil tüm bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışma tamamlandıktan sonra; sizden alınan kan örnekleri hastane tıbbi atık kutusuna atılarak imha edilecektir. Biyolojik materyallerin analizi yurtdışında yapılmayacaktır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ve ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün;

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Tarih:

Açıklamayı yapan araştırmacının;

Adı Soyadı: Dr. Ali Cenk ÖZAY

İmzası

Tel. no: 05548743248

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı Soyadı:

Görevi:

İmzası:

Ek-2 Olgu Rapor Formu Örneği

Dosya no:

Hasta No:

Adı ve soyadı:

Tarih:

Telefon no :

Yaş:

Özgeçmiş:

Sigara öyküsü:

İlaç kullanımı:

Tüylenme:

SAT:

Adet Düzeni:

Alopesi:

Akne:

Soygeçmiş:

Operasyon öyküsü:

Başvuru şikayeti:

Boy(cm):

Kilo(kg):

BMI:

Bel çevresi(cm):

Kalça çevresi(cm):

Ferriman-galway skoru:

Tansiyon:

USG bulguları: Uterus:

Sağ over:

volumü:

folikül sayısı:

Sol over:

volumü:

folikül sayısı:

AMH:

FSH:

LH:

ESTRADIOL:

ANDROSTENEDİON :

DHEAS:

T.Testosteron:

free Testosteron:

PRL:

Progesteron:

TSH:

Açlık kan şekeri:

İnsulin:

Apoprotein A1:

Apoprotein B:

HDL:

LDL:

TG:

Total kolesterol:

SHBG:

17-OH progesteron:

Ek-3 Etik Kurul Kararı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 49585
Giden Evrak Tarihi: 07.05.2013
Güvenlik Kodu: 769185
İşlem Takip No: 919223

Sayı :26247029-514-04-01
Konu :Klinik Araştırma [2013-AKD-15]

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A. D.
İZMİR

İlgi: Bakanlık evrak kayıt 29.04.2013 tarih, 76600 sayılı ve 919223 e-takip no' lu yazımız.

Prof. Dr. Bülent Gülekli sorumluluğunda yapılması planlanan ve aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Bakanlık evrak girişi 15.03.2013 tarih ve 48254 sayılı yazı ekinde belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı :	Kombine oral kontraseptif kullanan polikistik over sendromlu hastalar ve myoinositol+folik asit kullanan polikistik over sendromlu hastalarda antimüllerian hormon düzeylerinin karşılaştırılması
Koordinatör Merkez:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Koordinatör /Sorumlu Araştırmacı:	Prof. Dr. Bülent Gülekli
Araştırma Protokolü tarih ve versiyon numarası	16.04.2013/V.03
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu tarih ve versiyon numarası	16.04.2013/V.03
Olgu Rapor Formu tarih ve versiyon numarası	16.04.2013/V.02

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, İyi Klinik Uygulamalar İlkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırmada yer alan koordinatörün ve diğer araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürününün imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,



Söğütözü Mahallesi,2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Faks : (0 312) 218 33 54

www.iegim.gov.tr

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/reaksiyonların tarafımıza bildirilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğini sorumlu araştırmacıya ve ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Ecz. Güven ARTIRAN
Kurum Başkanı a.
Başkan Yardımcısı

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-islemler.iegml.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.

Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.



Söğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Faks : (0 312) 218 33 54

www.iegml.gov.tr