

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜK

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
HORMON DÜZEYLERİ İLE İNSÜLİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yaşar ÇEĞİL

EDİRNE-2009

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle bana destek olan anabilimdalı başkanı ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜK'e ve değerli hocalarım Prof. Dr.Fusun VAROL, Prof. Dr. M.Ali YÜCE, Doç. Dr. N. Cenk SAYIN, Doç. Dr. Tülay KILIÇ OKMAN ve Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN'a, asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına, istatistik konusunda yardımcı olan sayın Doç. Dr. Necdet SÜT'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIM	3
TARİHÇE	3
TANI KRİTERLERİ	3
PREVALANS	4
PATOFİZYOLOJİ	4
KLİNİK	10
İNSÜLİN REZİSTANSI VE İNSÜLİN DUYARLILIĞININ	
DEĞERLENDİRİLMESİ	14
UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ	16
TANI	17
AYIRICI TANI	20
TEDAVİ	20
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	27
TARTIŞMA	38
SONUÇLAR	45
ÖZET	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	51
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sulfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
E2	: Östradiol
FG	: Ferriman Gallwey
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HHO	: Hipotalamo-Hipofizo-Ovaryan
HOMA	: Homeostatic Model Assesment
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IR	: İnsülin Rezistansı
LH	: Luteinizan Hormon
17-OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCO	: Polikistik Over
PCOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin

QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

SHBG : Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WHR : Bel kalça oranı "Waist-Hip Ratio"

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS) üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülen oligo-anovulasyon, menstrüel düzensizlik, hirsutizm gibi birçok tabloyla ortaya çıkabilen endokrin bir bozukluktur (1,2). Bu hastalar infertilite, spontan abortus, hiperlipidemi, kalp-damar hastalıkları, Tip 2 Diabetes mellitus (DM), endometrium kanseri gibi durumların gelişimi açısından risk altındadırlar (1). PCOS düzensiz ovulasyon ve subfertilite için başvuran kadınlardaki anovulasyonun en sık nedeni olarak bilinmektedir (3).

Metabolik sendrom; insülin rezistansı (IR) ve obezite ile birlikte hipertansiyon (HT), yüksek trigliserit düzeyleri, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, abdominal obezite ve yüksek açlık kan şekeri (AKŞ) kriterlerinin üç ya da daha fazlasının birlikte olmasıdır. Bu kriterlere göre PCOS metabolik bir sendrom olarak kabul edilmektedir (1).

Polikistik over sendromlu kadınların büyük bir kısmında insülin sensitivitesi azalmıştır. Ancak literatürde bu konuda değişik sonuçlar mevcuttur. Tüm çalışmaların ve tartışmaların sonunda PCOS'da tüm yaşlarda yaklaşık %10 hastada glukoz intoleransı olduğu kabul edilmiştir. Bu durumun da hastalığın fizyopatolojisi ile yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir (3).

Günümüzde DM ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) için en önemli risk faktörü IR olarak kabul edilmektedir. Bundan dolayı da PCOS IR ilişkisi nedeniyle PCOS'lu hastalarda IGT ve DM'nin daha fazla görüleceği öngörülmektedir (1). Obezitede endokrin değişikliklerin en önemlisi insülin düzeyinin yükselmesidir. Kan dolaşımındaki insülin düzeyi vücut yağ hacmi ile orantılıdır. Obez kişilerde insülin salgısındaki artışın insülin reseptörlerinde azalmaya neden olduğu ve bu şekilde IR'nin arttığı bildirilmektedir (4). Ancak

normal kilolu PCOS'lu hastalarda da IR ve diğer metabolik komplikasyonların görülebiliyor olması tüm PCOS'lu hastalarda IR'nin araştırılmasını gerektirir.

Polikistik over sendromundaki kardiyovasküler risk artışının, IR, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünölmektedir. Bu hastalarda hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar. Sonuçta oluşan ateroskleroz da kardiyovasküler hastalık riskini arttırır.

Overler tüm bu metabolik ve hormonal patolojilerin merkezi gibi görünmektedir. Ancak sendrom sadece overleri değil hipotalamo-hipofizer aks, pankreas, adrenal glandlar, kardiyovasküler ve endokrin sistemlerin hepsini kapsamaktadır. Overler ise tüm bu patofizyoloji zincirinin bir halkası, ancak belki de en önemli halkasıdır. Bu kadar kompleks patolojileri içeren PCOS jinekoloji dışında endokrinoloji, genetik, kardiyoloji, metabolizma, dermatoloji, onkolojiyi içine alan çok geniş bir hekim topluluğunun ilgi alanına girmektedir.

Biz çalışmamızda PCOS'lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde hormon düzeyleri ve insülin düzeyini karşılaştırarak hormon düzeylerinin IR gelişimiyle olan ilişkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan kronik seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır.

TARİHÇE

Polikistik over sendromu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal amenore, şişmanlık, kıllanma artışı şikayetleri ve büyümüş polikistik overleri (PCO) olan 4'ü obez 7 olgu tanımlamışlardır. Hastaların tamamına bilateral ovaryan "wedge" rezeksiyon yaparak, ovulatuvar siklusu geri döndürmüşler ve "wedge" rezeksiyonun bu hastalığa uygun bir tedavi olduğunu yayınlamışlardır. 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PCOS'lu kadınların idrarında luteinizan hormonun (LH) yükselmiş olduğunu ortaya koydular. 1970 ve 1980'lerde yükselmiş LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980'li yıllarda LH ve folikül stimüle edici hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiği de ortaya konuldu (5).

TANI KRİTERLERİ

Polikistik over sendromu tanısı koyulurken spesifik bir endokrin veya klinik kriter üzerinde ısrar edilmesi, bu hastaların gerçekte üyesi oldukları geniş spektrumdan ayrılarak bu spektrumun izole bir parçası içerisinde yorumlanmasına neden olmaktadır (1).

Polikistik over sendromu tanısının evrensel kriterlerini belirleme çabası ilk olarak 1990'da National Institutes of Health (NIH) toplantısında açıklanmıştır (Tablo 1). Daha sonra Hollanda'da 2003 yılında yapılan European Society of Human Reproduction and Embryology, American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) sponsorluğundaki PCOS sempozyumunda PCOS tanısında kabul gören kriterler yeniden belirlenmiştir (6). Bu üç kriterden ikisinin birlikteliği PCOS tanısı koymak için yeterlidir (Tablo 2).

Tablo 1. Polikistik over sendromu "National Institutes of Health" kriterleri (6)

1. Kronik anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

Tablo 2. Polikistik over sendromu tanı kriterleri (6)

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin dışlanması

PREVALANS

Polikistik over sendromu prevalansı için yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda PCOS prevalansı %17-23 olarak tesbit edilmiştir (7-9). Amenoreli vakaların %35'inde, oligomenoreli vakaların %85'inde, hirsutizmli vakaların %95'inde, konjenital adrenal hiperplazili vakaların %75'inde PCO görünümü tespit edilmiştir. 1998'de yapılan bir çalışmada PCOS prevalansı beyaz kadınlarda %4-4.7, siyahlarda ise %3.4 olarak bildirilmiştir. Tanı kriteri olarak ta NIH kriterleri kullanılmıştır (10).

PATOFİZYOLOJİ

Menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibin'in negatif "feedback" etkisi ortadan kalkar ve böylece hipofizden FSH sekresyonu artar. Bu artış folliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Follikülün gelişmesi ile follikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan folliküler duyarlılığı devam

ettirir. Bu da folliküler mikroçevredeki androjenik üstünlüğün östrojenik üstünlüğe dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivin'in birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol (E2) seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif "feedback" etki ile de, siklus ortasında LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte E2 düzeylerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH düzeyleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteum'un fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon düzeyleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur (1).

Polikistik over sendromu etyolojisi net değildir. Ancak olayın temelinde kronik anovulasyon esas fizyopatolojik faktör olarak görülmektedir. Aşağıda fizyopatoloji konusunda ileri sürülen hipotezlere değinilmiştir.

Hipotalamus Hipofiz Over Aksında Değişiklikler

Normal menstrüel siklusta hipotalamustan pulsatil olarak salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) hipofizden de pulsatil FSH ve LH salınımına yol açar. PCOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapmalar vardır. LH'nın hem salınım frekansı hem de salınım amplitüdü artmıştır (3). PCOS olgularındaki sürekli olarak yüksek düzeylerdeki serbest östrojen direkt gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya GnRH'nın kendi GnRH reseptörlerini arttırarak hipofizer duyarlılığı arttırabilir (11-13).

İntrinsek Over Patolojisi

İntrinsek over defekti androjen üretiminde artışa yol açar ve anovulasyon oluşur. Overde teka hücre hipertrofisi, granuloza hücrelerinde steroidojenik veya mitojenik anormallikler bulunmaktadır. Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH fakat düşük veya normalin alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur. LH düzeylerindeki yükselme kısmen hipofizin GnRH uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlıdır. LH salınımının amplitüd ve frekansındaki artış, bu duyarlılığın fazlalaşması sonucunda oluşmaktadır. Bu düşünce, yüksek östrojen düzeylerinin ön hipofizden LH salgısında artış ve FSH salgısında baskılanmaya yol açtığı şeklindeki görüşleri desteklemektedir.

Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun GnRH salgısının frekansındaki artışa bağlı olması da mümkündür. Buna ilaveten GnRH sekresyon paternindeki değişiklik de bu karakteristik LH/FSH oranının oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

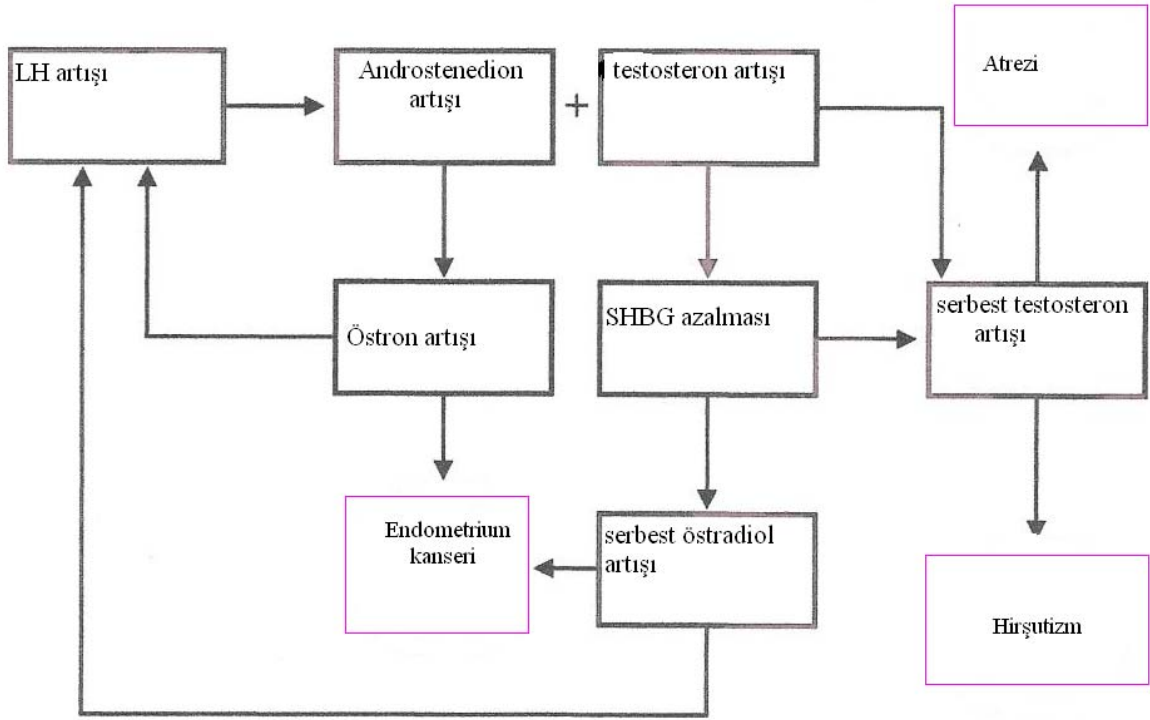
Duyarlı bir test ile yapılan inhibin-B ölçümleri, PCOS’lu kadınlarda inhibin-B düzeylerinin normalden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, çok sayıdaki küçük folliküllerden salgılanan inhibin-B’nin dolaşımdaki düzeyinin yükselerek FSH düzeylerini baskıladığını düşündürmektedir (1).

Folikül stimüle edici hormon düzeyleri tam bir supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folikül büyümesi uyarılmakta, fakat folliküller tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Tüm büyüme potansiyeli belirlenememesine rağmen, folliküllerin yaşam süresi, 2-6 mm. çapında çok sayıda follikül kistleri şeklinde birkaç aya kadar uzayabilmektedir (3). Bu folliküller, genelde yüksek LH’nın etkisiyle luteinize olmuş hiperplazik teka hücreleri ile çevrilmiştir. Follikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku da overin stroma bölümüne katkıda bulunmaktadır. Follikülde steroid sentezine ilişkin iki hücre teorisine göre, atrezi sırasında granüloza tabakasında dejenerasyon olmakta ve sonuçta overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle fonksiyon gören bu stroma dokusunun, normal olarak teka hücrelerinin ürünleri olan androstenedion ve testosteron salgılaması olağandır.

Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile, yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraplandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten SHBG’deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır (1).

Artmış androjenler, over içerisinde normal follikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Gerçekten kısır döngünün bir başka yönü olan lokal androjen bloku, sürekli anovulasyonun devam etmesinin ana nedenlerinden biridir. Overdeki androjen konsantrasyonları yüksek olduğunda bunlar, aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eden 5-alfa metabolitlerine dönüşmektedir.

Normalde oluşan, bir siklusun bitmesinden sonra yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmakta, bu da nedeni artmış androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyona neden olmaktadır. Aşağıdaki şekilde PCOS’daki kısır döngü gösterilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Polikistik over sendromunda hormonal kısır döngü ve sonuçları (1)

LH:Luteinizan hormon SHBG:Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

Aşırı Adrenarş

Polikistik over sendromu ancak peripubertal aşırı adrenarş ve fizyolojik IR birlikte olunca gelişir. Fizyopatolojik mekanizmanın pubertal başlangıç göstermesi önemlidir. Aşırı adrenarş teorisine göre PCOS geliştirmeye aday adolesanlar adrenarşı abartılı yaşarlar. Bu hastalarda tüm androjenik hormonların düzeyi artar. Artmış adrenal androjenlerde periferde östrojene dönüşüp hipofizin GnRH duyarlılığını arttırıp LH "pulse"ını arttırır (14).

Obezite

Obezitenin neden olduğu değişimler:

- 1- Periferal aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümü artar.
- 2- SHBG yapımı azalır, böylece serbest E2 ve testosteron düzeyleri yükselir.
- 3- IR'ye yolaçarak ovarial androjen yapımını arttırır (1).

İnsülin Rezistansı

İnsülin anabolik etkili bir hormon olup başlıca etkileri hücreye glukoz ve aminoasit girişini, lipojenez ve mitojenezi arttırmaktır. Karaciğerde glukoneojenezi ve glukojenolizi

inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskımlarken, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin bu etkilerini insülin reseptörleri aracılığıyla yapar. İnsülin reseptörü, 2 alfa ve 2 beta birimlerinden oluşmuş bir heterodimerdir. Alfa birimleri ekstrasellülerdir, insülini bağlar. Beta birimleri ise membran boyunca olup, intrasellüler bölümü tirozin kinaz enzimatik aktivitesi içerir. Tirozin kinaz aktivitesi insülin etkisinin büyük çoğunluğundan sorumludur.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) büyüme hormonu etkilerinde bir ara madde olarak keşfedilmiştir. Bu gün için büyüme hormonunun birçok dokuda etkilerini IGF-1 aracılığı ile yaptığı kabul edilmektedir. IGF-1 karaciğerde üretilen ve 12. kromozom tarafından kodlanan 70 aminoasitli bir polipeptiddir. Kanda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) ile taşınır. IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörleri farklıdır. IGF-1 reseptörleri insülin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Pek çok hücrede DNA sentezini arttırarak mitojenik etki yapar. IGF-2 ise embriyonik ve fetal gelişim üzerine etkilidir (15-17).

Erken folliküler dönem gonadotropinlerden bağımsızdır ve bu dönemde lokal büyüme faktörleri gereklidir. Özellikle IGF-1'in bu dönemde etkili olduğuna dair pek çok çalışma vardır. IGF-1'in inaktivasyonu ile follikül gelişiminin preantral dönemde durduğu gösterilmiştir (18,19). PCOS'da bir çok alanda IGF-1 artmıştır. Bu artış LH ve FSH'ya over cevabını arttırır. Buna bağılı olarakta gelişen follikül sayısı artar, fakat bunu atrezi izler. PCOS'da IGFBP-1'in azalması da IGF-1'in etkilerini arttırır. IGF-1 ve insülin androjen üretimini arttırır (20). IGF-1'in insülin ile benzer etkisi granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini arttırır (21).

İnsülin rezistansı, belli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır. PCOS'lu vakaların yaklaşık %10'unda IR tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda IR'nin patofizyolojisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (22).

Azalmış insülin duyarlılığının yanısıra, PCOS'lu obez kadınlarda rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut IR'yi kompanse edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre disfonksiyonu nedeniyle olamamaktadır. PCOS'lu kadınların kilo vermesi IR'yi önemli derecede iyileştirmesine rağmen beta hücre disfonksiyonunu düzeltememektedir. Bu durum beta hücre disfonksiyonunun PCOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir. PCOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir. İnsülin stimülasyonuna cevap olarak adipozitlerde insülin bağlanması da normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi olaylarda azalma saptanması kusurun "post-reseptör" düzeyde olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda serin fosforilazasyonunun androjen yapımında anahtar rol oynayan P450-c17-alfa enzim kompleksinin çalışmasını düzenlediği saptanmıştır (23,24).

Hiperinsülineminin oranı ve hiperandrojenizm arasında anlamlı bir bağıntı vardır. Yüksek konsantrasyonlarda insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır. Böylece insülin reseptörlerinin bloke edildiği veya yetersiz olduğu durumlarda insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır (25,26). Bunun yanında hiperinsülineminin hiperandrojenemiye yol açışını açıklayan iki mekanizma daha vardır.

1- SHBG sentezinin inhibisyonu.

2- IGFBP-1 sentezinin inhibisyonu.

Hiperinsülinizmin androjen sentezini artırdığına dair bazı klinik bulgular vardır. Bu bulgulara göre: PCOS'lu kadınlara insülin verilince androjenler artar, hiperandrojenizmi olan kadınlara glukoz verilince insülin ve androjenler artar, kilo kaybı insülin ve androjenleri azaltır, insülin invitro olarak androjen sentezini artırır, PCOS'lu kadınlarda insülin seviyeleri azalınca androjenlerde azalmaktadır (27).

İnsülin IGFBP-1'in intrafolliküler düzeyini azaltarak indirekt etki ile serbest IGF-1'in intrafolliküler konsantrasyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. IGF-1 ovaryan interstisyel hücrelerce LH'nin indüklediği androjen sentezinin güçlü uyarıcısıdır (28).

Bu bilgiler ışığında PCOS'daki primer olayın IR olduğu hiperandrojenizmin IR'ye sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Genetik

Polikistik over sendromu hastalarında ailesel birikmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (29). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesine önemli katkıda bulunmaktadır. PCOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (30). Ayrıca tüm birinci derece yakınlarda IR ve değişik derecelerde glukoz metabolizma bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır. PCOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (30).

KLİNİK

Semptomların Başlama Yaşı

Semptomlar genellikle perimenarşial dönemde başlar. Ancak klinik seyir değişkendir. Erken yaşlarda daha çok menstrüel düzensizlikler görülürken daha ileri yaşlarda hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır (31). Orta ve ileri derecede PCO'leri olan bazı kadınlarda ancak ovaryan disfonksiyona sebep olacak kadar adipoz doku birikince semptomlar ortaya çıkar. Bu yüzden obez kadınlarda hastalık zayıflara oranla daha geç ortaya çıkmaktadır (31).

Polikistik Over Sendromunun Belirti ve Bulguları

Belirti ve bulgular sıklık sırasına göre hirsutizm, oligomenore, infertilite, ultrasonografide PCO görüntüsü, obezite, amenore, akne, disfonksiyonel uterin kanamadır. % 22 hastada da normal menstrüel patern vardır (32).

Kronik Anovulasyon ve Klinik Sonuçları

Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, irregüler menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir. PCOS'da anahtar bulgu, anovulasyon olup, olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir (3). Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Oligomenore PCOS'da tedavi gerekliliği olan önemli bir belirtidir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski mevcuttur. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastaların endometrial kalınlıklarını ölçerek monitörize etmek gereklidir. Maligniteye dönüşüm riski nedeniyle PCOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekir.

Kronik anovulasyonlu PCOS'da anormal follikülogenezis olur. Sonuç olarak, bu hastalarda kaçınılmaz biçimde infertilite şikayeti oluşacaktır. Nadiren, spontan gebelik ve ovulasyon meydana gelebilmektedir. Ancak oluşan gebeliklerde spontan abortus, gestasyonel DM ve gebelikte hipertansif durumlara yatkınlık artmıştır (1,3).

Sürekli anovulasyonun kozmetik ve uzun dönemde ciddi sistemik sorunlara yol açması muhtemeldir. Bunlar: hirsutizm, akne, alopesi, düzensiz menstrüel kanamalar, infertilite, endometrial hiperplazi ve kanser, meme kanseri, kalp-damar hastalıkları ve tip 2 DM'dir.

Bu yüzden anovulasyon saptanan hastaların tedavisi fazla zaman kaybedilmeden planlanmalıdır. Eğer hasta gebelik istiyorsa ovulasyon indüksiyonu adaydır. Gebelik

istemeyen, düzensiz menstrüel kanamaları olan hastalara ise endometrium ve meme kanserine karşı koruyucu olacak düzenli çekilme kanamasını oluşturacak, medikal tedavi planlanmalıdır.

Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizmdir (33,34). Ancak bu hastalarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidradenitis süpurativa da görülebilir. Hirsutizm, kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge gibi androjene bağımlı alanlarında tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanır (35).

Kadınların ortalama olarak %70'inde hirsutizm saptanırken, daha azında ise akne saptanır. Sık olmamakla birlikte PCOS'da, virilizasyon (örneğin; maskülinizasyon, temporal saç dökülmesi, klitoromegali) oluşabilir. PCOS'da klinik hiperandrojenizm yavaş gelişir. Eğer hızlı ve şiddetli gelişmişse androjen üreten tümör varlığını ekarte etmek için ileri inceleme yapılmalıdır. Yaklaşık olarak testosteronun yarısı androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testosterona adrenal gland ve overler hemen hemen eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'ın hemen hemen tamamı, dehidroepiandrosteron (DHEA)'un büyük çoğunluğu adrenal glanddan üretilir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık olarak %80'i SHBG'ye, yaklaşık olarak %19'u da zayıf olarak albumine bağlanır, geriye kalan %1'lik kısmı serbesttir. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albumine bağlı fraksiyonlara dayanır. DHEAS, DHEA ve androstenedion anlamlı olarak proteinlere bağlanmazlar. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl follükülleri ve derideki pilosebace birim gibi birçok duyarlı dokuda major androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır.

Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (35). Hirsutizmli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Tanı ve tedavide objektif kalabilmek ve standardizasyon sağlamak amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmelidir. Bu amaçla Ferriman-Gallwey (FG) yöntemi kullanılabilir (34). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir. Bu bölgeler yüz bölgesi, göğüs, meme

areolası, *linea alba*, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam sekizin üzerindeki değerler hirsutizm olarak değerlendirilir.

Obezite

Genellikle PCOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha obezdirlere. Obezite ile PCOS'un semptomlarının daha kötüleştiği bilinmektedir. Obezite, batı toplumlarında giderek artan prevalansı olan bir patolojidir.

Total vücut yağ kitlesini değerlendirmenin çeşitli yöntemleri vardır. Bunlardan en basit klinik metot bel/kalça oranı (WHR) ve kısaca bel çevresi ölçümüdür. İnfertilite üzerine çalışmalar çoğunlukla ağırlık veya VKİ'ye dayanmaktadır. Vücut kompozisyonu ve dağılımına ilişkin veriler çok azdır. Bununla beraber genel tıp literatüründe periferik obezitenin de sağlığı olumsuz etkilediği şeklinde bilgiler bulunmaktadır.

Polikistik over sendromu olan kadınlarda VKİ normal kabul edilen sınırın genelde üzerindedir. Obezite, dağılımına göre santral veya periferik olabilir. Santral yağ dağılımlı kadınlar daha yüksek LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), apolipoprotein B seviyelerine sahiptir, HDL ise düşüktür (36).

Yüksek WHR'nin daha fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite sıklığıyla birlikte olduğu gösterilmiştir. Şişmanlık genelde santral obezite şeklindedir. Santral obezitede WHR fazladır. WHR'nin belirlenmesi, vücudun üst bölümünün alt bölümüne oranı hakkında fikir edinebilmenin bir yoludur. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülmektedir. Kadınlarda 0.85 ve altındaki değerler normal kabul edilir. WHR 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur.

Vücut kitle indeksi en yaygın kullanılan, vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilir. Ölçülen ağırlığın (kg), boyun (m) karesine oranıdır. Erişkinlerde VKİ değerlerine göre obezite sınıflandırması aşağıda sunulmuştur (Tablo 3).

İnsülin rezistansı obezitede daha da artar. Kısa dönemde kilo kaybı (4-6 ay); IR'yi, serum insülinini, abdominal yağ birikimini, androjenleri azaltır ve lipid profiline olumlu katkıları olur. Şişman PCOS'lu kadınlarda metformin tedavisi uygulandığında ve insülin düzeyi düşürüldüğünde, hiperandrojeneminin azaldığı tespit edilmiş ve bu kadınların adet görebildikleri ve fertilitenin sağlandığı bildirilmiştir (23).

Tablo 3.Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması (37)

	VKİ (kg/m ²)
Normalden düşük ağırlıklı	<18.5
Normal ağırlıklı	18.5-24.9
Normalden fazla ağırlıklı	>25.0
Fazla ağırlıklı	25.0-29.9
Şişman 1°	30.0-34.9
Şişman 2°	35.0-39.9
Şişman 3°	≥40

VKİ:Vücut kitle indeksi.

Obezite ve PCOS'u olan hastaların sıkı kalori kısıtlaması sonucu %5 veya daha fazla kilo kaybı durumunda insülin, IGF, SHBG ve menstrüasyonda değişiklikler gözlemlenmiş, menstrüel düzen sağlanmış, hirsutizm düzelmiştir. Bazı hastalarda spontan gebelikler de görülmüştür (38).

İnfertilite

Polikistik over sendromunda infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha kompleksdir. Ayrıca LH, bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir. Ovulasyon indüksiyonundaki ve yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmelere rağmen PCOS'lu infertil hastalar hakkındaki gerçekler çok fazla değişmemiştir. Kilo vermeye direnç gösteren hastalarda ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemi azaltıcı akut bir diyet uygulaması tedavinin etkinliğini artıracaktır (22,39-42).

Hiperinsülinemi ve İnsülin Rezistansı

ilk kez 1980 yılında PCOS ile hiperinsülineminin ilişkili olduğunu tesbit edilmiştir (43). Daha sonra 1980'li yılların ortalarında ise PCOS'lu hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) bir tarama testi olarak önerilmiştir.

Günümüzde PCOS ile IR arasındaki ilişki artık daha iyi bilinmektedir. Tip 2 DM hastalarının çoğunluğunda periferik IR mevcuttur. Kronik hiperinsülinemi, hedef dokudaki sorunun giderilmesine yönelik kompensatuar bir mekanizma sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar sırasında plazma serbest yağ asiti düzeylerinde de değişiklikler oluşmaktadır. İnsülin düzeyleri serbest yağ asiti düzeyini baskılayacak düzeye erişemediğinde artmış yağ asitleri karaciğerde glukoz yapımının artmasına ve dolayısıyla hiperglisemiye yol açmaktadır (1,4).

İnsülin rezistansı olan hastalarda klinik bulgular hedef dokudaki IR'nin pankreas tarafından kompanse edilip edilemediğine göre değişmektedir. Plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki mevcut olduğundan bu kompensatuar hiperinsülinemi HT'a yol açmaktadır. IR ile birlikte trigliseritlerde artış ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalma da olmaktadır.

İnsülin rezistansı tanısını koymak zordur. İnsülin duyarlılığında kişisel farklılıklar olması ve ölçüm yöntemlerinin net sonuç vermemesi bu zorluğun nedenidir. Hem zayıf hem de şişman PCOS'lu kadınlarda IR olabilmektedir. Ancak fazla kilolu kadınlarda hiperinsülinemiye daha sık rastlanmakta olup bu hastalarda androjenik etkiler daha kuvvetlidir. Düzensiz menstrüel siklusları olan kadınlar büyük olasılıkla anovulatuardır ve bu kadınlar IR açısından değerlendirilmelidirler.

İNSÜLİN REZİSTANSI VE İNSÜLİN DUYARLILIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hem obez hem de obez olmayan PCOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi görülebilir. Ancak tüm hiperandrojenemik PCOS'lu kadınlar hiperinsülinemik değildir. Obez kadınlarda hem hiperinsülinemi daha sıktır hem de androjenik etkiler daha yoğundur. Obez olmayan hiperinsülinemik kadınlarda DM gelişme riski daha düşük ve daha geç yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir.

"Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği", insülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kullanılan diğer testlerin sensitivite ve spesifitesini belirlemek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem zor uygulanması, invaziv olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir (1,44). Bu olumsuz yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur. Aşağıda bu testlerin sık kullanılanlarına değinilmiştir:

Açlık insülin: Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra 13 µU'nin üzerindeki değerler IR açısından uyarıcı kabul edilebilir (45).

Açlık kan şekeri/insülin oranı: IR ile bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'in altındaki değerlerin PCOS'lu hastalarda IR'nin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (45). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0.33'ün altındaki değerler IR'yi göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Oral glukoz tolerans testi: 75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'nci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin oranı bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'nci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi (ISI 0,120) çıkartılabilir (44,46,47).

120 dakika sonraki glukoz cevabının değerlendirilmesi:

Normal	<140 mg/dL
Bozulmuş	140-199 mg/dL
İnsüline bağımlı olmayan diabet	>200 mg/dL

120 dakika sonraki insülin cevabının değerlendirilmesi:

IR olabilir	100-150 MU/mL
IR	151-300 MU/mL
Aşırı IR	>300 MU/mL

Homeostatic model assesment (HOMA): (açlık insülin x açlık glukoz) / 22.5 formülüyle hesaplanır. HOMA indeksinin değeri IR ile doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise IR'de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, açlık kan şekeri/insülin değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin IR'yi gösterdiği bildirilmiştir (47,48). Türk toplumunda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bildirilmiştir (49).

Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi: Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır; 50, 55 ve 60'nci dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır.

Sık örneklenen intravenöz glukoz tolerans testi: Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır, pek kullanışlı değildir.

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği: Bu test IR'yi değerlendirmek için kullanılan metodlar içinde altın standart olarak kabul edilir. Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glukoz infüze edilirken, sık sık plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır. IR derecesi işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır. Başka bir deyişle, işlem sırasında doku tarafından alınan glukoz ne kadar az ise, o hastada IR derecesi o kadar yüksektir.

İnsülin tolerans testi: Kısa etkili insülin damar içi bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır.

İnsülin sensitivite testi: 3 saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemesiyle beraber sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bu testte glukojenik hormonlar artabileceğinden yanlış sonuçlar verebilir, bunu önlemek amacıyla somatostatin eklenebilir.

"Quantitative insulin sensitivity check index"(QUICKI): $1/[\log(\text{açlık insülin})+\log(\text{açlık glukoz})]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında IR'yi saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (50).

UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ

Dislipidemi- Disfibrinojenemi- Koroner Arter Hastalığı

Polikistik over sendromlu kadınlarda hiperandrojenizm ve obezite nedeni ile dislipidemi, disfibrinojenemi gelişebilir ve bundan dolayı koroner arter hastalığı riski artar.

IR'de dislipidemiye katkıda bulunur. PCOS olan kadınların yaklaşık %70'inde lipid düzeylerinin sınırda yüksek olduğu bulunmuştur (22).

Polikistik over sendromunda fibrinolitik aktivite bozulur, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) düzeyi artar. Bu artış IR'ye bağlıdır. Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar PAI-1 düzeyini azaltır. Bu da kardiovasküler sistem hastalığı riskini azaltır (51). Bir çalışmada kontrol grubuna göre PCOS'lularda subklinik aterosklerozun 45 yaş üzerinde arttığı bildirilmiştir (15).

Hipertansiyon

Hipertansiyon sıklığı artmıştır. Bir çalışmada 20-40 yaş arasında olan PCOS'lu hastalarda 24 saat kan basıncı takibi yapılmış ve kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu ve sol ventrikül duvar kalınlığının arttığı bulunmuştur (52).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Polikistik over sendromlu hastalarda diyabet gelişimi riski artmıştır. PCOS hastalarında IGT ve tip 2 DM prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (53,54). Ayrıca, PCOS hastalarının yanı sıra tüm birinci derece yakınlarında glukoz metabolizma bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (30). Çalışmalardaki ortak sonuç, PCOS'lu kadınlarda tip 2 DM riskinin kilo ve yaş kontrollü kişilere göre 5-10 kat arttığıdır (55).

Endometrium Kanseri

Obezite, uzun süreli anovulasyon nedeni ile karşılanmamış östrojen maruziyeti, nulliparite, infertilite endometrium kanseri riskini arttıran faktörlerden bazılarıdır. DM ve HT hastalarında endometrium kanseri daha fazla görülmektedir (56). Bu yüzden amenoresi olan hastalara en az üç ayda bir endometrial dökülmenin sağlanması önerilmiştir (1).

TANI

Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal ultrasonografideki gelişmeler overlerin boyut ve şekli ile birlikte follikül ve stromanın da görüntülenmesine olanak sağlamıştır. PCO; ultrasonografi ile, stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8

mm boyutlarında 10'un üzerinde follikül görünümünü olarak tanımlanmıştır(57). Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PCO görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda bu oran %17-23 oranında bildirilmiştir. Bu kadınların %10'unda PCOS tanısı koyduracak diğer semptomlar vardır (57). PCO'da oluşan histolojik değişiklikler şunlardır (58):

- Yüzey alanı iki kat artmıştır.
- Over hacmi 2-8 kat artmıştır.
- Aynı sayıda primordial follikül vardır. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül sayısı normalin yaklaşık 2 katıdır.
- Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır.
- Over hilus hücre hiperplazisi normalden 4 kat fazladır.

Multifoliküler overler PCO ile karıştırılmamalıdır. PCO, normal overler ve multifoliküler overlerden daha büyük olması, daha fazla follikül içermesi ve hipertrofik stroması ile ayrılmaktadır. Stromal hipertrofi ve hiperekojenite PCO ve multifoliküler overleri ayırmada en güvenilir ultrasonografik belirti olarak kabul edilmektedir (59).

Tanıda kullanılan ultrasonografik kriterler eksternal ve internal olmak üzere ikiye ayrılır. Eksternal morfolojik bulgular: ovarian alan ve volümünün artması, yuvarlak indeks (ovarian genişlik/uzunluk) artışı, uterin genişlik/ovarian uzunluk oranının azalmasıdır. İnternal morfolojik bulgular ise, çok sayıda periferal dağılımlı mikrokist (<10 mm), ovarian stromanın artmış ekojenitesi ve ovarian stromanın yüzeyinin artmasıdır (31).

Manyetik rezonans görüntüleme: Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile PCO'nun görüntülenmesinde ultrasonografiden daha fazla bilgi sağlanamamaktadır. MRG, şiddetli hiperandrojenizm gibi zor vakalarda hasta obez veya bakire ise yardımcı olmaktadır. MRG'nin ana rolü virilizan over tümörlerinin dışlanması sağlamaktır (60).

Doppler ultrasonografi: Renkli Doppler over stromasındaki vaskularizasyon ağının tespitini sağlamaktadır. Kan akımı, erken folliküler fazda PCOS'lu hastalarda (%88) normal hastalara (%50) göre daha sık olarak görüntülenir ve artmış gibi görünmektedir. PCOS'de artmış stroma komponenti, artmış sistolik hız ve azalmış pulsatilite indeksi ile beraberdir. Şimdiye kadar PCOS'da Doppler ultrasonografinin tanısal faydasını gösteren bir veri elde edilememiştir. Ama son veriler, gonadotropin tedavisinde ovarian hiperstimulasyonu tahmin etmede yararlı olabileceği yönündedir (61).

Hormon Analizleri

Androjenik hormonlar: Terminal kılların büyümesini stimüle eden, ses ve kas yapısında değişikliklere, klitoral büyümeye ve meme hacminde küçülmeye neden olan hormonlardır. En iyi bilinenleri testosteron ve androstenedion'dur. DHEA-S ise önemli bir androjen prekürsörüdür.

1. Testosteron: Kadınlarda adrenal bez ve overler tarafından eşit olarak üretilir. Bu iki yerdeki üretim dolaşımdaki testosteronun %50'sini oluşturur. Geriye kalan testosteron over ve adrenal bezden salgılanan androstenedionun periferde testosterona dönüşümü ile oluşur. Kadında normal testosteron konsantrasyonu 20 ila 75 ng/dL arasındadır.

Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir bağıntı yoktur. Çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha güçlü bir metaboliti olan DHT'dir. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (>80 ng/dL) anovulasyonlu ve hirsutizimli kadınlarda bulunur. Total testosteron düzeyinin >200 ng/dL olduğu olgularda tümör araştırması yapılması önerilmektedir (62).

2. Androstenedion: Adrenal bez ve overler tarafından eşit olarak üretilir. Testosterondan daha az potenttir. Ancak aşırı konsantrasyonlarda androjenlerin biyolojik etkinliğini gösterir.

3. Dehidroepiandrosteron: DHEA ve sülfat formunun hemen tamamı adrenal bez tarafından üretilir. DHEA hızla metabolize olur ve bu nedenle düzeyinin ölçülmesi tam olarak adrenal bez aktivitesini göstermez. DHEA-S ise bunun tersine daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve adrenal bez aktivitesini gösterir. DHEA'nın normal değerleri 38 ile 338 mg/dL arasındadır.

Luteinizan Hormon: PCOS'lu kadınlarda, sıklıkla serum LH düzeyleri yükselmiş, FSH düzeyleri baskılanmıştır. Böylece LH/FSH oranı artar. Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazili kadınlar genellikle normal bir LH/FSH oranına sahiptir.

Prolaktin: PCOS'lu vakaların %10-30'unda prolaktin (PRL) yükselmiş olabilir (>30ng/mL).

Bu bilgiler ışığında PCOS'da;

1. Androstenedion ve testosteron gibi primer olarak over tarafından salgılanan biyolojik olarak en aktif androjenlerin dolaşımdaki düzeyleri artmıştır.
2. Vakaların yaklaşık %50'sinde DHEA ve DHEA-S gibi adrenal androjenler artmıştır.
3. Östron (E1) seviyesi E2 düzeyinden daha yüksektir, normal E1/E2 oranı tersine dönmüştür.
4. Olguların yaklaşık 2/3'ünde LH artmıştır, hemen tamamında FSH baskılanmıştır.
5. Ovulasyon yokluğunda progesteron düzeyleri sürekli düşük seyreder.
6. Serum insülin düzeyinde belirgin artış vardır.
7. Olguların %25'inde prolaktin düzeyinde artma olduğu saptanmıştır.

AYIRICI TANI

Polikistik over sendrom ayırıcı tanısı yapılırken; androjen yüksekliği ve anovulasyon ile birlikte olan klinik durumlar, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Dehidroepiandrostenodion sülfat ve DHEA düzeyleri androjen salgılayan tümörlerde çok yükselmektedir. Konjenital adrenal hiperplazi ile ayırıcı tanı periferik kanda 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeylerinin yüksekliğinin gösterilmesi ile yapılabilir.

Hiperprolaktinemi, GnRH pulsasyonlarını değiştirerek gonadotropin salgısını etkiler. Östrojenin LH üzerine olan pozitif "feedback" etkisini engeller, adrenal kaynaklı androjenlerin salgısını uyarır. PCOS ile ayırıcı tanıda PRL düzeyleri de önemlidir. PCOS'da %3-12 oranında orta düzeyde PRL yüksekliği görülmektedir.

Cushing sendromu, devamlı olarak kortizol sekresyonu fazlalığıdır. Tanıda bazal şartlarda en faydalı ölçümler 24 saatlik idrarda kortizol miktarı (10-90 µg/24 saat) ve gece plazma kortizol düzeyidir (< 15 µg/dL) (1).

TEDAVİ

Tedaviyi yönlendirmede, fertilité isteğine göre tedavi seçenekleri hastayla birlikte değerlendirilip karar verilmelidir. Tedavide dikkat edilmesi gerekenler: normal kiloya ulaşabilmek için yaşam tarzı değişiklikleri, kan androjen düzeylerini azaltmak, endometriyumun korunması, IR ile ilgili olası komplikasyonlara yönelik tedavi, reproduktif fonksiyonları düzeltmek, infertiliteye yönelik tedavidir (14).

Yaşam Tarzı Modifikasyonu

Bu hastalarda bilinen en etkin tedavi zayıflamadır. Kilo kaybı ve düzelmiş endokrin profil ile ovulasyon ve sağlıklı bir gebelik ihtimali artacaktır. Mevcut kilonun %10 kadarı verilmelidir. Kilo kaybı ile periferde androjenlerin östrojene dönüşme oranı azalır, SHBG düzeyleri artar. İnsülin düzeylerinde azalma olur (14).

İnsülin Hassaslaştırıcılar

Karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde toplanan yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise duyarsızdır. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, IGT, DM ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve E2 düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Hiperinsülineminin hiperandrojenizme yol açtığı hipotezi insülin düşürücü ilaçların tedavide kullanılabileceği düşüncesine yol açmıştır.

Metformin: DM tedavisinde insüline olan duyarlılığı arttırmak amacıyla yaygın kullanılan bir oral antihiperглиsemik ilaçtır. Son yapılan çalışmalar metforminin PCOS'lu kadınlarda hem hirsutizm hem de ovulasyon indüksiyonu için etkili olduğunu göstermiştir. Metformin glukoz transportunu arttırarak PCOS'lu hiperinsülinemik hiperandrojenemik olgularda insülin düzeyini düşürerek, insülinin IGF-1 üzerinden olan etkisini azaltmakta ve sonuçta androjen düzeyleri de düşmektedir.

Metformin 1500 mg/gün tek doz veya 2000 mg/gün ikiye bölünmüş doz olarak alınır. Tedavi sonucu endokrin anormallikler 8 hafta sonra normal değerlere inebilmektedir (63).

Thiazolidinedionlar: Peroksizom proliferasyon aktivatör reseptör agonistidirler. Postreseptör mekanizma ile insülin duyarlılığını artırır. Hiperinsülinemiyi ve buna bağlı olarak androjenleri azaltarak etki yaptığı düşünülmektedir (63).

Oral kontraseptifler

Polikistik over sendromunda uzun dönem kontrol için kullanılır. Hirsutizm tedavisinde halen en popüler tedavi araçlarıdır. Oral kontraseptifler dolaşımdaki LH ve FSH düzeyini baskılayarak overde androjen yapımını azaltırlar (64). Henüz tam olarak anlaşılammış bir mekanizmayla adrenal androjen üretimini de azaltmaktadırlar. Oral kontraseptiflerdeki progesteronlar derideki 5 α redüktaz aktivitesini de inhibe eder.

GnRH agonistleri

Ovaryan androjen sentezi LH etkisi ile olduğundan GnRH agonistleri tedavisi ile hipofiz supresyonu hirsutizmin gerilemesini sağlar. PCOS'lularda 4 hafta süreyle günlük kısa etkili GnRH agonisti kullanan kadınlarda ovaryan steroidogeneziste belirgin baskılanma olur. Ovaryan androjen üretiminin baskılanması, hirsutizmde belirgin düzelmeye yol açar.

Spironolakton

Spironolakton; aldosteron antagonistidir. Etkisini DHT'nin kıl folliküllerindeki reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe ederek veya 5-alfa redüktaz aktivitesini azaltarak gerçekleştirir. Diğer ilaçlarla kombine edildiğinde androjen fazlalığına bağlı kıl büyümelerinin yavaşlatılmasında da yararlıdır (65). Etki mekanizmaları birbirlerinden farklı olduğu için daha dramatik bir cevap oluşturmak amacıyla spironolakton ile oral kontraseptifleri birlikte kullanmak oldukça mantıklı gözükmektedir (66).

Siproteron Asetat

Siproteron asetat kuvvetli bir progestin ve androjen reseptör blokörüdür. Reseptör düzeyinde testosteron ve DHEA-S için kompetitif inhibitördür. Hem LH supresyonu sağlayarak gonadotropin sekresyonunu inhibe eder hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder. Hirsutizmde belirgin iyileşme tedavinin üçüncü ayında görülür. Ülkemizde kullanımı yaygındır. Gebelikte kullanımı kontrendikedir (31).

Flutamid

Nonsteroid yapıda bir antiandrojenidir. Günde 3 defa 250 mg dozda verilebilir. Günlük 250-500 mg'lı dozlarda hirsutizm için etkili bir tedavi sağlar (31).

Finasteride

5 alfa-redüktaz enzim inhibitörüdür. Günlük 5 mg dozunda hirsutizm tedavisi için yararlı olabilir. Gebelikte kullanımı güvenli değildir (31).

Simetidin

Testosteron, DHT ve adrenal androjenlerin serum düzeyini azaltmadan bunların androjen reseptörlerine bağlanmasını engeller (31).

Ketokonazol

400 mg/gün dozunda 6 hafta içinde hirsutizmde tedavi edici etkiye sahiptir. Adrenal ve gonadal steroidogenezisi bloke eder (31).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide ya "wedge" rezeksiyon ya da "drilling" kullanılabilir. "Wedge" rezeksiyonda overin en kalın kısmından yarısını medulla dokusunun oluşturduğu over dokusu çıkarılır. "Drilling" ise over stromasında laser yada koter ile termal hasar oluşturulmasıdır. Her iki işlem sonrasında normal menstrüel sikluslar, gebelik, hormon değerlerinde düzelme gibi olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir (3,21). Laparoskopik ovaryan drilling işlemi ile, 3-6 ay arasında gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar karşılaştırıldığında sonuçları benzerdir (21).

İnfertilite Tedavisi

Polikistik over sendromlu hastalarda ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtız hastalarda ikinci basamak ekzojen gonadotropinler kullanılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD genel jinekoloji ve infertilite polikliniğine Eylül 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında başvuran 15 ile 38 yaşları arasında (ortalama 23 ± 4.6) klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PCOS tanısı konulan 59 hasta ve sağlıklı 41 olgu olmak üzere toplam 100 olgu dahil edildi. Çalışma için Fakültemiz Dekanlığı Yerel Etik Kurulundan onay alındı (Ek 1).

Polikistik over sendromu tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine (6) göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 8 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru >8 veya normalin üzerinde serum androjen düzeyleri) ve transvajinal ultrasonografide PCO görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü) ve diğer etyolojik nedenlerin dışlanması kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu(57).

Tüm hasta ve kontrollerin tiroid fonksiyonları, AKŞ, PRL, DHEAS, kortizol, 17-OHP, androstenedion, total ve serbest testosteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoid, antiandrojen ve antihipertansif gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubuna ise aynı dönemde kliniğimize başvuran hiçbir endokrinolojik şikayeti veya hastalığı olmayan 41 kadın dahil edildi. Bu kadınlar klinik olarak normal, normoovulatuvar kadınlardı.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapıp, onamları alındı (Ek 2). Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların [Vücut ağırlığı (kg)/boy(m²)] formülüne göre VKİ hesaplandı. Çalışmaya alınan PCOS'lu ve normal kadınlar VKİ 25 kg/m²'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplara ayrıldı. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve WHR 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile *crista iliaca* arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Hirsutizm skoru FG sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge (bıyık ve sakal bölgesi, göğüs, meme areolası, *linea alba*, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital) değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. Sekizin altındaki skor normal kabul edilirken, 8–36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

LABORATUAR TESTLERİ

Kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. 75 g OGTT için; 3 gün boyunca 300 g'lık karbonhidrat diyetinden ve 10-14 saatlik gece açlığından sonra açlık, 75 g glukoz içimini takiben 60. ve 120. dakikalarda periferik venöz kandan örnek alınarak çalışılmıştır, Glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl olması IR olarak değerlendirildi (46).

Alınan kanlarda tiroid fonksiyon testleri, LH, FSH, E2, PRL, progesteron, total testosteron, insülin ve kortizol kimyasal immün assay yöntemi ile Modüler E170 cihazında DPC-Roche ile, IGF-1, androstenedion, DHEA-S kimyasal immün assay yöntemi ile İmmulite 2000 cihazında DPC-Roche ile, serbest testosteron ve 17-OHP radyoimmünassay yöntemi ile Siemens Medikal solutions Diagnostic Los Angeles USA ile çalışıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH/FSH ve AKŞ (mmol/L)/açlık insülin oranlarına bakıldı. 0.33 altı IR olarak kabul edildi(45). HOMA indeksi [açlık insülin x açlık glukoz (mmol/L) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. HOMA değeri 2.7'nin üzeri olanları IR olarak kabul ettik (49).

İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma ya da sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkileri incelemede Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı, "Odds ratio" değerleri ve güven aralıkları hesaplandı. İstatistiksel hipotezler iki yönlü "two-tailed" yanılma payına göre değerlendirildi.

$P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 (Lisans no: 31N6YUCV38) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Polikistik over sendromlu hastalar ve kontrol grubunun demografik bilgileri Tablo 4'te sunulmuştur. PCOS'lu hastalar ile kontrol grubu kıyaslandığında bel çevresi, WHR ve FG skoru anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Polikistik over sendromlu hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	PCOS (n=59)	Kontrol (n=41)	p
Yaş (yıl)	23.0±4.6	23.5±5.4	0.620
Boy (cm)	163.0±5.7	162.1±5.7	0.440
Kilo (kg)	74.0±16.6	69.9±15.6	0.210
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.6±6.7	26.4±6.0	0.342
Ferriman Gallwey skoru	16.8±5.8	6.8±3.7	<0.001*
Bel çevresi (cm)	87.6±15.1	81.2±13.9	0.034*
Kalça çevresi (cm)	106.3±11.2	103.4±12.1	0.223
Bel/kalça oranı	0.81±0.07	0.77±0.07	0.019*

PCOS:Polikistik over sendromu.

*P<0.05.

Polikistik over sendromlu hastalar ve kontrol grubunun hormon değerleri Tablo 5'te sunulmuştur. LH/FSH oranı, E2, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S, insülin, HOMA, OGTT 2. saat değeri PCOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek iken AKŞ/insülin değeri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Polikistik over sendromlu hastalar ve kontrol grubunun hormon değerleri

	PCOS (n=59)	Kontrol (n=41)	p
LH/FSH oranı	2.1±0.8	1.1±0.6	<0.001*
Östradiol (pg/mL)	53.0±17.1	45.4±19.7	0.002*
SHBG (nmol/L)	32.8±21.3	43.7±26.6	0.001*
Total testesteron (ng/mL)	65.8±17.4	36.9±16.1	<0.001*
Serbest testosteron (pg/mL)	2.51±1.2	1.5±0.5	<0.001*
Androstenedion (ng/ml)	4.36±1.2	3.28±1.2	<0.001*
DHEA-S (µg/dL)	321.4±132.8	251.6±114.4	0.010*
İnsülin (µU/mL)	19.4±13.6	10.4±6.4	<0.001*
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93.8±15.0	93.6±8.5	0.924
Açlık kan şekeri /İnsülin	0.39±0.2	0.78±1.06	<0.001*
HOMA	4.7±3.9	2.6±1.9	0.001*
OGTT 2.saat (mg/dL)	119.3±31.7	99.6±22.1	0.001*
IGF-1 (ng/mL)	229.0±98.6	198.9±97.4	0.134

PCOS: Polikistik over sendromu; **LH:** Luteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimüle edici hormon; **SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin; **DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron Sulfat; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi; **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

*P<0.05.

Her iki grup için de VKİ sınırı 25 olarak alındı ve her iki grupta da VKİ 25'in altında ve üstünde olanların sayıları eşit tutulmaya çalışıldı. PCOS'lu hastalar her iki grupta da kontrollerden daha obez olarak saptandı. WHR, LH/FSH oranı, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S düzeyleri VKİ 25'in altında ve üstünde olan grupta PCOS'lularda kontrollerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 6).

Tablo 6.Vücut kitle indeksine göre hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının kıyaslanması

	PCOS			KONTROL		
	VKİ \geq 25 (n=30)	VKİ<25 (n=29)	p	VKİ \geq 25 (n=22)	VKİ<25 (n=19)	p
Yaş (yıl)	23.9±5.0	22.1±3.8	0.139	27.4±5.8	25.5±4.8	0.271
Boy (cm)	161.9±5.8	164.0± 5.5	0.160	161.0±5.8	163.2±5.4	0.212
Kilo (kg)	85.9±14.0	61.8±8.1	<0.001*	80.7±12.6	58.5±8.7	<0.001*
FG skoru	17.9±6.5	15.7±4.8	0.169	6.8±3.3	6.9±4.1	0.854
Bel çevresi(cm)	99.0±10.9	75.9±8.3	<0.001*	91.3±11.4	70.6±6.3	<0.001*
Kalça çevresi (cm)	113.4±10.5	99.0±6.1	<0.001*	110.9±11.1	95.6±7.3	<0.001*
Bel/kalça oranı	0.87	0.76	<0.001*	0.81	0.73	<0.001*
LH/FSH oranı	2.08±0.6	2.2±0.9	0.682	1.3±0.7	1.05±0.5	0.315
Östradiol (pg/mL)	55.6±19.5	50.4±14.1	0.371	45.5±24.0	45.4±14.5	0.744
SHBG (nmol/L)	29.7±21.7	36.0±20.8	0.095	37.5±15.6	50.3±33.9	0.112
T.testosteron (ng/mL)	70.4±17.6	60.8±16.0	0.058	41.7±16.6	31.9±14.4	0.081
S. testosteron (pg/mL)	2.7±1.1	2.3±1.2	0.017*	1.6±0.6	1.5±0.5	0.303
Androstenedion (ng/mL)	4.63±1.2	4.08±1.26	0.120	3.42±1.3	3.13±1.0	0.291
DHEA-S (µg/dL)	286.4±112	357.6±143	0.074	246.8±106	256.6±124	0.896
IGF-1 (ng/mL)	208.0±86.8	250.6±106	0.137	178.9±90	219.9±102	0.183

PCOS: Polikistik over sendromu; **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **LH:** Luteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimüle edici hormon; **FG skoru:** Ferriman Gallwey skoru; **SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin; **DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron sulfat; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi; **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

*P<0.05.

İnsülin rezistans parametreleri PCOS ve kontrol gruplarında VKİ'ye göre kıyaslandı. İnsülin, HOMA, OGTT 2. saat değeri PCOS grubunda daha yüksek olarak saptandı. Her üç parametrede VKİ ≥ 25 olan PCOS'lularda hem kontrol grubu hem de normal kilolu PCOS'lulara göre daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7. Vücut kitle indeksine göre gruplandırıldığında hasta ve kontrol grubunun insülin rezistansını gösterebilen parametrelerinin kıyaslanması

	PCOS (n=59)			KONTROL (n=41)		
	VKİ ≥ 25 (n=30)	VKİ < 25 (n=29)	p	VKİ ≥ 25 (n=22)	VKİ < 25 (n=19)	p
İnsülin (μ U/mL)	23.8 \pm 15.2	14.8 \pm 10.1	0.005*	11.4 \pm 6.8	9.5 \pm 6.0	0.206
AKŞ (mg/dL)	98.2 \pm 18.7	89.4 \pm 8.0	0.018*	102.9 \pm 31.2	92.9 \pm 6.8	0.411
AKŞ/İnsülin	0.29 \pm 0.1	0.49 \pm 0.3	0.008*	0.86 \pm 1.4	0.70 \pm 0.3	0.197
HOMA	6.02 \pm 4.7	3.3 \pm 2.4	0.002*	3.1 \pm 2.3	2.2 \pm 1.4	0.103
OGTT 2.saat (mg/dL)	130.2 \pm 27.4	108.1 \pm 32.4	0.008*	103.4 \pm 24.6	95.7 \pm 19.0	0.354

PCOS: Polikistik over sendromu; AKŞ: Açlık kan şekeri VKİ:Vücut kitle indeksi; HOMA: Homeostatic model assesment; OGTT: Oral glukoz tolerans testi.

*P<0.05.

Polikistik over sendromlu hastalar VKİ'ye göre gruplandırıldığında insülin, AKŞ, HOMA, OGTT 2.saat değerleri VKİ 25'in üstünde olan grupta anlamlı olarak daha yüksek, AKŞ/ insülin oranı ise anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Vücut kitle indeksine göre gruplandırıldığında polikistik over sendromu hastalarında insülin rezistansını gösterebilen parametrelerinin kıyaslanması

	PCOS (n=59)		
	VKİ \geq 25 (n=30)	VKİ <25 (n=29)	p
İnsülin (μ U/mL)	23.8 \pm 15.2	14.8 \pm 10.1	0.005*
AKŞ (mg/dL)	98.2 \pm 18.7	89.4 \pm 8.0	0.018*
AKŞ/İnsülin	0.29 \pm 0.1	0.49 \pm 0.3	0.008*
HOMA	6.02 \pm 4.7	3.3 \pm 2.4	0.002*
OGTT 2.saat (mg/dL)	130.2 \pm 27.4	108.1 \pm 32.4	0.008*

PCOS: Polikistik over sendromu; **AKŞ:** Açlık kan şekeri **VKİ:** Vücut kitle indeksi; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi.

*P<0.05.

Her iki grupta IR indeksleri kullanılarak IR'yi gösterme oranlarına bakıldı. Literatürde belirtilen referans değerler kullanılarak IR sıklığı incelendiğinde PCOS'lu hastalarda, HOMA'ya göre %66.1, AKŞ/insülin oranına göre %54.2, OGTT 2. saat değerine göre ise %32.2'sinde tespit edildi. Kontrol grubunda ise aynı parametrelere göre oranlar sırasıyla %34.1, %12.2, %1 olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Polikistik over sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda insülin rezistans indekslerine göre insülin rezistans sıklığı

	PCOS (n=59)	Kontrol (n=41)	p	OR (%95 Güven Aralığı)
HOMA	39 (%66.1)	14 (%34.1)	0.003*	3.76 (1.62-8.72)
AKŞ/İnsülin	32 (%54.2)	5 (%12.2)	<0.001*	8.53 (2.93-24.7)
OGTT 2.h	19 (%32.2)	1 (%2.4)	0.001*	19.0 (2.42-148.7)

PCOS: Polikistik over sendromu; **AKŞ:** Açlık kan şekeri; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi; **OR:** "Odd's ratio".

*P<0.05.

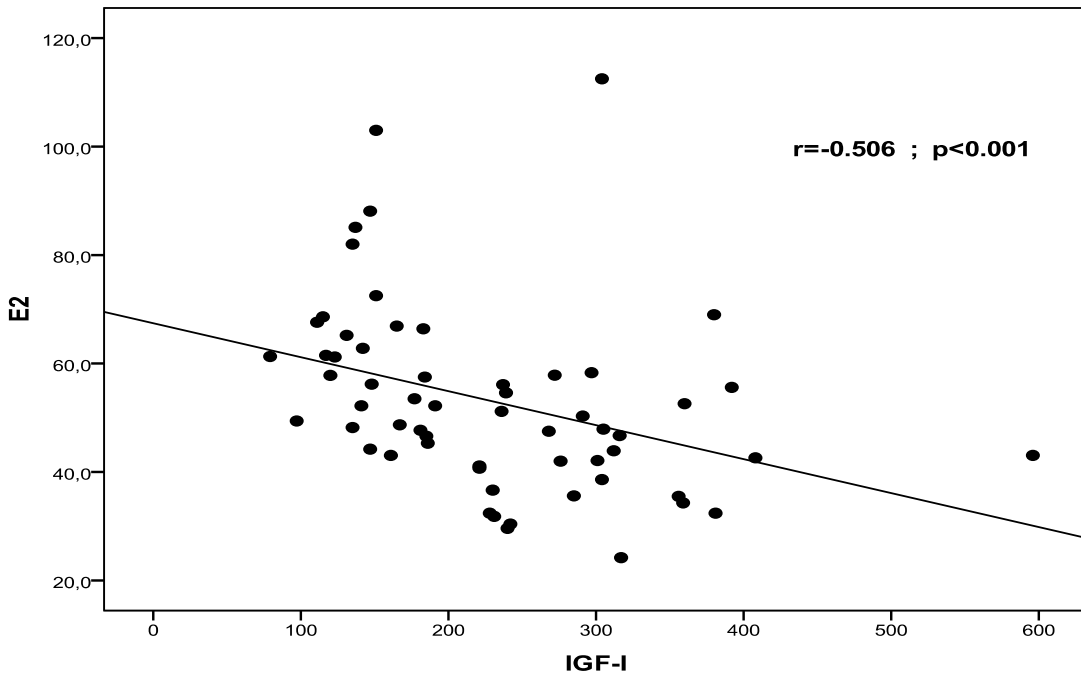
Polikistik over sendromlu hastalar VKİ'ye göre değerlendirildiğinde VKİ 25 üstü olanlarda 25 altı olanlara göre anlamlı olarak IR'nin daha fazla olduğu görüldü (Tablo 10). IGF-1 ile E2 arasındaki korelasyonu gösteren grafik Şekil 2'de sunulmuştur.

Tablo 10. Polikistik over sendromlu hastalarda vücut kitle indeksine göre insulin rezistans indekslerinin insulin rezistans sıklığını gösterme oranları

	VKİ \geq 25 (n=30)	VKİ<25 (n=29)	p
HOMA	25 (%64.1)	14 (%35.4)	0.010*
AKŞ/İnsülin	21 (%65.6)	11 (%34.4)	0.002*
OGTT 2.saat	13 (%68.4)	6 (%31.6)	0.014*

PCOS: Polikistik over sendromu; AKŞ: Açlık kan şekeri VKİ: Vücut kitle indeksi; HOMA: Homeostatic model assesment; OGTT: Oral glukoz tolerans testi.

*P<0.05.



Şekil 2. Polikistik over sendromlularda insulin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile östradiol düzeylerinin korelasyon analizi

Polikistik over sendromu hastalarında IGF-1 düzeyleri ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. LH, FSH, LH/FSH oranı, SHBG, total testosteron,

serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S arasında korelasyon saptanmazken E2 ile IGF-1 arasında negatif korelasyon saptandı. IGF-1 ile hormon düzeyleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Polikistik over sendromlularda insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile hormon düzeylerinin korelasyon analizi

		IGF-1
LH	r	-0.029
	p	0.828
FSH	r	-0.115
	p	0.385
LH/FSH oranı	r	0.022
	p	0.871
Estradiol	r	-0.506
	p	<0.001*
SHBG	r	-0.108
	p	0.415
Total testosteron	r	-0.133
	p	0.314
Serbest testosteron	r	-0.039
	p	0.768
Androstenedion	r	-0.026
	p	0.846
DHEA-S	r	0.223
	p	0.089

LH: Luteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimüle edici hormon; **SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin; **DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron sulfat; **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

*P<0.05.

Polikistik over sendromlu hastalarda IGF-1 düzeyleri ile IR indeksleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. AKŞ ve OGTT 2.saat değeri ile IGF-1 arasında anlamlı pozitif

korelasyon saptanırken insülin, AKŞ/insülin, HOMA değeri ile IGF-1 arasında herhangi bir ilişki tesbit edilmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Polikistik over sendromlu hastalarda insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyi ile insülin rezistans indekslerinin korelasyon analizi

		IGF-1
İnsülin	r	-0.123
	p	0.353
AKŞ	r	0.406
	p	0.001*
AKŞ/İnsülin	r	0.105
	p	0.431
HOMA	r	-0.164
	p	0.211
OGTT 2.saat	r	0.757
	p	<0.001*

AKŞ: Açlık kan şekeri; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi; **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

*P<0.05.

Polikistik over sendromu hastalarında IGF-1 düzeyleri ile hormon düzeyleri arasında korelasyon gösterenler değerlendirildi. LH, FSH, LH/FSH, E2, SHBG, total testosteron, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S ile AKŞ/insülin, HOMA, OGTT 2. saat değeri arasındaki korelasyon ayrı ayrı değerlendirildi.

Yalnızca SHBG'nin AKŞ/insülin ile pozitif, insülin, HOMA ve OGTT 2.saat değeri ile negatif korelasyon saptandı. Diğer hormon düzeyleri ile IR indeksleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo13).

Tablo 13. Hormon düzeyleri ile insülin rezistans indekslerinin korelasyon analizi

		İnsülin	AKŞ/İnsülin	HOMA	OGTT 2.saat
LH	r	-0.188	0.158	-0.209	-0.098
	p	0.153	0.231	0.112	0.460
FSH	r	-0.189	0.203	-0.183	-0.113
	p	0.152	0.123	0.165	0.393
LH/FSH oranı	r	-0.063	0.039	-0.080	<0.001
	p	0.637	0.770	0.547	1.000
Östradiol	r	0.001	-0.017	0.038	-0.016
	p	0.993	0.766	0.766	0.903
SHBG	r	-0.386	0.391	-0.361	-0.292
	p	0.003*	0.002*	0.005*	0.025*
Total testosteron	r	-0.025	-0.022	-0.008	0.011
	p	0.849	0.866	0.954	0.933
Serbest testosteron	r	0.157	-0.199	0.120	0.099
	p	0.237	0.130	0.365	0.457
Androstenedion	r	0.033	-0.073	0.051	0.034
	p	0.807	0.585	0.700	0.799
DHEA-S	r	-0.033	0.040	-0.010	0.010
	p	0.806	0.761	0.942	0.938

LH: Luteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimüle edici hormon; **SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin; **DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron Sulfat; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:**Oral glukoz tolerans testi;**IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1; **AKŞ:** Açlık kan şekeri.

*P<0.05.

Polikistik over sendromlu hastalarda klinik özellikler ile IR indeksleri arasındaki korelasyon karşılaştırıldı. OGTT 2. saat değeri ile VKİ ve WHR arasında pozitif korelasyon; HOMA değeri ile VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, WHR arasında pozitif; insülin düzeyi ile VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, WHR arasında pozitif korelasyon saptanırken; AKŞ/insülin oranı ile VKİ, bel çevresi, WHR arasında ise negatif korelasyon saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların klinik özellikleri ile insulin rezistans indekslerinin korelasyon analizi

		İnsülin	AKŞ/insülin	HOMA	OGTT 2.saat
Yaş	r	0.209	-0.210	0.237	0.254
	p	0.113	0.111	0.071	0.053
VKİ	r	0.365	-0.361	0.382	0.266
	p	0.004*	0.005*	0.003*	0.042*
Bel çevresi	r	0.350	-0.327	0.377	0.224
	p	0.007*	0.011*	0.003*	0.089*
Kalça çevresi	r	0.283	-0.221	0.321	0.088
	p	0.030*	0.093	0.013*	0.507
WHR	r	0.321	-0.351	0.335	0.350
	p	0.013*	0.006*	0.009*	0.007*
FG skoru	r	-0.70	0.014	-0.089	-0.193
	p	0.597	0.919	0.502	0.144

VKİ:Vücut kitle indeksi; **FG skoru:**Ferriman Gallwey skoru; **AKŞ:** Açlık kan şekeri; **HOMA:** Homeostatic model assesment; **OGTT:** Oral glukoz tolerans testi.

*P<0.05.

Hastaların klinik özellikleri ile hormon düzeylerini karşılaştırdığımızda yaş ve FG skorunun hiçbir hormon düzeyiyle korelasyon göstermediğini bulduk. VKİ ile total ve serbest testosteron pozitif, SHBG ve 17-OHP düzeylerinin negatif korelasyon, bel çevresi ile total ve serbest testosteronun pozitif, SHBG'nin negatif korelasyon, kalça çevresi ile serbest testosteronun pozitif, SHBG'nin negatif korelasyon, WHR ile total ve serbest testosteronun pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk (Tablo 15).

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve ölçülen verileri Ek 3'te sunulmuştur.

Tablo 15. Hastaların klinik özellikleri ile hormon düzeylerinin karşılaştırılması

		Total Testosteron	Serbest Testosteron	Androstenedion	SHBG	DHEA-S	17- OH P
Yaş	r	0.186	0.095	0.118	0.076	-0.073	0.008
	p	0.159	0.472	0.373	0.569	0.582	0.952
VKİ	r	0.326	0.379	0.151	-0.285	-0.224	-0.384
	p	0.012*	0.003*	0.254	0.020*	0.088	0.003*
Bel çevresi	r	0.313	0.444	0.172	-0.294	-0.130	-0.235
	p	0.016*	<0.001*	0.194	0.024*	0.326	0.074
Kalça çevresi	r	0.141	0.325	0.141	-0.250	-0.099	-0.198
	p	0.286	0.012*	0.286	0.056	0.456	0.133
WHR	r	0.381	0.427	0.185	-0.256	-0.132	-0.251
	p	0.003*	0.001*	0.160	0.050*	0.319	0.055
FG skoru	r	0.175	0.057	0.218	-0.018	-0.080	0.030
	p	0.185	0.668	0.096	0.894	0.546	0.824

VKİ: Vücut kitle indeksi; **FG skoru:** Ferriman Gallwey skoru; **LH:** Luteinizan hormon; **FSH:** Folikül stimüle edici hormon; **SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globulin; **DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron sulfat; **WHR:** Bel /kalça oranı.

*P<0.05.

TARTIŞMA

Polikistik over sendromunun en önemli biyokimyasal özelliklerinden biri kompensatuar hiperinsülinemi ile bir arada olan insülin direncidir. Hiperinsülinemi hem androjen düzeylerini hem de kanda androjenlerin bir kısmını bağlayan SHBG düzeyini düşürerek hiperandrojenizmi tetikler. Hastalık bu haliyle metabolik sendromun bir parçası, sebebi veya sonucu olabilir. Metabolik sendrom obezite, HT, karbonhidrat metabolizması bozuklukları ve lipid metabolizması bozukluklarını içermektedir. Günümüz yaşam şartları, beslenme alışkanlıkları düşünüldüğünde insidansının daha da artması kaçınılmazdır.

Çalışmamızda PCOS'lu hastalarda hormon düzeyleri ve insülin düzeyini karşılaştırarak hormon düzeylerinin IR gelişimiyle olan ilişkisini araştırdık.

Obezite özellikle santral (android) obezite uzun dönemde Tip 2 DM ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının gelişmesi için bilinen önemli risklerdendir (67,68).

Polikistik over sendromlularda obezite sıklığına yönelik yapılan iki çalışmanın birinde 1741 olguluk PCOS semptomu veren hastalarda %38 obezite, diğerinde ise %35 oranında obezite tespit edilmiştir (69,70). PCOS'lu olguların %50'si obez olup, çoğu android tip obezdir (68).

Bel/kalça çevresi oranı 0.85'ten büyük olduğunda android obeziteden söz edilir. WHR vücut yağ miktarını yansıtmada önemli bir parametredir ve genelde vücut yağı ve metabolik değerler arasındaki ilişkiyi araştırmak için kullanılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tek başına bel çevresinin vücut yağ miktarını yansıtmada bel/kalça oranından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. WHR oranından ziyade direkt bel çevresi ölçümünün daha önemli bir kriter olduğu söylenmektedir (71-73).

Bizim çalışmamızda PCOS'lu hastalarda WHR 0.81 ± 0.07 cm iken bu oran kontrol grubunda 0.77 ± 0.07 cm ($p < 0.05$) idi. Bel çevresi ölçümleri ise PCOS grubunda 87.6 ± 15.1 cm iken kontrol grubunda 81.2 ± 13.9 cm ($p < 0.05$) idi. Literatürde PCOS'lu hastaların WHR'lerinin kontrollerine göre daha fazla olduğuna dair pek çok yayın vardır (30,45,68).

Hastaların antropometrik ölçümleri ile IR indekslerini karşılaştırdığımızda VKİ ve WHR ile insülin, HOMA, OGTT 2. saat değeri arasında pozitif, AKŞ/insülin oranı arasında negatif, bel çevresi ile insülin ve HOMA arasında pozitif, AKŞ/insülin arasında negatif, kalça çevresi ile insülin ve HOMA arasında pozitif korelasyon saptadık.

Bel çevresi ile abdominal yağ kitlesi arasında ileri derecede korelasyon vardır ve abdominal obeziteyi gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Bel çevresi arttıkça metabolik hastalıklara yakalanma riskini arttırdığı gösterilmiştir. Erkekler için 102 cm'den büyük bel çevresi ve kadınlar için 88 cm'den büyük bel çevresi risk artışı için eşik değer olarak önerilmiştir (74). 50 PCOS'lu hastada yapılan bir çalışmada bel çevresi ölçümüyle HOMA ve açlık insülin değeri arasında pozitif korelasyon saptanırken VKİ ile HOMA arasında korelasyon saptanmamıştır (75).

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada 91 PCOS'lu ve 48 kontrol hastası incelenmiş ve VKİ ile açlık insülin ve AKŞ/insülin değerlerinin korele olduğu saptanmıştır (76).

Bizim sonuçlarımız da literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda PCOS'lu grupta bel çevresi 87.6 ± 15.1 cm kontrol grubunda ise 81.2 ± 13.9 cm olarak tesbit edildi ($p < 0.05$) ve bel çevresi ölçümünün insülin ve HOMA ile pozitif, AKŞ/insülin ile negatif korelasyon tesbit edildi. Bu sonuçlara göre bel çevresi ölçümü arttıkça hastalarda IR görülme olasılığının arttığını tesbit ettik. PCOS'lu her hastada IR olmadığından ve her hastada da araştırılmadığından bel çevresi ölçümünün IR'ını araştırmak için bir marker olarak kullanılabilmesi kanaatindeyiz.

Ancak çalışmamızda birincil amaç olarak hormon düzeyleri ile IR indekslerini karşılaştırmayı amaçladığımız için hasta ve kontrol gruplarının VKİ değerlerini 25'in altı ve üstünde olanların sayılarını eşit tutmaya ve böylece grupların VKİ'den etkilenmemesini sağlamaya çalıştık. VKİ PCOS'lularda ve kontrol grubunda sırasıyla 27.6 ± 6.7 ve 26.4 ± 6.0 kg/m^2 idi. Böylece gerçekten PCOS'lu hastalarda IR'nın VKİ'den bağımsız olup olmadığı konusuna ışık tutmaya çalıştık.

Günümüzde genel popülasyonda DM ve IGT için en önemli risk faktörü IR olarak kabul edilmektedir (77). PCOS-IR ilişkisi nedeniyle DM ve IGT'nin PCOS'lu hastalarda daha fazla sıklıkta olduğu ön görülmektedir. Gerçekten yapılan çalışmalar PCOS'lu hastalarda

bozulmuş glukoz toleransı ve DM prevalansının %40 civarında olduğunu bildirmektedir (53,78). Amerika Birleşik Devletleri kökenli çalışmalarda genel toplumda IGT prevalansı %7.8, DM prevalansı ise %1 olarak verilmektedir.

Kabaca bu bilgiler PCOS'lu hastalarda IGT ve DM prevalansının genel toplumdaki 5 kat fazla olduğunu göstermektedir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri harici yapılan çalışmaların çoğunda prevalansın daha fazla olduğu öngörülmektedir. Tip 2 DM'li kadınlar arasında da PCOS daha sık görülmektedir (79).

İtalya'da yapılan bir çalışmada 121 PCOS'lu kadında DM prevalansı %2.5, IGT prevalansı ise %15.7 olarak tespit edilmiştir (80).

Toplumda IR'yi saptamak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu günkü bilgilerimiz dahilinde IR'yi saptamanın en iyi yolu "öglisemik hiperinsülinemik klemp" testidir. Ancak test uzun sürmesi hastalardan kısa aralıklarla çok sayıda kan alınmasını gerektirmesi ve deneyimli laboratuvar elemanı gerektirmesi ve maliyeti nedeniyle pek kullanışlı değildir. Bu nedenle de tarama testi olarak kullanılması pek mümkün gözükmemektedir. Bu test ancak özelleşmiş laboratuvarlarda seçilmiş hastalara yapılmaktadır. "Öglisemik hiperinsülinemik klemp" tekniği kullanılarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda IR oranı %25-60 olarak bulunmuştur (45,81).

Biz çalışmamızda IR'yi saptamak için AKŞ, açlık insülin düzeyi, AKŞ/insülin oranı, HOMA ve OGTT 2.saat kan şekeri değerlerini kullandık. Literatürde kullanılan yöntemlere göre farklı insülin rezistans varlığı oranları tesbit edilmiş. HOMA değeri için belirlenmiş uluslararası bir sınır değeri yoktur. Bölgesel ve ırksal değişimler söz konusudur. Bu konuda ülkemizde de HOMA sınırını belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Türkiye'de 1774 hastada yapılan bir tarama çalışmasında HOMA için eşik değeri 2.24 ± 1.26 olarak saptanmış ve bu değerin üzerinin IGT tanısı için eşik değeri olduğu saptanmıştır (82).

Türk toplumunda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (49).

HOMA kullanarak 271 PCOS'lu hastada yapılan bir çalışmada ise IR oranı %64.4 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada IR gösteren PCOS'lu hastalarda ortalama HOMA değeri 6.1 ± 4.6 olarak bulunurken IR göstermeyen PCOS'lularda ise 2.6 ± 2.2 olarak bulunmuştur (83).

235 hastanın sonuçlarının incelendiği retrospektif araştırmada 112 hastanın HOMA değerine ulaşılmış ve eşik değeri 2.24 alındığında ve IR oranı %46.4 olarak bulunmuştur (84).

Biz çalışmamızda HOMA eşik değerini 2.7 olarak aldık ve PCOS'lu hastalarda IR sıklığını %66.1, HOMA değerini PCOS'lu grup için 4.7 ± 3.9 , kontrol grubu içinse 2.6 ± 1.9 ($p<0.05$) olarak tesbit ettik. Bizim sonucumuz da literatüdeki diğer sonuçlarla paralellik göstermektedir. Ancak kontrol grubunda HOMA değerine göre IR sıklığını ise %34.1 olarak tesbit ettik. Bu iki sonuç ve literatürdeki diğer sonuçlar değerlendirdiğinde HOMA kullanılarak IR sıklığının saptanmasının çok sağlıklı sonuçlar vermediği kanaatindeyiz. Bu da PCOS'un değişik fenotiplerinin ayrı ayrı olarak değerlendirilmesinin IR sıklığını saptamak açısından daha sağlıklı olabileceğini göstermektedir.

İnsülin düzeyleri için genellikle eşik değer olarak 13 IU/ml alınır (84). 235 hastanın sonuçlarının incelendiği retrospektif araştırmada 113 hastanın insülin değerine ulaşılmış ve eşik değer 13 IU/ml olarak alınıp IR oranı %23 olarak tesbit edilmiştir (84).

Açlık kan şekeri/insülin değeri kullanılarak ta IGT tesbit edilebilir. Bu değer insülin direnciyle ters orantılıdır ve 0.33'ün altındaki değerler IR'yi gösterir (45). 28 PCOS'lu hastada yapılan bir çalışmada bu oran kullanılarak IR sıklığı %53.5 olarak bulunmuştur (85). 2006 yılında Türkiye'de 88 PCOS'lu hastada yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri/insülin oranı 0.33'ün altında çıkan hasta oranı %63 olarak bildirilmiştir(86).

Başka bir çalışmada PCOS'lu olgularda insülin sensitivitesinin azaldığı, açlık insülin düzeyinin arttığı, AKŞ/insülin oranının kontrollere göre azaldığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada PCOS'ta Tip 2 DM gelişme riskinin artmış olup %7 oranında olduğu tespit edilmiştir (87).

Biz de çalışmamızda AKŞ/insulin oranı eşik değerini 0.33 olarak aldık ve PCOS'lularda IR oranını %54.2 olarak saptadık. Sonucumuz literatürdeki diğer sonuçlarla benzerdir. Ancak AKŞ/insülin testinin hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşüktür.

Oral glukoz tolerans testinin 2. saat değeri 140-200 arasında olması IGT'yi gösterir ve bu değerler IR'nin varlığı olarak kabul edilir (46). Test diğer iki teste göre daha zaman alıcı, hasta uyumu zor ve maliyeti yüksektir.

235 hastanın sonuçlarının incelendiği retrospektif araştırmada 158 hastanın OGTT 2. saat değerine ulaşılmış ve IR oranı %8.9 olarak saptanmıştır (84). Bir başka çalışmada 91 PCOS'lu olguya OGTT uygulandığında bunların 28'inde (%31) IGT, 4'ünde (%4) Tip 2 DM tesbit edilmiştir (17).

Bizim çalışmamızda ise OGTT 2. saat değerini 59 hastanın 19'unda 140 ile 200 arasında tesbit ettik ve bu %32.2'ye karşılık gelmekteydi. Bu sonuç literatürle benzerlik göstermektedir.

Polikistik over sendromlu hastaları VKİ'ye göre değerlendirdiğimizde VKİ 25 ve üzeri olan grupta 25 altı olan grupta insülin değerleri sırasıyla 23.8 ± 15.2 ve $14.8 \pm 10.1 \mu\text{U/mL}$ ($p < 0.05$), AKŞ değerleri 98.2 ± 18.7 ve $89.4 \pm 8.0 \text{ mg/dL}$ ($p < 0.05$), AKŞ/insülin oranı 0.29 ± 0.1 ve 0.49 ± 0.3 ($p < 0.05$), HOMA değeri 6.02 ± 4.7 ve 3.3 ± 2.4 ($p < 0.05$), OGTT 2. saat değerleri 130.2 ± 27.4 ve $108.1 \pm 32.4 \text{ mg/dL}$ ($p < 0.05$), olarak bulduk. Yine VKİ'ye göre 25'in altı ve üstü olarak gruplandırdığımızda IR indeksleri kullanılarak IGT saptama oranlarımız HOMA'ya göre IR pozitif olanların %64.1'i ($n=25$), AKŞ/insülin'e göre %65.6 ($n=21$) ve OGTT 2. saat değerine göre IR saptananların %68.4'ü ($n=13$) VKİ'i 25'in üzerinde olan hastalardır. Bu da PCOS'lu hastalarda IR gelişimi için obezitenin major belirleyici etkenlerden biri olduğunu, PCOS hastalarında IR araştırılması için obezitenin bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 24 PCOS'lu ve 22 sağlıklı kontrolün değerleri karşılaştırılmış PCOS'lularda HOMA değerleri obez grupta 4.0 ± 1.8 , normal kilolu grupta ise 1.2 ± 0.6 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise değerler sırasıyla 1.2 ± 0.4 ve 2.1 ± 1.2 olarak rapor edilmiştir (88).

235 hastanın sonuçlarının incelendiği retrospektif çalışmada VKİ'leri hesaplanabilen 89 PCOS'lu hasta VKİ'lerine göre 25'in altı 26-29 arası ve 30'un üstü olarak üç gruba ayrılmış ve IGT oranları sırasıyla %3, %5.6, %26.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ilk iki grupta DM tesbit edilmezken VKİ 30'un üstünde olanlarda %5.3 oranında DM saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda da her üç indekse göre IR saptanan hastaların %60'dan fazlası VKİ 25'in üzerindeki gruptadırlar.

Bu sonuçlar PCOS'lu hastalarda VKİ'nin IR'nin major belirleyicilerinden olduğunu göstermektedir. Ülkemiz şartlarında bu hastalarda maliyet gibi sebeplerle OGTT ve insülin gibi tetkiklerin rutin olarak istenmediği aşıkardır. Oysa ki sadece obez hastalara bile bu tetkiklerin çalışılmasıyla IR ve DM'si olan hastaların önemli bir kısmı tanı alacak ve gerekli tedaviyi alabileceklerdir.

İnsülin yüksek konsantrasyonlarda tip 1 IGF reseptörlerine bağlanmaktadır. IGF reseptörleri ile insülin reseptörleri aynı yapıdadır. İnsülin reseptörleri bloke durumdayken ya da sayıca yetersiz olduklarında IGF reseptörlerine bağlanır. Hiperinsülinemi varlığında karaciğerde SHBG ve IGFBP-1 sentezi inhibe edilir. Böylece dolaşımdaki serbest androjen ve IGF düzeylerinde artışa yol açar. Bugün için en çok kabul gören mekanizma budur ancak henüz kesin olarak üzerinde fikir birliği yoktur (1,89,90).

Biz çalışmamızda IGF düzeyi ile hem hormon düzeylerinin hem de insülin, AKŞ ve IR indekslerinin korelasyonuna baktık. IGF-1 düzeyi ile AKŞ ve OGTT 2.saat değeri arasında ileri dercede anlamlı pozitif korelasyon saptadık. İnsülin, HOMA, AKŞ/insülin ile herhangi bir korelasyon saptamadık. Ancak ilginç olarak insülin ile IGF-1 arasında negatif yönde ancak istatistiksel anlamlı olmayan bir ilişki saptadık.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ile hormon düzeylerini (LH, FSH, LH/FSH, SHBG, DHEA-S, E2, total ve serbest testosteron, androstenedion) karşılaştırdığımızda ise sadece E2 ile IGF-1 arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık. İnsülin ile SHBG arasında ise anlamlı olan negatif korelasyon saptadık.

Polikistik over sendromlu hastaların hormon düzeyleri ile IR indekslerinin (insülin, AKŞ/insülin, HOMA, OGTT 2. saat) korelasyonunu incelediğimizde SHBG ile AKŞ/insülin arasında pozitif, insülin, HOMA, OGTT 2. saat ile negatif korelasyon saptadık. Androjenik hormonlar ile IR indeksleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık. Yine FG skoru ile IR indekslerini karşılaştırdığımızda da herhangi bir korelasyon saptamadık.

Kanda SHBG düzeyinin düşük bulunması IR'yi kanıtlayan basit ve etkin bir yöntem olarak kabul görmüştür (91). Bizim çalışmamızda da IR parametrelerinin hepsinin SHBG ile korele olması bu fikri desteklemektedir.

Bir çalışmada 14 idiopatik hirsutizm, 13 PCOS, 6 kontrol hastasının LH, SHBG, DHEA-S, 3 α androstenedion, serbest testosteron ve DHT düzeyleri ile açlık immunreaktif insülin değerleri arasında korelasyon olup olmadığına bakılmış ve insülin düzeyi ile serbest testosteron arasında pozitif, SHBG ile negatif korelasyon saptanmış. DHEA-S, DHT, 3 α androstenedion arasında ise korelasyon saptanmamıştır (92).

Yüksek VKİ'nin yüksek serum testosteron düzeyleri ve yüksek hirsutizm prevalansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (93). Biz de çalışmamızda VKİ ile hem total hem de serbest testosteron arasında pozitif korelasyon saptarken SHBG ile negatif korelasyon saptadık.

İnsülin rezistansı ve PCOS'un yakın ilişkisi olduğu ve obez kadınlarda insülin ve androjen konsantrasyonlarının korele olduğu ilk olarak 1980'de öne sürülmüştür. Aynı ekibin yaptığı çalışmada 8 PCOS'lu hastada androstenedion ve testosteron düzeylerinin açlık insülin değeriyle korele olduğu saptanmıştır (43).

Başka bir çalışmada 91 PCOS'lu hastanın incelenmesi sonucu testosteron düzeyi ile AKŞ/insülin, HOMA ve QUICKI değerlerinin korele olduğu saptanmıştır (76).

Hindistan'da 264 PCOS'lu kadında yapılan çalışmada hastalar OGTT 2. saat değeri kullanılarak glukoz intoleransı gösteren ve göstermeyen olarak iki gruba ayrılmış, HOMA ve total testosteron değerinin anormal glukoz toleransı gösteren grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (94).

Polikistik over sendromunda IR ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve ayrıca SHBG düzeyinde azalmayla serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır (23).

Çalışmamızda PCOS'lularda total ve serbest testosteron, androstenedion düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ancak IR indeksleriyle aralarında herhangi bir korelasyon saptanmadı. VKİ yüksek PCOS hastalarında normal VKİ'ne sahip PCOS'lular ve sağlıklı kontrollere göre daha fazla IR olduğunu, PCOS hastalarında özellikle VKİ>25 olanlarda mutlaka IR'nın araştırılması gerektiğini saptadık. SHBG'nin her dört IR indeksiyle anlamlı korelasyonunun olması bu hastalarda IR'nı araştırmak için SHBG'nin iyi bir marker olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Polikistik over sendromu kadınlarda görülen en sık endokrinopatidir. Uzun dönemde toplum sağlığı açısından önlenebilir bazı sorunlara yol açabilir.

Bugünkü bilgilerimiz IR'nin hastalığın yol açtığı sorunların temelindeki ana neden olduğu yönündedir.

Trakya üniversitesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalında yaptığımız çalışmamızın sonucunda;

1. Literatürle uyumlu olarak VKİ, LH/FSH oranı, FG skoru, WHR PCOS'lu kadınlarda kontrollerden daha yüksek olarak bulundu.
2. VKİ'ye göre değerlendirildiğinde VKİ 25 ve üstü olan PCOS'lu grupta testosteron ve serbest testosteron, insülin, HOMA, OGTT 2. saat düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, AKŞ/insülin düzeyi daha düşük bulundu.
3. IR indekslerine göre IR sıklığı şu şekildeydi: HOMA: %66.1, AKŞ/insülin: %54.2, OGTT 2. saat: %32.2.
4. VKİ 25 ve üstü olan PCOS'lularda IR görülme olasılığı daha fazladır. Her üç indeks için de bu oran %60'dan fazladır.
5. IGF-1 düzeyi ile androjenik hormonlar arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.
6. IGF-1 düzeyi ile AKŞ ve OGTT 2. saat değeri arasında anlamlı korelasyon saptadık.
7. IR indeksleriyle hormon düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde yalnızca SHBG'nin AKŞ/insülin ile pozitif, insülin, HOMA ve OGTT 2.saat değeri ile negatif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak PCOS'lu tüm hastaların insülin rezistansı açısından taranmasını önermekteyiz. Ancak yapılamıyorsa en azından VKİ 25'in üstü olan hastaların mutlaka taranması gerektiği, bu hastalarda IR'yi araştırmak için SHBG'nin iyi bir marker olabileceğini kanısındaız.

ÖZET

Çalışmamızın amacı polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ve insülin düzeyini karşılaştırarak hormon düzeylerinin insülin rezistansı gelişimiyle olan ilişkisini araştırmaktı.

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü genel jinekoloji ve infertilite polikliniğine başvuran 59'u hasta 41'i sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 100 olgu çalışmaya alındı. Hasta grubunun ortalama yaşı 23.0 ± 4.6 (15 ile 38 arası), kontrol grubunun ortalama yaşı 23.5 ± 5.4 (15 ile 39 arası) idi. Hastalara 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre polikistik over sendrom tanısı konuldu. Hastalardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arasında alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar vücut kitle indeksi 25'in altı ve üstü olarak gruplandırıldı. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve biyokimyasal değerleri hem iki grup arasında hem de vücut kitle indeksine göre karşılaştırıldı.

Vücut kitle indeksi, luteinizan hormon/folikül stimüle edici hormon oranı, Ferriman Gallwey skoru, bel/kalça oranı polikistik over sendromlu kadınlarda kontrollerden daha yüksekti. Vücut kitle indeksine göre değerlendirildiğinde vücut kitle indeksi 25'in üstü olan polikistik over sendromlu grupta testosteron ve serbest testosteron, insülin, "homeostatic model assesment", oral glukoz tolerans testi 2. saat düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, açlık kan şekeri/insülin düzeyi daha düşüktü.

İnsülin rezistans sıklığı: "homeostatic model assesment" yöntemine göre: %66.1, açlık kan şekeri/insülin değerine göre: %54.2, oral glukoz tolerans testi 2. saat değerine göre ise: %32.2 idi.

İnsulin benzeri büyüme faktörü düzeyi ile androjenik hormonlar arasında korelasyon saptanmadı, açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri arasında anlamlı korelasyon saptandı.

İnsulin rezistans indeksleriyle hormon düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde yalnızca seks hormon bağlayıcı globulinin açlık kan şekeri/insülin ile pozitif; insülin, homeostatic model assesment ve oral glukoz tolerans testi 2. saat değeri ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, İnsülin rezistansı, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, Androjen

RESEARCH OF HORMON'S AND INSULIN LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

SUMMARY

The purpose of our study was to compare hormone and insuline levels in PCOS patients with investigation of correlation between hormone levels and insuline resistanse developments.

The trial was conducted between september 2008 and february 2009. The study group included 100 subjects (59 patients with polycystic ovary syndrome and 41 healthy control subjects). Who were admitted to our general gynecology and infertility outpatient clinics. The mean age of the patients was 23.0 ± 4.6 (ranges 15 to 38 years) and the mean age of the controls was 23.5 ± 5.4 (ranges 15 to 39 years). The diagnosis of polycystic ovary syndrome was based on the Rotterdam polycystic ovary syndrome criteria. Informed consent was obtained from all women. The blood samples were taken between 3th and 5th days in spontaneously or gestagen induced menstrual cycles.

The patients and control subjects were divided into two seperate groups according to values of body mass index (<25 or >25). The clinical and biochemical results of patients and controls were compared between each other and according to the body mass index.

The values body mass index, Luteinizing hormone \Folicul stimulating hormon ratio, Ferriman Galwey scores, waist/hip ratio in polycystic ovary syndrome were greater patients than control group. When they were evaluated according to the body mass index, testosterone

and free testosterone, insuline, homeostatic model assesment , 2th hour oral glucose tolerance test levels were significantly higher and fasting blood glucose were lower in body mass index >25 polycystic ovary syndrome patients.

Insulin rezistance frequency was homeostatic model assesment: 66.1%, fasting blood glucose/Insuline: 54.2%, oral glucose tolerance test 2th hour: 32.2%. There was no correlation between insulin like growth factor-I and androgenic hormones levels. There was no significant correlation between fasting blood glucose and oral glucose tolerance test 2th hour value.

When the correlation between insulin rezistance index and hormones levels were investigated, sex hormone binding glogulin with fasting blood glucose/insuline was positive and insuline, homeostatic model assesment, oral glucose tolerance test 2th hour values were negative.

Key words: Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance, Insulin like growth factor, Androgen

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz M. A. Anovulasyon ve polikistik over (çeviri: Üstün M.). Erk A, Günalp S. (Editörler). Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007 s.465-98.
2. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. Fertil Steril 2009;92(2):643-7
3. Kaya H, Desdicioğlu R. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. (Editörler). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2006 s.1495- 510.
4. Speroff L, Fritz M A. Obezite (çeviri: Üstün M.). Erk A, Günalp S. (Editör Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007 s.779- 804.
5. Yen SSC. The polycystic ovary sendrome. Clin Endocrinol 1980;12:177-181.
6. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 2004;81(1).
7. Clayton RN, Agden V, Hodgkinson J. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. Clin Endocrinol 1992;37:127-34.
8. Farguhar CM, Birdsall M. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. Obstet Gynecol 1994;34:67-72.
9. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinol 1999;51(6):779-86.

10. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar M, Mi Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalance of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *Clin Endocrinol* 1998;83:3078-82.
11. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165.
12. Rebar R, Judd HL, Yen SCC. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57:1320-6.
13. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:295-324.
14. Gomel V. Polikistik Over Sendromu (çeviri: Demirtaş E, Yaralı H). Attar E, Ata B (Editörler). Gomel'in Jinekolojisi Nobel Tıp kitab evleri 2007.s.293-304.
15. Talbott EO, Guzieck DS, Suttentoy Tyrell K. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-21.
16. Talbott E, Guzieck DS, Clerici A. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-6.
17. Legro RS, Kusanur AR, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111: 607-13.
18. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2000;85: 2767-74.
19. Shepard MK, Balmaceda JP, Leija CG. Relationship of weight to successful induction of ovulation with clomiphene citrate. *Fertil-Steril* 1979;32(6):641-5
20. Anttilla L, Karjala K, Penttilla RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-6.
21. Farguhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Sys Rev* 2001;4:CD001122.
22. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1241-7.
23. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
24. Techatraisak K, Conway GS, Rumsby G. Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 alpha-hydroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997;46(2):131-4.

25. Berg C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor 1 and Insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323.
26. Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K. Clinical features and circulating gonadotropin, polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057-61.
27. Sanders EB, Aston CE, Ferrell RE. Inter and intrafamilial variability in premature pubarche and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:473-8.
28. Connever CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein -1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1355.
29. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovarysyndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-56.
30. Yıldız BO, Yaralı 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;88:2031-6.
31. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001.
32. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;22:325-38.
33. Moroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1981;9:273-305.
34. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 815-30.
35. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Barza JR, Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril* 1981;(36):326-32.
36. Plymate SR, Farriss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1246-8.
37. World Health Organization Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization, 1998 WHO/NCD/98.1.
38. Kiddy DS, Hamilton D, Bush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1992;31:757-63.
39. Baird DT. Induction of ovulation—cost effectiveness and future prospects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1990;4:639-50.

40. Hornnes P. Recombinant human follicle stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization Group II anovulatory woman. *Fertil Steril* 1993;60:724-6.
41. Lanzone A. Successful induction of ovulation and conception with combined gonadotropin releasing hormone agonist plus highly purified follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1253-8.
42. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Human Reprod* 1999;14(9): 2207-15.
43. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
44. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Yenigün M, Altuntaş Y (Editörler). *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:839-52.
45. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-98.
46. Matsuda M, DeFronzo RA. İnsülin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
47. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:177-84.
48. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5457-64.
49. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkjem* 2003;7(2):23-6.
50. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-7.
51. Curry TE, Dean DD, Sanders SL. The role of ovarian proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 1989; 54(5):501-21.
52. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalance and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999: 247-63.
53. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.
54. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:177-84.

55. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
56. Meirow D, Schenker JG. The link between infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996;2(1): 63-75.
57. Adams J, Polson D, Frank S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293:355-9.
58. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein Leventhal ovary and of so-called hyperthecosis. *Obstet Gynecol* 1982;37:59-77.
59. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992;183:421-3.
60. Kimura I, Togashi K, Kawakami S. Polycystic ovaries: implications of diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1996;201:549-52.
61. Agrawai R, Conway G, Sladkevicius C. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler flow velocities in in vitro fertilization: prevalence to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1998;70:651-8.
62. Horton R, Hawks D, Lobo R. 3 alpha,17 beta –androstenediol glucuronide in plasma: A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J Clin Invest* 1982;69:1203.
63. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs (metformin, troglitazone, resglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Sys Rev* 2003;(3):CD003053.
64. Azziz R. The hyperandrogenic-insulin resistant-acanthosis nigricans (HAIRAN) syndrome: Therapeutic response. *Fertil Steril* 1994;61:570-2.
65. Moghetti P, Tosi F, Tosti A. 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.
66. Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:878-82.
67. Remsberg EK, Talbott OE, Zborowski VJ, Evans WR, Mchughpemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:479-48.
68. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115:37-41.
69. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G. Polycystic ovary syndrome, the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reprod* 1995;10:2107-11.
70. Franks S. Polycystic ovary syndrome a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;31:87-120.

71. Kolasa K. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. National Institutes of health. *Obes Res* 1999;2:51-209.
72. Khaodhiar L, Balckburn GL. Results of expert meetings: Obesity and cardiovascular disease. Obesity assessment. *Am Heart J* 2001;142:1095-101.
73. Poirier P, Despres JP. Waist circumference, visceral obesity and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil* 2003;23:161-9.
74. Williams RH, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2003.
75. Jensterle M, Weber M, Pfeifer M, Prezelj J, Pfutzner A, Janez A. Assessment of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102(2):137-40.
76. Neoklis A, Georgopoulos M, Alexandros D, Saltamavros, Vervita V, Karkoulas K et al. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertil Steril* 2009;92(1):250-5.
77. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173- 94.
78. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141- 6.
79. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1050-2.
80. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli AM et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome phenotype and associated factors. *Diabetes Care* 2004;53(9):2353-8.
81. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1989;38:1165- 74.
82. Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H ve ark. Detection of insulin resistance in Turkish adults a hospital based study. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:126- 30.
83. De Ugarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83(5): 1454-60.
84. Bağış T, Hacivelioglu S, Haydardedeoglu B, Şimşek E, Çok T , Parlakgümüş A. polikistik over sendromlu kadınlarda insulin rezistansı bozulmuş oral glukoz testi ve diabetes mellitus sıklığı; 235 hastanın analizi. *J Turk Obstet Gynecol* 2008;5(2):99- 104.

85. Şimşir C, Koçak M, Çalışkan E, Yalvaç S, Turan H, Haberal A. Polikistik over sendromu olgularında metformin tedavisinin hiperandojenizm ve insulin rezistansına etkisi. T Klin Jinekoloj Obstet 2002;12:134-8.
86. Alkan N. Polikistik over sendromlu kadınlarda kan CRP, homosistein düzeyleri, obezite ve insulin rezistansı arasındaki ilişkinin araştırılması (tez). İstanbul Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği;2006.
87. Carmina E, Lobo AR. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. Am J Med 2001;111:602-6.
88. Dokras A, Dinesh H, Jagasia M, Maifeld M, Sinkey CA, Bradley J et al. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2006;86(6):1702-9.
89. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(12):4075-9.
90. De Leo V, La Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(4):1598-600.
91. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Holding S, Hepburn DA, Atkin SL. The biological variation of sex hormone-binding globulin in type 2 diabetes implications for sex hormone-binding globulin as a surrogate marker of insulin resistance. Diabetes Care 2004;27(1):278-80.
92. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. Fertil Steril 1984;4:385-88.
93. Balen A, Michelmone K. What is polycystic ovary syndrome. Are national views important. Hum Reprod 2002;17:2219-27.
94. Sudhindra M. Bhattacharya Polycystic ovary syndrome and abnormalities in glucose tolerance. Int J Gynaecol Obstet 2009;105(1):29-31.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 172
	PROTOKOL ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Hormon Düzeyleri ile İnsülin Düzeylerinin Araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslar arası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.11.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	18.11.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 22 / 21	Tarih: 27.11. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜK'ün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Yaşar ÇEĞİL'in tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji.	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılmasıdır. 'dır

Bu araştırmanın amacı Polikistik over sendromu(PKOS) adet düzensizliği,tüyenme artışı kısırlık gibi bir çok şikayete yol açan ve üreme çağındaki kadınların yaklaşık ¼ nde olan bir problemdir.Hastalığın uzun dönem sağlık riskleri arasında şeker hastalığı (DM),Hipertansiyon ,Kalp ve damar hastalıkları,Rahim kanseri vardır.Bu hastalığın temelinde kan şekerini ayarlayan hormon olan insüline karşı vücutta direncin olduğu düşünülmekte ve uzun dönem risklerinde buna bağlı olduğu düşünülmektedir.Biz çalışmamızda PKOS'lu hastalarda hormon düzeyleri ve insülin düzeyini karşılaştırarak hormon düzeylerinin insülin direnci gelişimiyle olan ilişkisini araştırmak istiyoruz'dır. Bu çalışmada sizden menstrüel (adet) kanamanızın 3.ve 5. Günleri arasında ve uygun zamanda kan şekeri ölçümü için kan alınacaktır. çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50'dir.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışma TÜBAP tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 3