



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**D VİTAMİNİ DÜZEYİ DÜŞÜK OLAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA D VİTAMİNİ
SUPLEMENTASYONUNUN METABOLİK, KLİNİK, HORMONAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Zekiye SOYKAN SERT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ

KONYA-2017

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Zekiye SOYKAN SERT
Uzmanlık Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Setenay Arzu YILMAZ
Tezin Adı : "D Vitamini düzeyi düşük olan polikistik over sendromlu hastalarda
D Vitamini suplementasyonunun metabolik, klinik, hormonal
parametreler üzerine etkisi'
Tarih : 30.05.2017

Dr. Zekiye SOYKAN SERT 'in tarafımıza sunmuş olduğu yukarıda konusu belirtilen tezi incelenmiştir.

Sonuç : Dr. Zekiye SOYKAN SERT 'in tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ

Prof.Dr.Çetin ÇELİK

JÜRİ

Prof.Dr.Kazım GEZGİNÇ

JÜRİ

Doç.Dr.Setenay Arzu YILMAZ

TEŞEKKÜR...

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Sayın Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ başta olmak üzere diğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Çetin ÇELİK, Sayın Doç. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU, Sayın Doç. Dr. Ayşe Gül KEBAPÇILAR ve Sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa Gazi UÇAR'a en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ali ÜNLÜ hocamıza ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına verdikleri katkı ve destek için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma benimle paylaştıkları her şey için teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutlu olduğum servis ve poliklinikteki hemşirelere ve sekreterlere, ameliyathane teknisyenleri, anestezi teknikerleri ve hemşirelere, doğumhane ebelerine ve klinikte çalışan personellere teşekkür ederim.

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan aileme teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

I. İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
I İÇİNDEKİLER.....	iii
II. KISALTMALAR	v
III. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
IV. TABLOLAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	4
2.2. Tanı Kriterleri	4
2.3. Etiyopatogenez.....	6
2.3.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri.....	6
2.3.2. Steroidogenez değişiklikleri.....	7
2.3.3. Androjen sentez değişiklikleri.....	8
2.3.4. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi	10
2.3.5. Genetik Faktörler.....	12
2.3.6. Çevresel faktörler:	13
2.4. Klinik Bulgular	13
2.4.A.1. Ovulatuvar Disfonksiyon	14
2.4.A.2. Menstrüel Disfonksiyon.....	15
2.4.A.3. Anovulatuvar İnfertilite	15
2.4.A.4. Hiperandrojenizm	16
B. UZUN DÖNEM ETKİLERİ.....	18
2.4.B.1. Glukoz İntoleransı ve Tip II Diyabetes Mellitus (DM)	18
2.4.B.2. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık.....	18
2.4.B.3. Endometrial Neoplazi.....	20
2.4.B.4. İnfertilite.....	21
2.4.B.5. Obstriktif Uyku Apne Sendromu	21
2.4.B.6. Obezite	21
2.4.B.7. Duygudurum Bozuklukları.....	22
2.5. Laboratuvar ve Ultrasonografi Bulguları	22

3. TEDAVİ	25
3.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	25
3.2. Oral Kontraseptifler.....	25
3.3. Siklik Progestinler	26
3.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar	26
3.5. GnRH Agonistleri	26
3.6. Androjen Reseptör Antagonistleri.....	27
3.7. 5 α - Redüktaz İnhibitörleri	27
3.8. Eflornitin Hidroklorid.....	27
3.9. Cerrahi Tedavi	28
4. D VİTAMİNİ ve PKOS	29
5. ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA)	32
6. PARATİROİD HORMON, KALSİYUM VE PKOS	35
7. MATERYAL VE METOD	37
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
8. BULGULAR	42
9. TARTIŞMA.....	52
10. SONUÇ	59
KAYNAKLAR.....	60
ÖZET	70
SUMMARY	72
ÖZGEÇMİŞ.....	73

II. KISALTMALAR

1.25(OH)2D	: 1.25.Dihidroksi D vitamini, kalsitriol
25(OH)D2	: D2 Vitamini-Ergokalsiferol
25(OH)D3	: D3 Vitamini-Kolekalsiferol
7DHC	: 7-Dehidroksikolesterol
17OH P	: 17 Hidroksi Progesteron
25(OH)D	: 25 Hidroksi D vitamini, Kalsitriol
A	: Androstenedion
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DDAH	:Dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz
DHEA	:Dehidroepiandrosteron
DHEA-SO4	:Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Topluluğu)
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Protein)
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
L-NMMA	:L-N monometil L arjinin
LDL	:Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Protein)
LH	: Luteinizan Hormon
mFG	:Modifiye Ferriman Gallwey
NIH	: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)

NKAH	: Non-Klasik Adrenal Hiperplazi
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
P	: Fosfor
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRMT	: Protein Arjinin Metil Transferaz
PRL	: Prolaktin
PTH	: Paratiroid Hormon
SAİ	: Serbest androjen indeksi
SDMA	: Simetrik Dimetil Arjinin
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
T	: Testosterone
TG	: Trigliserid
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

III. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 8.1 : D vitamin değişimleri

Şekil 8.2 : SHBG düzeylerinin değişimi

Şekil 8.3 : Total testosteron düzeylerinin değişimleri

Şekil 8.4 : SAI düzeylerinin değişimleri

Şekil 8.5 : Kalsiyum düzey değişimleri

IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 8.1 : PKOS hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Tablo 8.2 : İzlem zamanlarına göre olguların Vitamin D düzeyleri

Tablo 8.3 : Başlangıçta PKOS'lu hastaların hormonal ve biyokimyasal değerleri

Tablo 8.4 : İzlem zamanlarına göre PKOS hastalarının hormon düzeyleri

Tablo 8.5 : Başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS'lu hastaların biyokimyasal düzeyleri

Tablo 8.6 : Başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS'lu hastaların ADMA ve Larjinin düzeyleri

Tablo 8.7 : Başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS'lu hastaların klinik ölçümleri

Tablo 8.8 : Başlangıca göre 1.ayda, başlangıca göre 3.ayda ve 1.aya göre 3.ayda D vitamini düzeylerinde meydana gelen değişim ile diğer klinik ölçümlerde meydana gelen değişim arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki bayanlarda sık görülen hiperandrojenizm, anovulasyon ve hiperinsülinemi ile karakterize endokrin bir hastalıktır. Sendromun prevalansı %2'den %26'ya kadar değişkenlik göstermektedir (1). Aynı zamanda anovulasyon, hiperinsülinemi ve santral obesite ile ilişkili olarak tip II diyabet, endometrium kanseri ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleriyle karşımıza çıkar. Günümüzde PKOS'un etiyopatogenezi ve tanı kriterleri halen tartışılmaktadır (1). Birçok çalışma; insülin direnci, infertilite ve hirsutizm gibi PKOS belirtileri ve D vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (2,3). D vitamininin PKOS gelişiminde; fertilite regülasyonu ve insülin metabolizmasının hormonal etkileri ve gen transkripsiyonunu etkilediği düşünülmektedir (4). D vitamininin başta kemikler olmak üzere vücudumuzda önemli görevleri vardır. D vitamininin aktif formu, kemik metabolizmasında, kalsiyum-fosfor dengesinin düzenlenmesinde, hücre farklılaşması ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır. Serum 25 hidroksi vitamin D (25-OH D) düzeyinin 20 ng/ml'den düşük olması "D vitamini eksikliği", 20-30 ng/ml arası düzeylerde olması "D vitamini yetersizliği" olarak tanımlanmaktadır (3). Çeşitli çalışmalarda, PKOS olan kadınlarda düşük D vitamini düzeyleri bildirmiştir (2,3). 25-hidroksi D vitamini (25OHD) düzeyleri 11 ve 31 ng/ml arasında izlenmiş ve hastaların %67-85'de 25OHD düzeyleri <20ng/ ml olarak izlenmiştir. 1-25-OH D vitamininin kemik metabolizması dışında insülin sentezini ve salınımını artırıcı etkisi ve insan over dokusunda steroidogenezi düzenleyici etkisi mevcuttur (5).

PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin ve aterosklerozun erken göstergesi olan endotel hasarı (6), hipertansiyon (7), artmış inflamatuvar belirteçler (8), artmış bel kalça oranı, insülin direnci, obezite, hiperandrojenizmin (9) gösterilmesine rağmen yapılan retrospektif çalışmalarda yaşamın ileri dönemlerinde bu hastalarda kardiyovasküler hastalık oranının arttığı ile ilgili konu tartışmalıdır (10). PKOS ile ilişkili endotel hasarının da nedeni tam olarak bilinmemektedir (11). PKOS olan hastalarda endotel hasarının hiperinsülinemiye bağlı olabileceği bildirilmesine rağmen insulin rezistansı olan genç ve zayıf PKOS olan hastalarda

endotel hasarının erken göstergesi olan karotid intima kalınlığında bir fark bulunmamıştır (12).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endojen olarak sentezlenen L-Arjininin guanido analogudur. ADMA endotel hücrelerinde L-argininden nitrik oksit sentezlenmesinde rol alan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek vazospazma ve endotel hasarına neden olmaktadır (13). ADMA ayrıca endotel tabakasına monosit adezyonunu (14) ve makrofajlarda modifiye LDL oksidasyonunu (15) arttırarak aterojenik bir zemin hazırlar. ADMA'nın yıkılımı dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimiyle olur ve sitrülün ve dimetilamine ayrılır (15). Klinik olarak yüksek ADMA düzeyi hipertansiyon (16), diyabetes mellitus (17) gibi birçok hastalıkla tanımlandığı gibi genel popülasyonda myokard infarktüsü ve inme olaylarında artış ile de birliktedir (18). Fakat yüksek ADMA düzeyi için tam bir eşik değeri bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PKOS olan hastalarda daha yüksek olan ADMA düzeylerinin endotel hasarının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (19-21). PKOS hastalarında D vitamini suplementasyonu sonrasında ADMA düzeyleri ile ilgili literatürde herhangi bir araştırma bulunmamaktadır.

PKOS olan hastalar ile normal ovulatuvar sağlıklı kadınlarda D vitamini düzeyini karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. PKOS'lu hastalarda D vitamini düzeyinin değişmediğini bildiren yayınların yanı sıra, daha yüksek veya düşük düzeyde olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (22,23). 2012 yılında Pal ve ark. yaptığı çalışmada obez PKOS'lu hastalara 3 aylık D vitamini suplementasyonu sonrası total testosteron ve androstenedion düzeylerinde düşme izlenirken insülin direnci parametrelerinde değişme olmadığını bildirmişlerdir (24).

Selimoğlu ve ark. yaptığı çalışmada, obez ve insülin rezistans olan hastalarda 300000IU oral D vitamini 3 hafta verilmiş ve bu hastalarda D vitamini suplementasyonu sonrası insülin rezistans indeksi (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance, HOMA-IR) önemli derecede azalmış fakat androjen düzeyinde azalma izlenmemiştir (25).

Jacobs ve ark. yaptığı çalışmada 13 PKOS'lu hastaya 6 ay boyunca 1500 gr kalsiyum karbonat ve ergokalsiferol 50000IU haftada bir kez ya da haftada 2 kez olarak verilmiş. D vitamini düzeyi 30-40ng/dl olana kadar tedaviye devam edilmiştir. Tedavi sonrası infertil hastalarda klinik olarak menstrüel siklularda düzelme izlenmiş ve 2 hastada ise gebelik bildirilmiştir (26).

Kotsa ve ark. yaptığı çalışmada 15 obez hastaya (VKİ; 32,55 kg/m²), 3 aylık D vitamini suplementasyonu sonrası insülin sekresyonunun arttığı ve lipid profilinin düzeldiği rapor edilmiştir (27).

Rashidi ve ark. yaptığı çalışmada PKOS olan hastalar 3 gruba ayrılmış ve gruplara sırasıyla; 1000 mg kalsiyum, 400 IU D vitamini (Calcium-D Tablet 500 mg, 200 IU D vitamini; her gün), 1000 mg kalsiyum, 400 IU D vitamini ile birlikte metformin ve tek başına metformin tedavisi 3 ay boyunca verilmiştir (VKİ ortalama 26,5 kg/m²). Hastalara verilen kalsiyum, D vitamini ve metformin kombine tedavisinin tek başına kalsiyum, D vitamini veya metformine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (28).

Literatürdeki D vitamini suplementasyonunu araştıran çoğu çalışmada fazla kilolu (VKİ: 25-29.99kg/m²) olan PKOS hastaları çalışmaya dahil edilmiş olup bizim çalışmamıza normal kilolu (VKİ: 20-24,99kg/m²) PKOS tanısı almış D vitamini yetersizliği saptanan hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca literatürdeki hiçbir çalışmada D vitamini suplementasyonun PKOS hastalarında ADMA düzeyi üzerine etkisi araştırılmamıştır.

Sonuç olarak literatürdeki çalışmalarda, vaka ve kontrol gruplarında dağılımın homojen olmaması ve grupların sayılarının azlığı, çalışmalarda D vitamin düzeylerinin etkilerinin net değerlendirilmemesi nedeniyle normal kilolu hastalarda 'D vitamini düzeyi düşük olan Polikistik over sendromlu hastalarda D vitamini suplementasyonunun metabolik, klinik, hormonal parametreler üzerine etkisi' isimli araştırmamızı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Polikistik over sendromu bayanlarda üreme çağında sıklıkla izlenen endokrin bozukluktur ve prevalansı ortalama %6-8'dir. Hastalık ilk olarak 1935 tarihinde Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmış ve yedi hastada polikistik overler ve amenorenin beraber olduğu gözlenmiştir (29). Aradan uzun zaman geçmesine rağmen PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş ancak sendromun etiopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar hala netlik kazanamamıştır.

2.2. Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu için birçok tanı kriteri belirlenmiştir. İlk olarak 1990 yılında ulusal çocuk sağlığı ve insan gelişimi enstitüsü (NICHD) tanı kriterleri ileri sürülmüştür (30). Bu kriterler;

1. Kronik anovulasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesidir.

2003 yılında düzenlenen ikinci konferans Rotterdam-Hollanda'da yapılmıştır. Rotterdam kriterleri olarak bilinen bu konferansın raporunda, 1990 NIH kriterleri yeniden değerlendirilmiş ve üç kriterden ikisinin varlığı ile tanının konulması önerilmiştir (31,32). Bu kriterler;

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografi ile belirlenen polikistik overler.

2006 yılında androjen fazlalığı ve PKOS derneği (Androjen Excess Society PCOS Phenotype Task Force-AE-PKOS) tarafından yapılan konferansta yeni kriterler önerildi (33). Bu kriterler;

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm ve
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografide polikistik overler
- 3) Diğer androjen fazlalığı ile ilgili hastalıkların dışlanması* şeklinde düzenlenmiştir.

*21 hidroksilaz tipi non-klasik adrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi nedenlerinin dışlanmasıdır.

Fenotipin spesifikasyonu, 2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitülerince (NIH) toplanan bir çalıştayda düzenlenmiştir (34). Dört fenotip belirlenmiş ve her biri için, hiperandrojenizmin ve anovulasyonun diğer nedenlerinin dışlanması gerekmektedir.

- Fenotip 1 (klasik PKOS); Hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve USG’de polikistik over görünümü
- Fenotip 2 (hiperandrojenikanovülasyon); Oligo-anovülasyonlu hiperandrojenizm
- Fenotip 3 (ovulatuar PKOS); USG’de polikistik overler ve hiperandrojenizm
- Fenotip 4 (non-hiperandrojenik PKOS); Oligo-anovulasyon ve USG’de polikistik overler

PKOS, kronik anovulatuar infertilitenin en sık nedeni olmakla birlikte multisistemik reproduktif-metabolik bir sendromdur. Uzun dönemde Tip II diyabet (35), lipid metabolizma hastalıkları (36,37), kalp damar hastalıkları (38) ve

endometrial karsinom (39) gibi sağlık problemleri için risk taşıtmaktadır ve bu durum günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır.

2.3. Etiyopatogeneze

PKOS etiyolojisi halen netlik kazanamamıştır. Sendromun fizyopatolojisinde etkili çeşitli faktörler;

1. Gonadotropin salınım defektleri
2. Steroidogeneze değişiklikleri
3. Androjen sentez değişiklikleri
4. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
5. Genetik faktörler
6. Çevresel faktörler

2.3.1. Gonadotropin Sekresyon Defektleri

PKOS’da hipotalamus-hipofiz-over aksında fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır. Normal siklusu olan kadınlarla karşılaştırıldığında luteinizan Hormon’un (LH) salınım amplitüdü ve frekansı ile birlikte ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak gözlenmektedir (40). Bu değişikliklere GnRH pulsatilite sıklığında artış, GnRH’a yanıtta artış ve östrojen düzeylerinin yüksekliğinin neden olduğu dşnlmektedir (41). PKOS’lu hastalarda hipofizer Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) düzeyleri, erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. FSH düşüklüğünün nedeni netlik kazanamamıştır ve kronik karşılanmamış östrojenin FSH zerine negatif feedback etkisi ve artmış GnRH pulsatilitesinin LHβ gen ekspresyonunu FSHβ gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırıyor olması patogeneze etkili olduğu düşünülen iki mekanizmadır (42).

PKOS’da artan LH, teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Androstenedion ve testosteron, teka hücreleri tarafından çok miktarda sentezlenir ve

granüloza hücrelerinde aromatzasyonu uğrayarak bol miktarda estrol (E1) ve estradiol (E2)'e dönüşür. Artan E2, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin GnRH'a olan duyarlılığını arttırarak LH'in pulsatil salınımında artışa neden olur ve LH serum konsantrasyonunda artışa yol açar. Artan E1 ise negatif feedback ile FSH'ı azaltarak PKOS'da izlenen artmış LH/FSH oranını ortaya çıkartır (43).

2.3.2. Steroidogenez değışiklikleri

PKOS'da over-adrenal bez steroidogenezinde değışiklikler vardır. Teka hücrelerinde bulunan insülinin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2 (IGF-1, IGF-2) reseptörlerini uyarması sonucunda over androjen üretimi üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (44). İnsülinin etkileri net olmamakla birlikte hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH düzeyinde değışiklik olmamasına rağmen serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir (45). PKOS'lu bayanların yaklaşık %20-50'sinde dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) ve 11 β (OH) androstenedion seviyeleri artmış olarak gösterilmiştir. Bu durum androjen üretiminin adrenal bezde artmış olduğunu göstermektedir (46). Ancak adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri normal kadınların düzeylerinden farklı olmadığından, farklılığın ACTH'a cevap olarak kaynaklanabileceği ya da ACTH'dan bağımsız faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünölmektedir. PKOS'da artmış DHEAS düzeylerinde genetik faktörler de etkili bulunmaktadır (47). Artmış adrenal androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri halen netlik kazanmamaktadır.

3.2.3. Androjen sentez değişiklikleri

PKOS'da Androjen ve Östrojen Metabolizması

Hiperandrojenizm PKOS'un önemli özelliklerinden biridir. Overlerden aşırı androjen üretimi ve daha az bir ölçüde de adrenallerden yapılmaktadır (48). PKOS'lu kadınlarda, sağlıklı kadınlara göre testosteron, androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) daha yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur (49,50).

PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androstenedionun %60'ı overlerden sentezlenir, kalan kısmı ise adrenalden sentezlenir. Dolaşımdaki testosteronun %60'ı overlerden salgılanırken kalan kısmın çoğu da androstenedionun periferik dönüşümünden kaynaklanır (51).

Androjen Sentezi

Overde hormon üretiminin ana kaynağı olgunlaşan foliküllerdir ve folikülün bileşenleri teka hücreleri, granüloza hücreleri ve primer oositlerdir. Overdeki hücreler farklı enzim aktivitelerine sahip olduklarından farklı hormonlar sentezlerler. Teka hücrelerinde aromataz enzimi yoktur ve granüloza hücrelerinde 17-β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi eksiktir. Bu nedenle teka hücrelerinde androjen, granüloza hücrelerinde östrojen üretilir (50).

Overde LH'a yanıt olarak androjenler teka hücrelerinde sentezlenir. LH, teka hücrelerinde siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenezi ve androjenlerin üretimini artırır ve bu hücrelerde sentezlenen asıl androjen androstenediondur. Testosteronun ve estradiolün temel prekürsörü androstenediondur. Androstenedion aromataz ile östrona, 17-β-hidroksisteroid

dehidrojenaz enzimi ile testosterona dönüşür. 17- β -hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi overlerde ve periferik dokularda bulunan bir enzimdir. Bu enzim androstenedionun testosterona dönüşümüne yardımcı olur (50). Normal kadınlarda testosteron üretiminin 2/3'ü overyan kaynaklı, kalan 1/3'lük kısmı ise adrenalden salınan androjenlerin periferik dönüşümü ile üretilir. Testosteron ise periferik dokularda dihidrotestosterona (DHT) dönüşür ve bunu intrasellüler 5- α redüktaz enzimi ile yapar. DHT androjen reseptörüne daha yüksek afinite ile bağlanır ve daha fazla androjenik etkisi mevcuttur (50).

Östrojen Sentezi

Androstenedion, teka hücrelerinde üretilir ve bazal membrandan granüloza hücrelerine geçer. Granüloza hücre membranlarında FSH reseptörleri mevcuttur. FSH uyarısı sonucu aromataz enzim aktivesi ile androstenedion E1'e dönüşür. E1 ise 17- β -hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi ile E2'ye dönüşür.

PKOS'da FSH düşük olmasına rağmen, serum östradiol konsantrasyonu, erken foliküler evredeki ovulatuvar bir kadınla aynı düzeydedir. PKOS'lu kadında serum östrojeni overdeki foliküllerden ve androjenlerin yağ dokusundaki aromatisasyonu ile oluşur (49).

Adrenal Androjen Üretimi

Adrenal bezde steroidogenez primer olarak ACTH'nin kontrolündedir ve temel androjen DHEA'dır. Bununla birlikte DHEAS'ın majör kaynağı adrenal bezlerdir (52). DHEAS konsantrasyonları nispeten yüksektir ve gün içinde ve siklus boyunca stabil kalır. Genel olarak DHEA-S seviyeleri PKOS hastalarının yarısından fazlasında orta derecede yükselir. DHEA-S'in, DHEA ve androstenedion gibi

intrinsik androjenik aktivitesi yoktur ve androjenik etkisi için testosterona dönüşmesi gerekir (53).

3.2.4. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

PKOS'daki insülin direnci; özellikle obezlerde, hastalığın temel patojenik özelliklerinden biri olarak izlenmektedir (54). İnsülin uyarımına normalden daha az oranda biyolojik cevap olması insülin rezistansı olarak tanımlanır. PKOS'daki insülin rezistansının etiyolojisi tam netlik kazanmamaktadır. İnsülin rezistansının mekanizmasında, pankreas beta hücresinde defekt, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör düzeyde defekt, reseptöre karşı antikör oluşumu veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığı etkilidir. PKOS tanısı koymak için insülin rezistansının olması gerekli olmamakla birlikte, insülin direncinin PKOS'daki önemli rolü açıktır (54). İnsülin direnci PKOS'lu hastaların %50 ile %70 arasında görülmektedir (55,56).

Hiperinsülinemi overyan androjen sentezini direkt olarak arttırmaktadır. İn vitro çalışmalarda teka hücrelerindeki androjen sentezinde, LH ve insülinin sinerjik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Teka hücrelerinde bulunan insülinin etkisiyle IGF-1 ve IGF-2 reseptörlerinin uyarılması ile androjen üretiminde artış meydana gelir (44). Hiperinsülinemi LH salınımında indirekt olarak artışa neden olur. Ön hipofizdeki gonadotrop hücreler insülinin hedef hücrelerinden biridir ve bu hücrelerin insülin ile uyarılması sonucunda LH salınımında olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin başka bir indirekt etkisi ise; teka hücrelerinde LH reseptör sayısını arttırmasıdır (57). Ayrıca insülin, seks hormon bağlayıcı globulinin (SHBG) karaciğerde üretimini inhibe ederek hiperinsülinemik olan PKOS'lu kadında SHBG seviyesi düşürmekte ve serbest androjen seviyesi arttırmaktadır (58).

Sonuçta insülinin bu direkt ve indirekt etkileri, insülin direnci ile hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda

insülin direncinin metformin ile azaltılması veya insülin sekresyonunun diazoksit ile azaltılması sonrasında serum androjen konsantrasyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (59,60).

İnsülin rezistansını ve insülin sensitivitesini değerlendirirken oral glukoz tolerans testi (OGTT) açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/açlık insülin oranı, homeostatic model assesment-insülin rezistant (HOMA-IR) indeksi gibi testler kullanılır.

OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi)

Test, glukoz oral olarak (75 gr veya 100 gr) alındıktan sonra 2-4 saat içinde aralıklı alınan plazma glukoz veya beraberinde insülin değerine bakılarak yapılır. OGTT’de; 75 gr glukoz verildiğinde 0, 60, 120’nci, 100 gr glukoz verildiğinde ise 0, 60, 120, 180’inci dakikalarda glukoz değeri kriter alınır. Ayrıca glukoz/insülin oranına bakılabilir veya 0 ve 120’ inci dakikalardaki insülin ve glukoz değerleri kullanılarak insülin sensitivite indeksi hesaplanabilir (61). Kan şeker değerleri;<140 mg/dl normal, 140-199 mg/dl arasında bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 200 mg/dl aşikar diyabet olarak değerlendirilmektedir. 2 saatlik insülin düzeyleri <80-100 μ U/ml normal, >80-100 μ U/ml insülin direnci, >300 μ U/ml şiddetli insülin direnci olarak değerlendirilir.

Açlık İnsülin

Açlık serum insülin konsantrasyonu PKOS’lu kadınlarda 20-30 μ U/ml’den büyük değerler insülin direncini göstermektedir (62). Açlık glukoz/insülin oranı PKOS’lu kadınlarda insülin duyarlılığının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Açlık Glukoz/Açlık İnsülin Oranı

Açlık glukoz/açlık insülin oranı insülin rezistansı ile ters orantılı bir testtir. Oran azaldıkça insülin rezistans derecesi artar. Yapılan birçok çalışma 4,5'in altında olan değerler, PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansı açısından yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (63).

HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance)

HOMA-IR = (açlık insülin x açlık glukoz) / sabit olarak hesaplanmaktadır. Glukoz değeri birim olarak mg/dl ise sabit 405, glukoz değeri mmol/l ise sabit 22,5 olarak kabul edilir. HOMA-IR indeksi insülin rezistansı ile doğru orantılıdır ve değer ne kadar yüksek ise insülin direnci de okadar fazla olacaktır. HOMA için 3,8'in üzerindeki değerler insülin rezistansını gösterirken bu değerlerin ortalaması tüm toplumlar için 2,4-2,7'dir (64).

2.3.5. Genetik Faktörler

PKOS'lu hastaların ailesel kümelenmesinin olması genetik araştırmanın gerekliliğini ortaya koymuştur (65). Sendromun reproduktif ve metabolik fenotiplerinin gelişmesinde genetik faktörler oldukça etkilidir. Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarının anne ve kız kardeşlerinde menstrüel disfonksiyon ve hiperandrojenizm sıklığı artmış olarak bulunmuştur (66). Bununla birlikte, PKOS hastalarının birinci derece akrabalarında insülin direnci, glukoz metabolizma bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) sağlıklı kontrollere göre artmış olarak izlenmiştir (66). PKOS'lu bayanlarda yapılan çalışmalarda genetik defektler araştırıldığında sendromun poligenik bir bozukluk olduğu gösterilmiştir (67). Genellikle kabul edilen genler insülin direnci ile ilişkili olanları ve androjen sentezinde rol oynayan enzimleri kapsamaktadır. İnsan over teka hücreleri üzerinde klinik ve invitro çalışmalarda, PKOS'lu hastalarda CYP11a geninin

disregölasyonunun olduğu bildirilmiştir. Bu gen, steroid biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olarak görev yapan kolesterol yan zincir klivaj enzimini kodlayan gendir (68). Bununla birlikte, PKOS poligenik bir bozukluk gibi gözükmeğdir ve patogeneğinde gen ürünlerinin netlik kazanması için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

2.3.6. Çevresel faktörler:

En önemli çevresel faktör obezite ve diyet alışkanlıklarıdır (69). Bununla birlikte PKOS prevalansının obeziteden bağımsız olarak farklı bölgelerde nispeten birbirine yakın olması, diyet ve diğer çevresel faktörlerin hastalık patogeneğine etkisinin az olduğunu düşündürmektedir (70).

2.4. Klinik Bulgular

PKOS’lu kadınlarda, çeşitli endokrin etkilerden kaynaklanan yakınmalar mevcuttur. Bu yakınmalar menstrüel düzensizlikler, infertilite, androjen fazlalığı veya diğer endokrin disfonksiyon bulguları olabilir. Oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm hastalığın temel klinik özelliğı olsa da, hastalık farklı klinik tablolar ile de karşımıza çıkabilir.

A. Kısa Dönem Sonuçlar

1. Ovulatuvar disfonksiyon
2. Menstrüel disfonksiyon
3. Anovulatuvar infertilite
4. Hiperandrojenizm

B. Uzun Dönem Sonuçlar

1. Glukoz intoleransı ve tip II diyabetes mellitus
2. Metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık
3. Endometrial neoplazi
4. İnfertilite
5. Obstrüktif uyku apne sendromu
6. Obezite
7. Duygu durum bozuklukları

2.4.A.1. Ovulatuar Disfonksiyon

PKOS, kronik anovulasyon ile ilişkili en sık görülen durumdur. PKOS anovulasyona neden olmaz, aslında farklı nedenler sonucunda oluşan kronik anovulasyon sonucu bu sendrom gelişmektedir (62). PKOS’da anovulasyonun kesin nedeni bilinmemektedir, yüksek androjen düzeyleri de etkili olmaktadır. Yüksek androjen düzeyleri, aromataz enzim aktivitesini inhibe ederek daha potent olan 5 α -redükte androjenlere dönüşümü arttırmaktadır. Bu artış granüloza hücrelerindeki FSH’la indüklenen LH reseptörlerini inhibe eder ve böylelikle foliküler gelişim inhibe olur. PKOS’lu hastalarda granüloza hücrelerinin, aromataz aktivitesinin FSH indüksiyonuna cevap verme kabiliyetine sahip olduğu, ancak graf foliküllerin aromataz enziminin normal olarak eksprese edildiği boyuta gelmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (71-73). Sonuç olarak, folikül gelişimi devam eder ancak tam matürasyon elde edilmeden etrafı hiperplastik teka hücreleri ile artmış, LH stimülasyonu ile lüteinize olmaya başlamış çok sayıda küçük foliküler kistlere neden olur. Atretik foliküller sonunda over stromasında genişleme ve hacminde artışa neden olur. Bununla birlikte androjen üreten hücresel kitleyi artırır ve kendiliğinden ilerleyen bir siklus olan kronik anovulasyona yatkınlık kazandırmaktadır. Ayrıca anovulasyon insülin direncinden de kaynaklanabilir ve birçok PKOS’lu anovulatuar

hasta insülin duyarlılaştırıcı ajan kullandığında ovulatuvar siklusları düzene girmektedir (74). PKOS'da görülen büyük bir antral folikül kohortu anovulasyona neden olabilir. Overyan wedge rezeksiyon ve laparoskopik overyan dirilling yapılan bazı PKOS'lu hastalarda over fonksiyonunu ve morfolojisinin düzeldiği ve çoğu hastada bu etkilerin 9 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir (75).

2.4.A.2. Menstrüel Disfonksiyon

PKOS'daki temel menstrüel disfonksiyon oligomenore veya amenore olmasına rağmen anemiye neden olacak kadar epizodik menometrorajiye kadar değişkenlik gösteren kanamalar olabilir. Karakteristik olarak PKOS'da oligomenore (1 yılda 8'den az menstrüel siklus) ve amenore (3 siklus boyunca adet görmemesi) sıklıkla menarş döneminde başlar. PKOS'lu bir kadında oligomenore ve amenore anovulasyon sonucudur. Anovulasyon durumunda progesteron üretimi ve sonrasında progesteron çekilmesini önler. PKOS'lu kadınlarda amenore yüksek androjen düzeylerine bağlı da olabilir. Özellikle androjenler östrojenin endometrium üzerindeki etkisini önleyerek atrofik endometrium yaparlar. Bu nedenle PKOS'lu kadınlarda ince-atrofik endometrium ve amenore birlikteliği daha sık görülmektedir (76). Amenorenin dışında PKOS'lu kadınlarda aşırı ve ön görülemeyen kanama olabilir. Bu kadınlarda anovulasyona bağlı progesteron yapılamaz ve kronik östrojen maruziyeti meydana gelir. Bu, endometriumda sürekli mitojenik uyarı yapar. Kalınlaşan endometriumun dengesizliğine karşı ön görülemeyen kanama paterni şeklinde karşımıza çıkar.

2.4.A.3. Anovulatuvar İnfertilite

Anovulasyonun önemli bir diğer etkisi ise infertilitedir. PKOS'lu hastaların nadiren menstrüasyon görmeleri nedeniyle, normal gebe kalma olasılıkları daha düşük olsa da çoğu hasta ovulasyon indüksiyonu tedavisi sonrası gebe kalabilmektedir (77). Ayrıca PKOS'lu kadınların gebe kalması halinde, gestasyonel

DM, preterm doğum, preeklampsia gibi bazı gebelik komplikasyonlarında artış izlenmektedir (78).

2.4.A.4. Hiperandrojenizm

PKOS'un temel özelliklerinden birisi de hiperandrojenizmdir. Hiperandrojenizm hirsutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesi (androjenik alopesi) ile karşımıza çıkar. Bunun aksine, artmış kas kütlesi, azalmış meme boyutları, ses kalınlaşması ve kliteromegali gibi virilizasyon belirtileri, PKOS için özgün değildir. PKOS'da hirsutizm klinik hiperandrojenizmin en sık bulgusudur (79).

Kadında hirsutizm, vücut ve yüz kıllarının erkek tipinde aşırı artması ve vellus tipi kılların kalın pigmente terminal kıllara dönüşmesi olarak tanımlanır. PKOS, hirsutizm olgularının %70 ila %80'ini oluşturur. Hirsutizmin %5-15 nedeni ise idiopatikdir (80). Ayrıca akne, sebore, temporal saç dökülmesi bu hastalarda görülebilen diğer deri bulgularıdır. Klinik olarak hirsutizm değerlendirilmesinde Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (mFG skoru) kullanılmaktadır.

Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi

Ferriman-Gallwey skorlama sistemi, vücuttaki kıllanma dağılımı ve kıl yapısını değerlendiren bir puanlama sistemidir. İlk olarak Dr. David Ferriman tarafından 1961'de tanımlanmıştır. Bu skorlamada dokuz androjen sensitif bölge 0(sıfır) ile 4(dört) arasında puanlanmaktadır. Bu bölgeler üst dudak, çene, göğüs (özellikle periareolar bölge), kol, üst karın, alt karın, sırt üst kısımları, bel ve uyluktur.

Ferriman-Gallwey skorlama sisteminde vücut 11 alana bölünmekte ve her bir alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında puanlanmaktadır. Bu sistemde

bakılan bölgede tüylemenin olmaması 0 puan, görülebilen terminal kıl varlığı 1 puan, kıl büyümesi minimalden biraz fazla, fakat erkekteki kadar belirgin değil ise 2 puan, tüylenmede belirgin artma var fakat erkekler kadar fazla değil ise 3 puan ve erkekler kadar kıllanma olması halinde 4 puan olarak değerlendirilir. Ferriman-Gallwey skorlama sisteminde önkol ve alt bacak üzerindeki kılların daha az duyarlı olduğu izlenmiş ve Ferriman-Gallwey skorlama sistemi modifiye edilerek bu alanların puanlaması dışlanmıştır. Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılmaktadır (81,82).

Birçok çalışmaya göre ise modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sisteminde normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında puanlanmaktadır. 8 puanın üstündeki değerler siyah ve beyaz kadınlar için anormal olarak kabul edilir. 8 ile 15 arası skorlar hafif hirsutizm, 16-25 arası skorlar orta hirsutizm ve 25 üstü puanlar ağır hirsutizm olduğu düşünülmektedir. Akdeniz, Hispanic ve Ortadoğu kadınlar için Ferriman-Gallwey puanı $\geq 9-10$ anormal olarak kabul edilir. Asyalı kadınlar için ise puan ≥ 2 anormal olarak kabul edilir (82).

B. UZUN DÖNEM ETKİLERİ

2.4.B.1. Glukoz İntoleransı ve Tip II Diyabetes Mellitus (DM)

PKOS'lu hastalar bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişimi yönünden artmış riske sahiptir. PKOS'da yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olması diyabet gelişimi için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. PKOS'da tanı almamış diyabet %7,5 sıklıkla izlenmektedir (83). PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu hastalara diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir (83). PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığını ölçmede birçok farklı ölçüm metodları olmasına rağmen glukoz intoleransı ve diyabet tanısının konulmasında rutin olarak önerilen test OGTT'dir (84). Kan şeker değerleri; <140 mg/dl normal, 140-199 mg/dl arasında bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 200 mg/dl aşık diyabet olarak değerlendirilmektedir. 2 saatlik insülin düzeyleri <80-100 μ U/ml normal, >80-100 μ U/ml insülin direnci, >300 μ U/ml şiddetli insülin direnci olarak değerlendirilir.

2.4.B.2. Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık

Metabolik sendrom insülin direnci, obezite, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Metabolik sendrom artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM riski ile ilişkili bir endokrinopatidir. PKOS'da bozulmuş glukoz toleransı, DM, insülin direnci, obezite, dislipidemi daha sık görüldüğünden metabolik sendrom sıklığının artması beklenen bir durumdur. Normal popülasyonda metabolik sendrom sıklığı yaklaşık %22 civarındadır ve prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır (85,86). PKOS'da ise metabolik sendrom sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır (87).

Tablo 2.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri* (88)

Santral obezite varlığında (etnik kökene göre tanımlanmış bel çevresi ile değerlendirilir) varlığında, aşağıdaki dört kriterden en az ikisi;

Hipertansiyon	Sistolik kan basıncı>130 mmHg, Diyastolik kan basıncı > 85mmHg veya Anti-hipertansif ilaç kullanıyor olmak.
Artmış trigliserid düzeyi	>150 mg/dl Artan trigliserit düzeyi için tedavi alıyor olmak.
Düşük HDL düzeyi	Erkeklerde <40 mg/dl, Kadında <50 mg/dl
Yüksek açlık glukozu	≥ 100 mg/dl

(*)The new International Diabetes Federation (IDF)

PKOS'lu kadınlar kardiyovasküler hastalıklar için; hiperandrojenizm, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, artmış açlık glukozu, subklinik vasküler hastalıklar gibi birçok risk faktörüne sahiptir. Bununla beraber metabolik sendrom ve Tip II DM'nin varlığı kardiyovasküler hastalıklar için daha yüksek riske sahiptir (89).

Ateroskleroz gelişimine endotelial disfonksiyonun etkisiyle ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. PKOS'da izlenen endotel hasarında; insülin direnci, yüksek serum testosteron konsantrasyonu, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, yüksek total kolesterol ve LDL etkili olabilir (90,91). PKOS'da kronik riskler; myokard infarktüsü riski artışı, diyabetes mellitus, endotelial disfonksiyon, hemostatik anomaliler, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendromla benzerdir (89). PKOS'da kardiyovasküler risk sınıflaması tabloda (Tablo 2.2) özetlenmiştir.

Tablo 2.2. PKOS’da Kardiyovasküler Risk Sınıflaması*

Risk
▪ Obezite (özellikle artmış abdominal obezite) ▪ Sigara ▪ Hipertansiyon ▪ Dislipidemi (artmış LDL kolesterol ve/veya HDL dışındaki kolesterol) ▪ Subklinik vasküler hastalıklar ▪ Bozulmuş glukoz toleransı ▪ Erken yaşta kardiyovasküler hastalık aile hikayesi (erkeklerde 55 yaş altı, kadınlarda 65 yaş altı)
Yüksek Risk
▪ Metabolik Sendrom ▪ Tip II DM ▪ Bilinen vasküler, renal ve kardiyovasküler hastalıklar ▪ Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

*The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society tarafından belirlenenen PKOS’da kardiyovasküler hastalık risk sınıflamasıdır (89).

2.4.B.3. Endometrial Neoplazi

Kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi, PKOS ve endometriyal karsinom ile ilişkilidir. PKOS'lu hastalarda sürekli östrojen stimülasyonuna bağlı endometrium kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir (92). Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri genç anovulatuvar kadınlarda da görülebilmektedir (93,94). Bu nedenle Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2000) 35 yaşın üzerinde anormal kanaması olan ve 35 yaşın altında tedaviye dirençli anovulatuvar uterin kanaması olan kadınlara, endometrial değerlendirme önermektedir (95).

2.4.B.4. İnfertilite

İnfertilite veya subfertilite, PKOS olan kadınlarda sık bir yakınmadır ve anovulatuvar siklulardan kaynaklanır. Ayrıca PKOS, anovulasyondan kaynaklanan infertilitenin en sık nedenidir ve infertil kadınların önemli bir kısmını oluşturur (96).

2.4.B.5. Obstriktif Uyku Apne Sendromu

Obstriktif Uyku Apnesi, PKOS'lu kadınlarda çok sık izlenir ve santral obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (97). Normal şartlarda erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazla görülmesinin yanı sıra PKOS'lu kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklerle aynı ve bazı çalışmalarda ise erkeklerden daha da fazla sıklıkta görülmektedir. PKOS'lu kadınlarda obstriktif uyku apne riskinin yaklaşık 30 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Obstriktif uyku apnesi olan PKOS'lu kadınlarda olmayanlara göre; DM ve KVH açısından risk artışı izlenmiştir (98).

2.4.B.6. Obezite

Obezite PKOS kadınlarının yaklaşık %50-70'inde saptanabilir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi vardır ve artmış tip II DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometrial karsinom riski ile ilişkilidir. Bununla beraber, PKOS'lu obez hastalar, zayıf hastalara kıyasla artmış kardiyometabolik risk faktörlerine sahiptir (99). Obezite, PKOS'lu hastalarda insülin direncini, hiperinsülineminin derecesini, ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyonun şiddetini, fertilite ve gebelik sonuçlarını olumsuz olarak etkiler. Obezite ve metabolik sendrom, glukoz intoleransı ve uyku apne sıklığında artışa neden olmasıyla birlikte kardiyovasküler hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür (100-102).

Ayrıca sağlıklı bir yaşam tarzının vücut ağırlığını ve karın çevresi yağ oranını azalttığı, testosteron düzeyini düşürdüğü ayrıca insülin duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir (103).

2.4.B.7. Duygudurum Bozuklukları

PKOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon, kendini beğenmeme, düşük yaşam kalitesi ve negatif vücut görüntüsü gibi çeşitli psikolojik sorunlar izlenebilir (104-106). Bu nedenle, depresyon veya anksiyete öyküsü olanlar veya yeni tespit edilenlere tedavi başlanmalı veya ilgili uzmana yönlendirilmelidir.

2.5. Laboratuvar ve Ultrasonografi Bulguları

Hastaların laboratuvar değerlendirilmesinde hiperandrojenemi (over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize) izlenir. Ayrıca, LH ve LH/FSH oranında artış izlenebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilmektedir (107)

Normal serum testosteron konsantrasyonu bayanlar için 20-80 ng/dl arasındadır. Serum testosteron konsantrasyonu PKOS'lu kadınlarda daha yüksek düzeylerde izlenmektedir (108). Dolaşımda testosteronun %80'i seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) olarak bilinen β globüline, diğer %19'luk kısmı ise zayıf olarak albümine bağlanır. Testosteronun sadece %1'i serbest haldedir. Testosteronun androjenik etkileri primer olarak serbest hormon düzeyi ile ilişkilidir. SHBG konsantrasyonunu etkileyen herhangi bir durum serbest/aktif testosteron düzeyini etkiler. Androjenler karaciğerde SHBG üretimini azaltırlar. Ayrıca insülin ve glukokortikoidler SHBG düzeyini azaltırken, östrojen ve tiroid hormonları SHBG düzeyini arttırır. Sürekli anovulatuvar olan hastalarda hem östrojen hem de androjenlerin günlük sentez miktarı artar ve bunlar LH uyarısına bağlıdır (108).

Dolaşımdaki testosteron, androstenedion, DHEA, DHEAS, 17-hidroksiprogesteron ve östron düzeyleri yükselmektedir (109). Total testosteron seviyeleri hirsutizm olan kadınlarda, androjen ve insülin tarafından SHBG'nin baskılanmasına bağlı olarak normal izlenebilir. Yine SHBG'nin baskılanmasına bağlı olarak serbest testosteron miktarı artmaktadır. PKOS'lu kadınlarda serbest testosteron seviyeleri sıklıkla iki katına çıkmış olarak izlenir. Serbest androjen (testosteron) indeksi, total testosteronun SHBG konsantrasyonuna bölünüp, 100 ile çarpılması ile elde edilir ($T/SHBG \times 100$) (110). Biyoaktif testosteron, serbest testosteronu ve albümine bağlı testosteronu yansıtmaktadır. Çünkü, testosteronun albümine bağlanması zayıftır ve albümin bağlı testosteronun hepsi olmasa da bir kısmı doku aktivitesi için hazırır.

DHEA-S'in çoğu laboratuarda kadınlardaki normal serum konsantrasyonu 100-350 µg/dl'dir. Androjenler (DHEA, DHEA-S ve androstenedion) için immünassay testleri genellikle biyolojik olarak aktif olan hormon miktarını yansıtır. Bunun nedeni bu hormonların proteinlere önemli oranda bağlanma göstermemelerindendir.

PKOS tanısı koyabilmek için kliniği aynı olabilecek diğer hastalıkları dışlamak gerekir. Hiperandrojenizme neden olan hastalıklar, menstrüel bozukluklar ve hirsutizme neden olabilecek adrenal bez ve pitüiter hastalıkları ayırıcı tanıda mutlaka hatırlamak gerekmektedir. Androjen yüksekliğine yol açabilecek androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi bazı ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda unutulmamalı; hirsutizm bulgularının hızlı gelişmesi, virilizan bulguların olması neoplastik bir durum için uyarıcı olabilmelidir. Total testosteron düzeyinin > 200 ng/dL, DHEA-S düzeyinin 7000 ng/mL üzerinde olması adrenal ve/veya over tümörü olabileceğini düşündürmelidir. Klasik olmayan geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi tanısını dışlamak için erken foliküler fazda 17(OH) Progesteron düzeyinin <3 ng/mL olması gerekmektedir. Bu değerin üzerinde gözlenen değerlerde ACTH uyarısı sonrası 17(OH) Progesteron seviyesinin >10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurmaktadır. Klinik bulguları Cushing

sendromunuduşündüren hastalarda, tarama için 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi kullanılabilir. Tiroid hastalıkları ve prolaktin ile ilgili hastalıklarda ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Ultrasonografik görüntölemde 12 veya daha fazla 2-9 mm çaplı foliköl olması ve/veya artmış over volümü(>10 cm³) olması polikistik overler şeklinde tanımlanmaktadır (31,32). Bu bulgunun tek overde izlenmesi de yeterlidir. Tek başına ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınların %20'sinde izlenebilmektedir (111).

3. TEDAVİ

3.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

PKOS'lu obez kadınlarda özellikle diyet ve egzersize yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, yaşamın her döneminde tedavinin en önemli kısmını oluşturur. %5 gibi az miktarda bile kilo kaybı bu kadınlarda normal ovulatuar sikluslar ile sonuçlanabilir (112). Bu düzelme insülin ve androjen düzeylerinin azalmasına ve buna bağlı olarak SHBG artışına bağlı olarak gerçekleşir.

Egzersizin tip II DM'li hastalarda tedavi açısından olumlu etkileri bilinmektedir. Birkaç çalışmada PKOS'lu kadınlarda egzersizin insülin etkisi ve üreme fonksiyonu üzerine olumlu etkisi özellikle değerlendirilmiştir (113). Ayrıca PKOS'lu kadınlara KVH riskini azaltmak için egzersiz önerilmiştir (114).

3.2. Oral Kontraseptifler

PKOS ile ilişkili siklus kontrolü ve androjen fazlalığı belirtileri (hirsutizm ve akne) için ortak bir tedavi olarak kombine oral kontraseptif (KOK) ilaçlar kullanılmaktadır (115). KOK'lar gonadotropin salınımını baskılayarak overyan androjen üretiminde azalmaya neden olurlar. KOK ilaçların östrojen komponenti SHBG düzeyini artırır. Progesteron komponenti ise östrojenin endometrium üzerindeki proliferatif etkisini antagonize ederek endometrial hiperplazi riskini azaltır (116). Oral kontraseptifler venöz tromboemboli riskini arttırmaktadırlar. Özellikle obez hastalarda ve 40 yaş üstü hastalarda bu risk daha belirgin olarak artar (117).

3.3. Siklik Progestinler

KOK kullanamayan hastalarda her 1 ila 3 ayda bir progesteron çekilme kanaması önerilir. Kullanılan rejim önerileri medroksiprogesteron asetat günde oral yoldan 5-10 mg, ayda 12 gün veya mikronize progesteron her akşam 200 mg ayda 12 gün verilebilir (118).

3.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Türkiye’de insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, PKOS tedavisinde Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafında onaylanmamış olsa da metabolik ve jinekolojik açıdan yararlı olduğu gösterilmiştir. Metformin, özellikle bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci olan kadınlarda en sık kullanılan insülin duyarlılaştırıcı ajandır. Metformin, hepatik glukoz üretimini azaltarak hedef dokuların insülin duyarlılığını artırır ve periferik insülin duyarlılığını düzenler ayrıca androjen düzeylerini azaltarak spontan ovulasyon oranlarını artırır (119). Yapılan birçok çalışmada PKOS’lu anovulatuvar kadınlarda sadece metformin tedavisi ile ovulasyon sağlanabileceği ve gebelik elde edileceği gösterilmiştir (119).

Tiazolidinedionlar (roziglitazon, pioglitazon), tip II DM’li hastalarda kullanılan diğer bir grup ilaçlardır. Bu ilaçlar, insülin reseptörlerine bağlanarak insülin duyarlılığını arttırlar ve bu şekilde glukoz ve insülin düzeylerini azaltırlar. Roziglitazon ve pioglitazonun, metformine benzer olarak bazı olgularda ovulasyon sağladığı gösterilmiştir (120).

3.5. GnRH Agonistleri

GnRH agonistleri, ilk başta gonadotropin salgısında artış meydana getirmesine rağmen zamanla gonadotropin düzeylerini etkin bir biçimde azaltarak androjen düzeylerini azaltırlar (121). Hirsutizm tedavisinde etkin olmalarına rağmen

yan etkileri (kemik kaybı, menopozal yan etkiler) nedeniyle uzun süreli tedavi yöntemi olarak kullanımı önerilmemektedir (122).

3.6. Androjen Reseptör Antagonistleri

Kompetitif androjen reseptör antagonisti olarak etki ederler. Antiandrojenik ilaçların hiçbirisi hiperandrojenizm tedavisinde FDA tarafından onaylanmamış ilaçlar olup endikasyon dışı olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar hirsutizm tedavisinde etkin olsa da çeşitli yan etkileri mevcuttur. Metroraji yapabilirler. Ayrıca bu ilaçları erken gebelikte kullanan kadınların erkek fetüslerinde psödohermafroditizm riski taşırlar.

Spiranolakton, oral olarak günde 2 kez 50-100 mg doz olarak kullanılır. Antiandrojen etkilerinin yanı sıra, 5 α -redüktaz enzimini inhibe ederek vellus (ince kısa, pigmente olmayan) kılların terminal (kalın, uzun, pigmente) kıllara dönüşümünü de etkiler. Siproteron asetat KOK'ların içinde bulunan bir antiandrojendir. Flutamid, prostat kanserinde kullanılan bir antiandrojendir ancak potansiyel hepatotoksitesi nedeniyle hirsutizm tedavisinde nadir olarak kullanılır.

3.7. 5 α - Redüktaz İnhibitörleri

Testosteronun potent bir androjen olan dihidrotestesterona (DHT) dönüşümü 5 α -redüktaz enziminin inhibitörü olan finasterid tarafından etkin bir biçimde azaltılabilir.

3.8. Eflornitin Hidroklorid

Eflornitin hidroklorid % 13,9 krem, kıl büyümesinde gerekli olan ve dermal papillada yer alan ornitin dekarboksilazı inhibe eder. Yüzdeki kıllara lokaluygulaması kıl büyümesini yavaşlatır ve kılları yumuşatır. Yapılan klinik çalışmalar gösteriyor ki, kremin topikal olarak günde iki kez uygulanması yüzdeki

kıllanma üzerine kadınların %60'ında birkaç hafta içerisinde fayda sağlar, ancak ilacın kesilmesini takiben kıl büyümesi geri döner ve 8 hafta içerisinde tedavi öncesi duruma dönülür (123).

3.9. Cerrahi Tedavi

Overyan wedge rezeksiyon ve laparoskopik overyan dirilling yapılan olgularda LH:FSH oranı, ortalama serum LH ve testosteron konsantrasyonları ve serbest androjen indeksinin anlamlı olarak azaldığı ve orta ve uzun vadeli takip gerekliliğini gösteren çalışmalar vardır (75). Nadiren overyan stromal hipertekozis (overyan stromaya yayılmış ayrı lüteinize teka hücre kümelerinin varlığı) bulgu ve semptomları olan ve ciddi hiperandrojenizm olan kadınlarda fertilite arzusu yoksa ooferektomi yapılabilir (124).

4. D VİTAMİNİ ve PKOS

D vitamini, kalsiyum ve fosfor minerallerinin dengesini sağlamak ve aynı zamanda kemik yapımı için gereklidir. D vitamini diyet ile bitkisel ve hayvansal kaynaklı olarak alınır veya deride endojen olarak sentezlenir. İki tür D vitamini vardır ve yapı ve oluşumları yönünden birbirine benzemektedirler. Bunlar ergokalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferoldür (D3 vitamini). Ergokalsiferol, bitkisel kaynaklı diyet ile kolekalsiferol ise hayvan kaynaklı diyet ile alınır. Endojen olan D vitamini sentezi ciltte ultraviyole ışınlarına maruz kalarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden ergokalsiferol'e dönüşür. Ergokalsiferol, karaciğer ve böbreklerde hidroksillenir ve etkin hormon şekli olan 1,25(OH)₂D vitaminine dönüşür. Kolekalsiferol; gerçekte bir vitamin olmayıp, bir hormon analogunun prekürsörü olarak kabul edilmektedir. Karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrar ve etkin şekli olan, 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-(OH)₂D vitamini)'ne dönüşür. D vitamininin oluşması için iki yol vardır. Karaciğerde kolesterol sentezi olur ve 7-dehidrokolesterol'e çevrilir. Periferik kana geçerek derinin malpighi tabakasına gelir. Güneşin 290-320 nm ultraviyole ışınlarının etkisiyle kolekalsiferole dönüşür. Kolekalsiferol yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğerde depolanır. Kolekalsiferol ve ergokalsiferol ince barsaklardan emilmektedir. Yağda eriyen vitaminlerden olduğu için, Emilimi safra ile artmaktadır. D vitamini ince barsaklardan emilerek karaciğerde metabolize ve katabolize olmaktadır. D vitaminin bir kısmı, karaciğerde bulunan hepatosit mikrozomlarında; 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D-3)'e veya 25-hidroksiergokalsiferol (25(OH)D-2)'ye çevrilir. D Vitamininin depolanmayan önemli bir kısmı 25(OH)D-3'e dönüşerek kana geçerken bir kısmı hepatositlerde glukuronize olarak safra yoluyla barsağa taşınır ve ileumdan tekrar emilir (enterohepatik dolaşım). Plazmada bulunan 25(OH)D-3 veya 25(OH)D-2, böbreğin proksimal tubuli hücrelerine gelir. Burada mitokondride hidroksilaz enzimi yardımıyla 1.25(OH)₂D3 veya 1.25(OH)₂D2'ye dönüşerek aktif D Vitamini metabolitini oluşturur. D Vitamini etkisini; barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini kolaylaştırarak ve böbreklerden fosfor geri emilimini uyarak yapmaktadır. Kemik mineral metabolizmasına doğrudan etkisi olan bir

vitamindir. Kalsitonin ve paratiroid hormonla birlikte vücut sıvıları ve dokularında kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayan önemli bir hormondur (125).

Serum 25(OH)D Düzeyi <20 ng/ml D vitamini eksikliği, 21-29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanır (3,126,127). D Vitamini eksikliğinde; halsizlik, yorgunluk, depresyon eğilimi, vücutta kramp hissi gibi belirtiler görülebilir. D vitamini eksikliği genel popülasyonda oldukça yaygındır, erişkinlerin %10-60'da D vitamin düzeyi 20 ng/ml'den düşük olarak bulunmuştur (1). Çeşitli çalışmalarda, PKOS olan kadınlarda düşük D vitamini düzeyleri bildirilmiştir (2,3). 25-hidroksi D vitamini düzeyleri 11 ve 31 ng/ml arasında izlenmiş ve çoğunluğunun değerleri <20 ng/ ml (%67-85) olarak izlenmiştir. 1.25(OH) D vitamininin insan over dokusunda steroidogenezi düzenleyici etkisi mevcuttur (128). PKOS olan hastalar ile normal ovulatuar sağlıklı kadınlarda D vitamini düzeyini karşılaştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2,3). D vitamini eksikliği vücudun tüm sistemlerini etkiler ve işlevini bozar. Kronik hastalık, kanser, kardiyovasküler sistem, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklar gibi fiziksel hastalıklar ve depresyon, kronik ağrı gibi psikolojik bozukluk riskini artırır (129). PKOS'lu kadınlarda 25-Hidroksivitamin D düzeyleri insülin direnci ile anlamlı negatif korelasyon ve insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon gösterir (3) ve D vitamin eksikliğinin PKOS'da insülin direnci ve metabolik sendrom patogenezisinde rol oynayabileceğine dair bazı çalışmalar mevcuttur (130). D vitamini etkisini hem hücresel hem de genetik yollarla gösterir. D vitamini, iskelet sistemi, paratiroid bezi ve overler de dahil olmak üzere çeşitli dokular arasında nükleer D vitamin reseptörü (VDR) aracılığıyla gen transkripsiyonunu düzenler (131). PKOS patogenezisinde insülin direnci ve testosteron düzeyleri üzerinde VDR etkileri gösterilmiştir (3). D vitamin eksikliği, serum kalsiyum ve D vitamin seviyelerini düzenleyen serum paratiroid hormon (PTH) üretimini artırır (132). PTH artışı, PKOS'da anovulatuar infertilite ve yüksek serum testosteron seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (133). D vitamin eksikliği ve kalsiyumdan fakir beslenmenin PKOS'da menstrüel disfonksiyonun büyük ölçüde sorumlusu olabileceği düşünülmektedir (26). VDR overyan östrojen üretiminde önemli bir role sahiptir. D vitamini overyan gen

ekspresyonunun direkt düzenlenmesi ile birlikte hücre içi ve hücre dışı kalsiyum homestazını devam ettirerek östrojen biyosentezini düzenler (3).

5. ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA)

PKOS'da endotel hasarının nedeni tam bilinmemektedir. PKOS olan hastalarda endotel hasarının esas nedeninin hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülmese de (11), insülin direnci olan genç ve zayıf PKOS hastalarında endotel hasarının erken göstergesi olan karotid intima kalınlığında bir fark bulunamamıştır (12).

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), arjinin amino asidinin değişime uğramasıyla oluşan bir moleküldür. ADMA, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini yarışmalı olarak inhibe etmektedir. Nitrik oksit (NO) endotel bağımlı vazodilatasyon, damar duvarındaki düz kas proliferasyonu, lümendeki hücre-hücre etkileşimleri, platelet adezyon ve agregasyon inhibisyonu ve monosit adezyon inhibisyonu gibi düzenleyici fonksiyonları olan bir moleküldür. Bununla birlikte vasküler dengenin sağlanmasında ve organ kan akımının idamesinde rol almaktadır (134). Vasküler sistem üzerindeki etkilerinden dolayı NO endojen anti-aterojenik bir moleküldür. ADMA anti-aterojenik bir molekülün sentezini selektif olarak inhibe etmekte ve böylece NO'nun metabolizma üzerine koruyucu etkilerini engelleyerek patofizyolojik etkilerini göstermektedir (135).

ADMA'nın diğer metil arjinin türevleri N monometil L-arjinin (L-NMMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA) gibi proteinlerdeki arjinin rezidülerinin posttranslasyonel modifikasyon ile metillenmesi sonucu oluşmaktadır. Buradaki metilasyon, arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi tarafından katalizlenir ve böylece proteinlerin içindeki arjininin guanido azotuna 1 veya 2 metil grubu eklenir. PRMT grubu enzimlerin 2 alt grubu vardır. PRMT reaksiyonlarıyla monometilasyon ya da dimetilasyon reaksiyonları oluşmaktadır (136). Dimetilasyon ile Tip 1 PRMT reaksiyonu sonucu ADMA oluşurken, Tip 2 PRMT reaksiyonu sonucu SDMA oluşur. Her iki tip PRMT'nin birkaç izoformu mevcuttur ve her iki izoformu da monometilasyon ile L-NMMA oluşumuna yol açabilir. Tip1 PRMT en çok bulunan

tiptir ve kardiovasküler sistemde kalp, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunmaktadır. Artan LDL ile birlikte artmış tip 1 PRMT reaksiyonu sonucunda ADMA düzey artışı ile LDL arasında pozitif korelasyon gözlemlenmiştir (137). Tip 1 PRMT aktivitesi sonucu oluşan ürünler nitrik oksit sentazı (NOS) inhibe ederken, tip 2 PRMT, SDMA oluşumunda görevlidir. SDMA'nın NOS'u inhibe etme özelliği yoktur. SDMA tamamıyla renal yolla atılırken ADMA'nın yıkımı dimetilargininin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimiyle olur ve sitrülün ve dimetilamine yıkılır (137). DDAH enziminin DDAH1 ve DDAH2 olmak üzere 2 izoformu bulunmaktadır. DDAH1 enzimi kodlayan gen 1. kromozomda, DDAH2'yi kodlayan gen ise 6. kromozomda bulunmaktadır. Bu izoformların farklı doku dağılımları mevcuttur ancak aktiviteleri birbirine benzerdir. DDAH1 ekspresyonu ile nöral NOS arasında, DDAH2 ile endotelial NOS (eNOS) arasında ilişki mevcuttur. Her iki izoform da kardiovasküler sistemde tespit edilmesine rağmen bu sistemde DDAH2 ekspresyonun çok daha fazla olduğu izlenmiştir. DDAH, ADMA seviyelerini düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir enzimdir. ADMA seviyelerinin normal bireylerde (0,5-1,2 $\mu\text{mol/L}$) veya hastalardaki (ortalama 3 $\mu\text{mol/L}$) değerlerinin biyolojik olarak aktif olamayacak kadar düşük olduğu düşünülmektedir. Hücre içi ADMA düzeyi, dolaşımdaki ADMA düzeyinden 5-10 kat daha fazladır. Hücre içi düzeyi yaklaşık 3,6 $\mu\text{mol/L}$ olan ADMA'nın endotelial NO üretimi üzerine etkisi sadece %10 iken, plazma ADMA düzeyinin 3 ile 9 kat arttığı patolojik şartlar altında NO üretimi üzerine inhibitör etkisi %30-70'lere çıkabilmektedir (138). ADMA herhangi bir hücrede oluştuğunda başka bir hücredeki NOS enzimi inhibe edebilen bir moleküldür. Yapılan bazı çalışmalarda, plazma ADMA konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda arttığı gösterilmektedir (138).

ADMA ayrıca endotel tabakasına monosit adezyonunu (14) ve makrofajlarda modifiye LDL oksidasyonunu (15) artırarak aterosklerotik bir zemin hazırlamaktadır. Klinik olarak yüksek ADMA düzeyi hipertansiyon (16) diyabetes mellitus (17) gibi birçok hastalıkta tanımlanmasının yanı sıra genel popülasyonda miyokard infarktüsü ve inme olaylarında artış ile de birliktedir (18). Ancak ADMA düzeyi için tam bir eşik değeri bilinmemektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PKOS olan hastalarda daha yüksek olan ADMA düzeylerinin endotel hasarının bir göstergesi olduğu dşnlmektedir (19) ve ADMA düzeyi ile androjenler arasında güçlü korelasyon bildirilmiştir. Fakat bazı araştırmacılar androjenlerin damar yapısının korunmasında yararlı etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (139). Literatüre baktığımızda ADMA düzeyinin net değerlendirilmesinde önemli olan ADMA'nın oluşum yolağında bulunan diğer moleküllerinde karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.



6. PARATİROİD HORMON, KALSİYUM VE PKOS

Paratiroid hormon (PTH) ekstrasellüler kalsiyumu regüle eden bir hormondur. PTH böbreklerden kalsiyum (Ca) reabsorbsiyonu ve kemikten Ca mobilizasyonunu stimüle ederken böbrekte 1α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. 1α -hidroksilaz enzim aktivitesi ile D vitamini aktif forma dönüştürülür. PTH regülasyonu serum iyonize Ca düzeyine bağlıdır. Böbrekte distal tübüllerden kalsiyum geri emilimi ile birlikte fosfat ve bikarbonat atılımını artırır. Kemikte resorbsiyona yol açar, kalsiyum ve fosfor mobilizasyonunu artırır (140). Osteoblastlarda kollajen sentezini azaltır ve böylece osteoklastlarda çözünürlüğü artırır, öncül hücrelerin osteoklast ve osteoblastlara dönüşümünü sağlar, kemiğin kalsiyum bağlama kapasitesini azaltır. Gastrointestinal sistemde, kalsitriol sentezini uyarak kalsiyum ve fosforun emilimini (barsaktan) artırır. Serum kalsiyum düzeyi azalınca PTH düzeyi artar, kalsiyum düzeyi artınca PTH düzeyi azalır. Kronik magnezyum eksikliği PTH salgılanmasını baskılar. Düşük kalsitriol seviyesi PTH sentezini engeller. D vitamini eksikliği barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini azaltır(140). PTH düzeyi artar ve kalsiyumun kemikten mobilize edilmesine yol açar, böylece serum kalsiyum seviyeleri normal kalır veya orta derecede azalır. Daha ciddi D vitamini eksikliği ile kalsiyum ve fosfor seviyeleri normal veya orta derecede azalır, 25(OH)D seviyeleri azalır ve PTH ve ALP seviyeleri yükselir. 1,25(OH)2D seviyeleri başlangıçta yükselen PTH seviyelerine tepki olarak artar, ancak substratı 25(OH)D sınırlı olduğu için daha sonra azalabilir (140).Kalsiyum homeostazı, metabolik sendromun bir parçası olan obezite ile yakın ilişkilidir (141). Artmış vücut yağı, D vitamin metabolizması ve PTH konsantrasyonundaki değişikliklerle ilişkilidir. Obez hastalarda D vitamini yapımı için güneş ışığına maruz kalan daha fazla vücut alanı olmasına rağmen, 25-OH D vitamini konsantrasyonunun daha az olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (142). Hem PKOS hem de artmış vücut ağırlığı serum PTH değerleri üzerinde anlamlı bir pozitif etki yapmaktadır (143). Yapılan çalışmalarda PTH konsantrasyonları ile yaş, VKİ, glukoz, prolaktin, SHBG ve testosteron ile anlamlı korelasyon gösterilmiştir (143). Kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikler artmış adipoz doku ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Morbid obezitede artmış PTH'a ek olarak,

kalsiyumun plazma proteinlerine bağlanma artışı da yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (144). Bununla birlikte PTH artışı da kilo artışı kolaylaştırabilmektedir. PTH artışı ile birlikte hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonu artmakta ve sonrasında yağ dokusunda trigliserid birikimi artmakta, PTH'un lipogenez ve lipoliz üzerine etkileri izlenmektedir (145). Bu mekanizmalarla diyetle alınan kalsiyum veya süt ürünlerinin diyabet ve obezite riskini azalttığı gösterilmektedir (146). Hücre içi kalsiyum konsantrasyon artışı, kan basıncı, insülin direnci, trombosit agregasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi gibi klinik durumlarda iyileşmeye yol açmaktadır (147).

Bazı çalışmalarda, PKOS'lu hiperandrojenemik kadınlarda yüksek doz D vitamini verildikten sonra PTH üretiminin baskılandığı bildirilmiştir (143). Çalışmalarda hem artan vücut ağırlığı hem de PKOS hastalarında PTH konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon olduğu izlenmiştir. Yine çalışmalarda obez olan PKOS hastalarında obez olmayan PKOS hastalarına göre PTH düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca insülin direncinin azalmış D vitamin düzeyleri ve artmış PTH düzeyleri ile ilişkili olduğu izlenmiştir (143).

7. MATERYAL VE METOD

D vitamini, D vitamini eksikliği ya da yetmezliğinde, raşitizm tedavisinde, osteomalazide, osteoporoz destek tedavisinde, kemik erimesine bağlı kırık oluşma riski bulunan durumlarda, tedaviyi desteklemek için ve hiperparatiroidizm gibi birçok durumda kullanılan bir ilaçtır. Bu araştırmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı tarafından yürütülen 28617 sayılı “Klinik Araştırmalar Yönetmelik”e göre açık etiketli faz 4 çalışma protokolüne uygun olarak mevcut endikasyonu için kullanımı araştırıldı. Çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 19-40 yaş arası 75 normal kilolu (VKİ 19-24.99 kg/m²) PKOS tanısı konulmuş ve D vitamin eksikliği/yetersizliği saptanan hastalar dahil edilmiştir. PKOS tanısı konulan ve D vitamini eksikliği veya yetmezliği olan hastalara 2011 yılı Endokrin Derneği Klinik Pratik Klavuzunun önerdiği şemaya uygun olarak D vitamini suplemantasyonu yapılmıştır (85). Tüm PKOS düşünülen hastalarda rutin olarak yapıldığı gibi detaylı olarak anamnezi alındıktan sonra fizik muayeneleri yapılarak klinik hiperandrojenizm Modifiye Ferriman Gallwey skoru ile değerlendirildi. Tüm hastalara pelvik ultrasonografi yapılarak uterus ve bilateral overler değerlendirildi.

2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterlerine göre 3 kriterden 2’sini taşıyan hastalara PKOS tanısı konuldu ve çalışmaya dahil edildi (31,32). Rotterdam PKOS tanı kriterleri aşağıda tanımlanmıştır.

Birinci kriter; ovulatuvar disfonksiyon (35 günden uzun aralıklarla adet gören veya 1 yılda 8 den az adet gören hastalar),

İkinci kriter; hirsütizm, akne gibi klinik hiperandrojenizm bulguları olan hastalar veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgusu olan hastalar.

Modifiye Ferriman Gallwey skorunun 8 ve üzerinde olması hirsütizm olarak tanımlandı (81,82).

Üçüncü kriter; ultrasonografide polikistik over görünümü (over volümünün $>10 \text{ cm}^3$ veya 2-9 mm arasında 12 den fazla folikül olması) ve diğer androjen yüksekliğine sebep olan nedenlerin ekarte edilmesi olarak tanımlanmıştır.

Tüm hastalardan adet 2. ile 5. günü arasında 10-12 saatlik açlık sonrası FSH, LH, E2, prolaktin, TSH, 17-OH progesteron, total testosteron, SHBG, lipid profili, açlık glukoz ve açlık insülin düzeyi tespiti için kan alındı. Sabah 08:00 ve 09:00 saatleri arasında alınan venöz kan örneklerinden artan serumlar, ADMA, Larginin, kalsiyum, paratiroid hormon, fosfat ve 25(OH)D vitamin düzeyi tayini için 2 saat içerisinde santrifüj edilerek -40°C saklandı.

VKİ (vücut kitle indeksi) kilonun (kg) boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı. VKİ'yi 19-24,9 kg/m^2 olan normal kilolu hastalar çalışmaya dahil edildi.

D vitamin eksikliği izlenen hastalara D_3 vitamini 300.000 IU (DEVİT-1 ampul, FİRMA: DEVA) tanı sonrasında intramuskuler olarak verilerek, sonrasında 1000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D_3 'e eşdeğer 9,68 mg kolekalsiferol içeren (CALCİMAX- D_3 , FİRMA: BASEL) kalsiyum günde 1 kez idame tedavi oral olarak verildi. Hastalar tedaviye 3 ay devam ettiler ve tedavinin 30. günü ve tedavinin 3. ayında hastalar tekrar değerlendirildi. Kontrol muayenelerinde hastaların hormon profili, açlık glukoz, açlık insülin, lipid profili, ADMA, kalsiyum, paratiroid hormon, fosfat, L-arjinin ve 25(OH)D vitamin düzeyi tayini için alınan venöz kan örnekleri 2 saat içerisinde santrifüj edilerek -40°C de saklandı. Tüm hastaların menstrüel siklusu sorgulandı ve mFG skoru hastaların 6. ayında tekrar değerlendirildi.

Her kontrolde hastaların insülin rezistans indeksi, HOMA-IR [açlık insülini ($\mu\text{U/ml}$) x açlık glikozu (mg/dl)] / 405) (64) ve Serbest androjen indeksi, $\text{SAI}=\text{T}(\text{nmol/l})/\text{SHBG} \times 100$ formülleri kullanılarak hesaplandı (110).

19 yaş altı ve 40 yaş üzerinde olan, sigara içen hastalar, over fonksiyonu ve lipid düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar, kalsiyum ve D vitamin

metabolizma bozukluğu olan hastalar, kronik herhangi bir hastalığı mevcut olan hastalar ve benzer klinik görünüme neden olan konjenital adrenal hiperplazisi, cushing sendromu, androjen salgılayan tümörü olan hastalar ve çalışmaya başlamadan önceki 3 aylık periyod içerisinde hormonal ilaç tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Serum testosteron, SHBG ticari kitlerle Advia Centaur (Siemens) cihazında ölçülürken serbest testosteron DRG marka (USA) ELISA kiti kullanılarak ölçüldü. Düzenli kimya laboratuvarı araştırmaları açlık kan şekeri, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) dahil olmak üzere ticari olarak bulunan Abbott Diagnostics kitleri tarafından Mimar c16000 kimya oto analizatöründe (Abbott Diagnostics, USA). LH, FSH, östradiol (E2), tiroid uyarıcı hormonu (TSH), açlık insülini, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-SO₄), total testosteron (T) ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) rutin hormonal analizi kemilüminesans yöntemleriyle yapıldı. ADVIA Centaur1 XP İmmunoassay sistemi (Siemens Diagnostics, Almanya) kullanılarak 17-OH-Progesteron, Diametra ELISA kitleri (Viaapozaula, İtalya) ile ölçülmüştür. Kalsiyum ve fosfor rutin biyokimya otoanalizatöründe (Beckmann, ABD, AU5800) spektrofotometrik yöntem ile bakıldı (Beckman Counter inorganik fosfor, kalsiyum arsenaza kitleri). PTH rutin biyokimya laboratuvarında bulunan ROCHE Elecsys kiti kullanılarak Cobas 3601 (ROCHE, Mannheim ALMANYA) cihazında elektrokemi luminesans yöntemle analiz edildi.

25(OH)D analizleri, sıvı kromatografi kütle spektrometresi (LC-MS / MS) ile yapıldı. Sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi ile 25-OH D ölçümünde 240ng / mL için doğruluk % 100, 7.5ng / mL için % 94, gün içi tahlil hassasiyeti % 5 ve gün içi tahlil hassasiyeti % 6.7 idi ve madde konsantrasyonu ng / mL % 94-98 civarındaydı.

ADMA ve Arjinin 10 mL venöz kan örneği tüplerine (BD vacutainer, USA) konuldu ve takip eden 3 gün içerisinde analizler gerçekleştirildi. Soğutmalı

santrifüjde (4°C) 3500 devirde 10 dakika santrifüj sonrası serum örnekleri ayrılıp analize dek -80 °C’de saklandı. Serum ADMA, arjinin düzeyleri Shimadzu LC-20AD (Japonya) yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile eşlenmiş Applied Biosystems MDS SCIEX(USA) API 3200 marka kütle spektrometre (LC-MS/MS) cihazında elektrosprey iyonizasyon (ESI) tekniği kullanılarak pozitif mod ile ölçüldü. Kromatografik analiz Phenomenex Luna C18 marka kolon ile modifiye edilmiş bir metot ile gerçekleştirildi. Kısaca 100 µL metanol içerisinde çözölmüş iç standart (d7-ADMA), 200 µL serum örneğinin üzerine eklendikten sonra 13000 rpm’de 10 dakika santrifüj ile çöken proteinler uzaklaştırıldı. Süpernatant temiz bir tüpe toplanıp 60 °C’de azot gazı altında uçuruldu. Türevleştirme işlemi için taze hazırlanmış 200 µL %5 (v v-1) lik bütanol/asetil klorid solüsyonu eklenip 60 °C’de 20 dakika sıcakta bekletildi. Tekrar 60 °C’de solvent uçuruldu. Çözdürme işlemi %0.1 (v v-1) formik asit içeren 100 µL su-metanol (90:10, v v-1) ile sağlandı. Analitik kolona 40 µL enjeksiyon yapıldı. Bu metodun gün içi ve günler arası değişkenlik (CV) değerleri sırasıyla % 8.6 ve % 10.1 idi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0(IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ya da medyan (25. - 75.) yüzdellikler şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi.

İzlem zamanları arasında klinik ölçümlere ilişkin ortalamalar yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Wilks'in Lambda testi kullanılarak tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile araştırıldı. Wilks'in Lambda test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda farka neden olan izlem zamanlarını tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Normalden uzak dağılıma sahip değişkenler içerisinde izlem zamanlarına göre klinik ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı ise Friedman testiyle incelendi. Friedman test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda ise Wilcoxon İşaret testi kullanılarak farka neden olan izlem zamanları tespit edildi.

Akne ve mentürasyon düzensizliği görülme sıklıkları açısından takip zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Cochran'ın Q testiyle değerlendirildi. Cochran'ın Q test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda ise farka neden olan izlem zamanlarını tespit etmek amacıyla McNemar testi kullanıldı.

Gruplar arasında normalden uzak dağılıma sahip olan sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda, Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

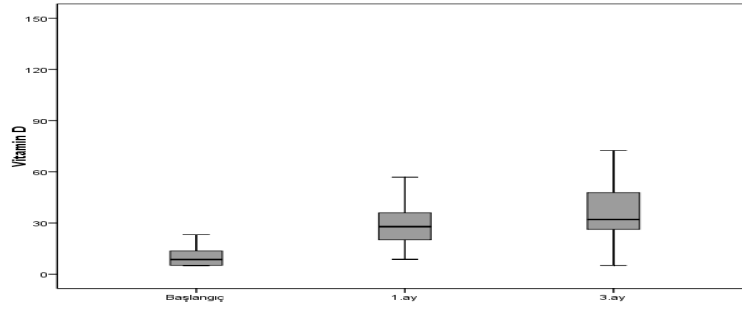
8. BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 19 ile 34 arasında değişen 75 olgunun verileri değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı 21.7 ± 3.5 idi. Başvuru esnasındaki ortalama VKİ 22.1 ± 2.16 (kg/m^2) olarak saptandı. Başvuru anında tüm olgularda menstürasyon düzensizliği mevcuttu. 31 olguda (%41.3) akne bulunmaktaydı. 7 olguda (%9.3) 6 aylık amenore gözlenmekteydi. Tablo 8.1’ de olguların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 8.1. PKOS hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	n=75
Yaş (yıl)	21.7±3.5
Yaş aralığı (yıl)	19-34
VKİ (kg/m^2)	22.1±2,16
Başvuruda mentürasyon düzeni	0 (0.0%)
Başvuruda AKNE	31 (41.3%)
6 aylık Amenore	7 (9.3%)

Şekil 8.1’ de D vitamini değişimleri ve Tablo 8.2’ de izlem zamanlarına göre olguların Vitamin D düzeyleri ve değişimleri gösterilmiştir. Olguların başlangıçta D vitamin düzeyi ortalama $8,6(5,2-13,9)$ idi. Ortalama D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0.001$). Başlangıca göre 1. ve 3.ayda D vitamini daha yüksek saptandı ($p<0.001$ ve $p<0.001$).



Şekil 8.1. D vitamin değişimleri

Tablo 8.2. İzlem zamanlarına göre olguların Vitamin D düzeyleri

D Vitamini	
Başlangıç	8.6 (5.2-13.9) ^{a,b}
1.ay	27.9 (20.0-36.4) ^{a,c}
3.ay	32.1 (25.8-47.9) ^{b,c}
p-değeri †	<0.001
D Vitamini değişimi	
1.ay – Başlangıç	15.2 (10.2-30.4)
3.ay – Başlangıç	21.7 (15.0-38.4)
3.ay - 1.ay	4.8 (-5.7 - 22.1)

Tablo 8.3’ de PKOS’lu hastaların hormonal ve biyokimyasal değerleri gösterilmiştir.

Tablo 8.3. Başlangıçta PKOS’lu hastaların hormonal ve biyokimyasal değerleri

	Başlangıç
FSH(mIU/ml)	5.7±1.41
LH(mIU/ml)	10.9 (7.7-15.6)
E2(pg/ml)	37.7±13.98
TSH(μIU/ml)	2.0 (1.3-2.5)
PRL(ng/ml)	17.2 (12.0-23.2)
DHEAS(ng/dL)	336.7±121.11
SHBG(nmol/L)	44.9±18.80
Total testosteron(ug/L)	0.6 (0.4-0.9)
SAİ	5.1 (2.8-9.5)
17OH P(ng /ml)	1.2 (0.7-1.9)
İnsülin (mu/L)	12.8 (6.4-18.7)
AKŞ (mg/dl)	88.0 (80.0-91.0)
HOMA-IR	2.6 (1.2-4.3)
LDL (mg/dl)	115.0 (98.0-139.0)
HDL (mg/dl)	56.0 (48.0-62.0)
Total Kolesterol (mg/dl)	199.0 (174.0-220.0)
Trigliserid (mg/dl)	97.0 (70.0-128.0)
Ca(mg/dl)	9.6±0.50
P(mg/dl)	4.2 (4.0-4.5)
PTH(ng/L)	31.7 (23.0-45.2)

FSH: Follikül Stimulan Hormon, LH: Luteinizan Hormon, E2: Estradiol, TSH: Tiroid Stimulan Hormon, PTH: Paratiroid hormon, PRL: Prolaktin, DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion Sülfat, SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin, SAİ: Serbest androjen indeksi, 17OH P: 17 Hidroksi Progesteron, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance, LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Protein), HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Protein), Ca: kalsiyum, P: fosfor

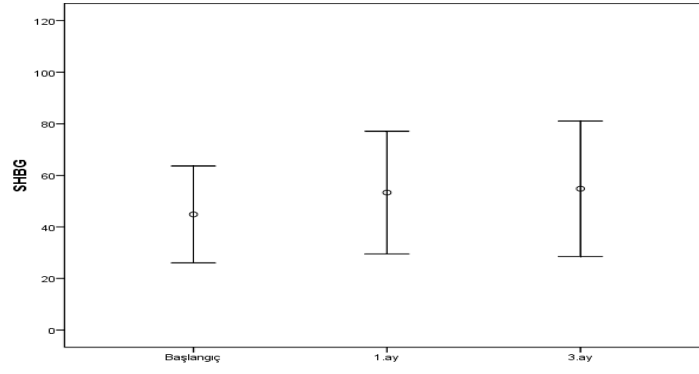
Tablo 8.4’ de başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS’lu hastaların hormonal düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 8.4. İzlem zamanlarına göre PKOS hastalarının hormon düzeyleri

	Başlangıç	1.ay	3.ay	p-değeri
FSH(mIU/ml)	5.7±1.41	5.5±1.36	5.9±1.78	0.333†
LH(mIU/ml)	10.9 (7.7-15.6)	11.6 (7.4-19.6)	12.3 (6.4-20.1)	0.356‡
E2(pg/ml)	37.7±13.98	35.5±13.74	37.7±15.60	0.411†
TSH(μIU/ml)	2.0 (1.3-2.5)	1.7 (1.3-2.3)	1.9 (1.2-2.3)	0.612‡
PRL(ng/ml)	17.2 (12.0-23.2)	18.0 (14.3-23.1)	17.4 (13.6-24.3)	0.957‡
DHEAS(ng/dL)	336.7±121.11	326.2±118.65	328.3±128.64	0.578†
SHBG(nmol/L)	44.9±18.80 ^{a,b}	53.3±23.78 ^a	54.8±26.24 ^b	<0.001†
Total testosteron(ug/L)	0.6 (0.4-0.9) ^{a,b}	0.5 (0.4-0.7) ^a	0.4 (0.3-0.7) ^b	0.042‡
SAİ	5.1 (2.8-9.5) ^{a,b}	3.6 (2.3-6.2) ^a	3.3 (2.0-6.0) ^b	<0.001‡
17OH P(ng/ml)	1.2 (0.7-1.9)	1.2 (0.7-1.9)	1.4 (0.6-1.9)	0.139‡

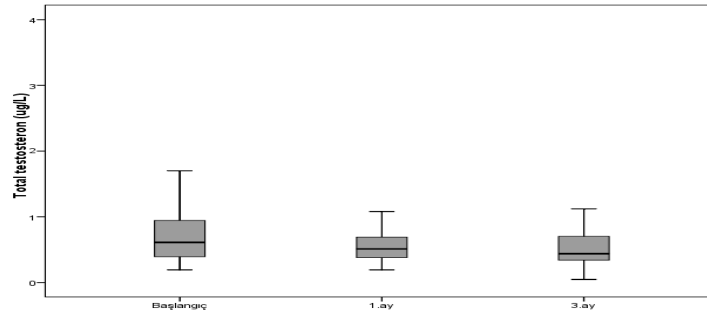
† Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, ‡ Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelikler biçiminde ifade edildi, Friedman testi, a: Başlangıç ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01), b: Başlangıç ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01).

Başlangıç, 1.ay ve 3.ay arasında FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, DHEAS, 17-OH progesteron ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0.333,p=0.356, p=0.411, p=0.612, p=0.957, p=0.578, p=0.139). SHBG düzeyleri başlangıca göre 1. ay (p<0.001) ve 3. ayda (p<0.001) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme izlendi. SHBG düzeylerinin değişimi şekil 8.2'de gösterilmiştir.

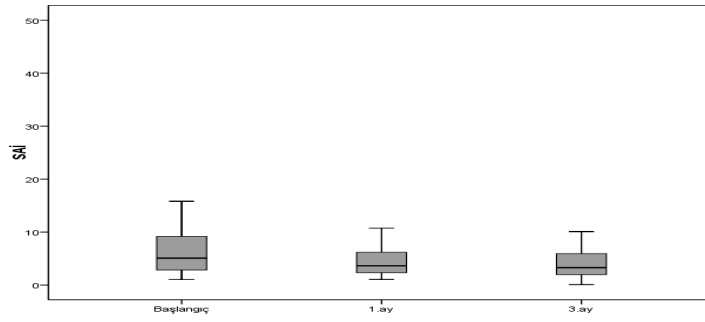


Şekil 8.2. SHBG düzeylerinin değişimi

Ortalama total testosteron ve SAI düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlendi ($p=0.042$). Başlangıca göre 1.ay ve 3.ay total testosteron ($p=0.005$ ve $p<0.001$) ve SAI ($p<0.001$ ve $p<0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. Total testosteron ve SAI düzeylerinin değişimleri Şekil 8.3 ve Şekil 8.4'te gösterilmiştir.



Şekil 8.3. Total testosteron düzeylerinin değişimleri



Şekil 8.4. SAI düzeylerinin değişimleri

Tablo 8.5’ de başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS’lu hastaların biyokimyasal düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 8.5. Başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS’lu hastaların biyokimyasal düzeyleri

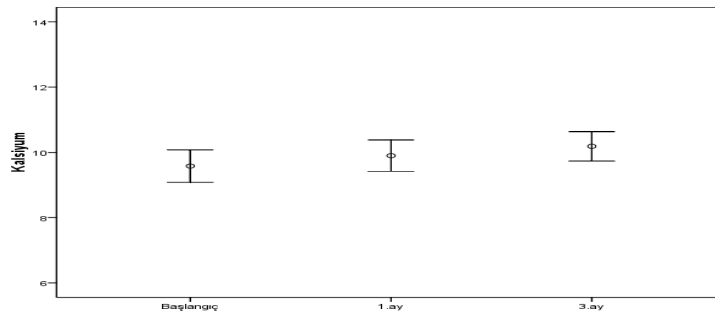
	Başlangıç	1.ay	3.ay	p- değeri
İnsülin (mu/L)	12.8 (6.4-18.7)	11.8 (7.7-16.8)	11.3 (6.2-17.4)	0.335†
AKŞ(mg/dl)	88.0 (80.0-91.0)	84.0 (77.0-89.0)	83.0 (76.0-92.0)	0.060†
HOMA-IR	2.6 (1.2-4.3)	2.3 (1.5-3.5)	2.1 (1.2-3.8)	0.139†
LDL(mg/dl)	115.0 (98.0-139.0) ^{a,b}	105.0 (88.0-126.0) ^a	106.0 (89.0-127.0) ^b	<0.001†
HDL(mg/dl)	56.0 (48.0-62.0)	52.0 (44.0-64.0)	55.0 (48.0-63.0)	0.083†
Total	199.0 (174.0-220.0) ^a	179.0 (160.0-204.0) ^a	189.0 (161.0-214.0)	0.011†
Kolesterol(mg/dl)	97.0 (70.0-128.0)	96.0 (72.0-117.0)	94.0 (67.0-127.0)	0.158†
Trigliserid(mg/dl)	9.6±0.50 ^{a,c}	9.9±0.48 ^{a,d}	10.2±0.45 ^{c,d}	<0.001‡
Ca(mg/dl)	4.2 (4.0-4.5) ^{a,b}	3.9 (3.5-4.3) ^a	4.1 (3.7-4.3) ^b	0.004†
P(mg/dl)	31.7 (23.0-45.2) ^{a,b}	20.8 (15.7-30.3) ^a	21.0 (15.1-30.7) ^b	<0.001†

† Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelikler biçiminde ifade edildi, Friedman testi, ‡ Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, a: Başlangıç ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), b: Başlangıç ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.0167), c: Başlangıç ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), d: 1.ay ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01).

Tedavi sonrası 1. ay ve 3. ayda ortalama insülin, AKŞ ve HOMA-IR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi ($p=0.335$, $p=0.060$, $p=0.139$).

Ortalama LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim meydana geldi ($p<0.001$), başlangıca göre 1.ay ve 3.ay’ da LDL düzeyleri daha düşük olarak izlendi ($p<0.001$ ve $p=0.010$). İzlem zamanlarına göre medyan total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi ($p=0.011$). Başlangıca göre 1.ay total kolesterol düzeyleri daha düşük bulundu ($p<0.001$). Başlangıç, 1.ay ve 3.ay arasında medyan HDL ($p=0.083$) ve trigliserid ($p=0.158$) düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

Ortalama kalsiyum ($p<0.001$), fosfor ($p=0.004$) ve PTH ($p<0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi. Başlangıca göre 1.ay ve 3.ayda kalsiyum ortalamaları daha yüksek saptandı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). 1.aya göre 3.ay kalsiyum ortalaması da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Kalsiyum düzey değişimleri Şekil 8.5’ te gösterilmiştir. Başlangıca göre 1.ay ve 3.ay fosfor ($p<0.001$ ve $p=0.015$) ve PTH düzeylerinde ($p<0.001$ ve $p<0.001$) düşüş izlendi.



Şekil 8.5. Kalsiyum düzey değişimleri

Ortalama ADMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma şeklinde değişim izlendi ($p<0.001$). Ortalama arjinin düzeylerinde izlem zamanlarına göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p=0.527$). ADMA ve arjinin düzeylerindeki değişim tablo 8.6’da gösterilmiştir.

Tablo 8.6. Başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS’lu hastaların ADMA ve Larjinin düzeyleri

	Başlangıç	1.ay	3.ay	p- değeri
ADMA	0.17 (0.13-0.21) ^a	0.13 (0.09-0.18) ^a	0.15 (0.10-0.19)	0.005†
LARJININ	141.6 (85.2- 188.0)	118.0 (76.5- 194.0)	135.0 (89.5- 195.0)	0.527†

† Veriler; medyan (25.-75.) yüzdellikler biçiminde ifade edildi, Friedman testi, ‡ Veriler; ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi, Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, a: Başlangıç ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$).

Tablo 8.7’de izlem zamanlarına göre PKOS’lu hastaların klinik değerleri gösterilmiştir. Başlangıç, 1.ay ve 3.ay arasında VKİ ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.196$). 1.ay ile 3.ay arasında USG’de PKO görünüm oranlarında değişim saptanmadı. 1.aya göre 3.ayda medyan mFG skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptandı ($p=0.010$). Başlangıç, 1.ay ve 3.ay arasında akne görülme oranlarında değişim saptanmadı. Düzenli menstürasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi ($p<0.001$). Başlangıca göre 1.ay ve 3.ay menstrüel düzen daha yüksek oranda izlendi ($p<0.001$ ve $p<0.001$).

Tablo 8.7. Başlangıç, 1. ve 3. ayda PKOS'lu hastaların klinik ölçümleri

	Başlangıç	1.ay	3.ay	6.ay	p- değeri
BMI	22,1±2,1	22.4±2,75	22.2±2,66		0.196†
USG'de PCO	75 (100.0%)	75 (100.0%)	74 (98.7%)		-
Hirsutizm	8 (6-10)	-		7 (6-10)	0.010‡
Akne	31 (41.3%)	31 (41.3%)	31 (41.3%)		-
Menstrüel düzen	0 (0.0%) ^{a,b}	24 (32.0%) ^{a,c}	39 (52.0%) ^{b,c}		<0.001¶

† Veriler; ortalama ± standart sapma biçiminde gösterildi, Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, Wilks'in Lambda testi, ‡ Veriler; medyan (25.-75.) yüzdelikler biçiminde ifade edildi, Wilcoxon İşaret testi, ¶ Cochran'ın Q testi, a: Başlangıç ile 1.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), b: Başlangıç ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), c: 1.ay ile 3.ay arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001).

Tablo 8.8'de D vitamini düzeyleri ve klinik ölçümler arasında korelasyon sonuçları gösterilmiştir. Başlangıca göre 1.ayda (p>0.0167), başlangıca göre 3.ayda (p>0.0167), 1.aya göre 3.ayda (p>0.0167) D vitamini düzeylerinde meydana gelen artış ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar ölçümlerinde meydana gelen değişimler arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 8.8. Başlangıca göre 1.ayda, başlangıca göre 3.ayda ve 1.aya göre 3.ayda D vitamini düzeylerinde meydana gelen değişim ile diğer klinik ölçümlerde meydana gelen değişim arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	1.ay-Başlangıç		3.ay-Başlangıç		3.ay-1.ay	
	<i>r</i>	<i>p</i> †	<i>r</i>	<i>p</i> †	<i>R</i>	<i>p</i> †
Yaş	0.115	0.328	-0.106	0.368	-0.069	0.559
FSH(mIU/ml)	0.130	0.268	0.192	0.099	0.287	0.013
LH(mIU/ml)	-0.054	0.643	0.102	0.382	0.197	0.090
E2(pg/ml)	0.042	0.722	-0.077	0.511	0.188	0.105
TSH(μIU/ml)	0.006	0.958	-0.038	0.744	0.018	0.880
PRL(ng/ml)	-0.016	0.892	-0.169	0.146	-0.259	0.025
DHEAS(ng/dL)	0.177	0.129	0.228	0.049	0.270	0.019
SHBG(nmol/L)	0.060	0.606	0.005	0.969	-0.028	0.812
Total	0.004	0.975	-0.157	0.187	0.174	0.143
testosteron(ug/L)						
SAİ	-0.014	0.910	-0.127	0.289	0.176	0.140
17OH P(ng/ml)	0.142	0.225	0.008	0.945	-0.024	0.836
İnsülin (mu/L)	0.053	0.653	0.317	0.006	0.268	0.020
AKŞ(mg/dl)	0.054	0.644	0.127	0.278	0.052	0.657
HOMA-IR	0.026	0.826	0.339	0.003	0.298	0.009
LDL(mg/dl)	0.045	0.704	-0.038	0.746	-0.001	0.992
HDL(mg/dl)	0.067	0.566	-0.042	0.720	0.055	0.637
Total	0.153	0.189	0.009	0.942	0.008	0.947
Kolesterol(mg/dl)						
Trigliserid(mg/dl)	0.074	0.526	0.134	0.250	0.054	0.648
Ca(mg/dl)	-0.014	0.907	0.139	0.235	0.070	0.551
P(mg/dl)	-0.007	0.951	-0.074	0.526	0.059	0.613
PTH(ng/L)	0.016	0.890	0.056	0.635	0.042	0.719
ADMA	0.048	0.683	-0.069	0.558	0.006	0.957
LARJININ	-0.008	0.944	0.054	0.648	-0.155	0.184
VKİ	0.057	0.629	0.042	0.718	-0.103	0.381
mFG scoru	-	-	-	-	-0.043	0.711

r: Korelasyon katsayısı, † Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre *p*<0.0167 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

9. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki bayanlarda sık görülen hiperandrojenizm, anovulasyon ve hiperinsülinemi ile karakterize endokrin bir hastalıktır (1). D vitamini yağda çözünen bir steroiddir ve kalsiyum ve fosforun intestinal absorpsiyonunu düzenlemektedir. Birçok çalışmada PKOS'lu kadınlarda D vitamin düzeyinin düşük olduğu rapor edilmiştir (4,5). D vitaminin optimal düzeyi ile ilgili bir görüş birliği olmamasına rağmen yeterli D vitamin düzeyini belirlemek için 30 ng/ml veya daha yüksek değerler düşünülebilir (23). Birçok çalışma; insülin direnci, infertilite ve hirsutizm gibi PKOS belirtileri ve D vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (4,5). D vitamininin PKOS gelişiminde; fertilite regülasyonu ve insülin metabolizmasının hormonal etkileri ve gen transkripsiyonunu etkilediği düşünülmektedir (6).PKOS hastalarında D vitamini suplemantasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2,3,22-24). Bizim çalışmamızda normal kilolu olan PKOS'lu kadınlarda D vitamini suplemantasyonunun metabolik, klinik, hormonal parametreler üzerine etkisinin değerlendirmesi amaçlandı. D vitamin yetersizliği veya eksikliği olan PKOS' lu hastalar çalışmaya dahil edildi ve ortalama D vitamin düzeyleri 8,6 (5,2-13,9) ng/ml idi. Çalışmada 300.000 IU D vitamini ve 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D3'e eşdeğer 9,68 mg kolekalsiferol hastalara 3 ay suplemante edildi. Çalışmamızda, 3 aylık D vitamini ve kalsiyum verilmesi sonrasında 25(OH)D ve kalsiyum düzeylerinde önemli ölçüde artış olduğu tespit edildi.

Yapılan çalışmaların çoğuna düşük 25(OH)D düzeyleri olan metabolik bozukluklara sahip PKOS'lu ve VKİ yüksek olan obez kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir (2,22-23). Obez ve D vitamin eksikliği olan bireylerin hareketsiz yaşam şekilleri, güneş ışığına daha az maruz kalması, D vitamininin yağ dokusunda çözünür olması, yağ dokusunda depolanması ve biyoaktivitesinin azalması bu hastalarda D vitamin eksikliğini açıklamaktadır. Çalışmamıza VKİ 20-24,9 kg/m² olan normal kilolu ve D vitamin eksikliği olan hastalar dahil edildi. Çalışmamızda VKİ düzeylerinde değişim izlenmedi.

D vitamininin optimal düzeyi ile ilgili bir görüş birliği olmamasına rağmen yeterli D vitamin düzeyini belirlemek için 30 ng/ml veya daha yüksek değerler düşünülebilir (23). Eşik değerin 30 ng/ml olması PTH supresyonu ve optimal kalsiyum absorpsiyonu için yeterlidir (140). Yüksek D vitamin konsantrasyonu, negatif feedback etki ile serum PTH düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Asemi ve ark. (148) yaptıkları çalışmada 6 ay süreyle 4000 IU/gün dozunda D vitamini verildikten sonra PKOS hastalarında PTH düzeyinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde Raja-Khan ve ark. 28 PKOS hastasına D vitamini (1200 IU/gün) 12 hafta suplemante etmişler ve plasebo ile karşılaştırmışlar ve D vitamin takviyesinden sonra PTH düzeylerinde düşme izlemişlerdir (149). Çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin, glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek PTH'da yükselmelere neden olduğu gösterilmiştir (150). Bizim çalışmamızda, PTH düzeylerinde anlamlı bir azalma izledik ($p<0.001$) ve PTH seviyesindeki bu azalma Panidis ve ark.yaptığı çalışmadaolan D vitamin ile PTH arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir (133).

Kalsiyum oosit olgunlaşmasında önemli bir rol oynamaktadır ve foliküler gelişimin progresyonunda önemlidir (28). Hastalarda kalsiyum düzeyi normal olmasına rağmen, serum kalsiyum düzeyinin ölçülmesi intrasellüler kalsiyumun değerlendirilmesi için iyi bir marker değildir. Bu nedenle ekstrasellüler kalsiyum düzeyi normal olsa bile intrasellüler kalsiyum düzeyinin düşük olması anormal oosit matürasyonuna neden olabilir (28). D vitamini eksikliği menstrüel düzensizliğe neden olmaktadır (151,152). Rashidi ve ark. (28), Firouzaabadi ve ark. (153) yaptıkları çalışmalarda menstrüel bozukluk ve folikül matürasyonunda D vitamini, kalsiyum ve metformin kombine tedavisinin fayda sağladığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmaları destekler nitelikte Tehrani ve ark. yaptıkları çalışmada, D vitamini, kalsiyum ve metforminin kombine tedavi olarak verilmesinin tek başına metformine göre menstrüel siklus düzeni üzerine daha etkili olduğu ve tek başına kalsiyum takviyesinin PKOS ile ilişkili klinik ve biyokimyasal değişkenler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (154). Thys-Jacobs ve ark. (26) ve Galusha'nın(155) yaptığı çalışmalarda da D vitamininin menstrüel siklus regülasyonuna önemli derecede katkı sağlaması bu çalışmaları desteklemektedir. PKOS'lu hastalarda folikül olgunlaşması ve ovülasyon patogenezinde kalsiyum ve D

vitamininin rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (156-158). D vitamin ve kalsiyumun etkinliğinin insülin direncinin etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Buna göre, granüloza hücrelerinde testosteronun östrojen haline dönüştürülmesinde önemli bir role sahip oldukları ve bunun sonucunda PKOS'lu hastalarda androjen ve östrojen seviyesinde uygun bir denge oluşturduğu bildirilmiştir (159,160). Bizim çalışmamızda da, bu çalışmaları destekler nitelikte D vitamin ve kalsiyum tedavisinden sonra insülin direncinden bağımsız olarak menstrüel bozuklukta anlamlı olarak düzelme sağlandı ($p<0.001$).

D vitamini periferik dokulardaki insülin reseptörlerinin ekspresyonunu arttırarak insülin duyarlılığını arttırabilmektedir (161). Yetersiz D vitamini hücre içi ve hücre dışı kalsiyum dengesini bozarak insülin sekresyonunu etkilemektedir (162). Periferik dokulardaki hücre içi kalsiyum düzeyindeki değişimler periferik insülin direnci ile suçlanabilir (163). Ayrıca, D vitamini renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi yoluyla insülin direncini etkileyebilir (164). Birçok çalışmada 25(OH)D düzeyleri ile insülin rezistansı gibi PKOS bileşenleri arasındaki ilişki bildirilmiştir ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Li ve ark. (2) ve Selimoğlu ve ark. (25) yaptığı çalışmalarda D vitamini takviyesi sonrasında insülin düzeyleri, HOMA-IR düzeyleri üzerinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir. Ancak Xue ve ark. (2016)'nın yaptığı meta-analizde, D vitamin suplementasyon sonrasında PKOS hastalarında HOMA-IR, LDL, DHEAS, testosteron seviyelerinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir (154). Yine Ardabili ve ark. (165), pal ve ark. (24), Raja-Khan ve ark. (148) yaptıkları çalışmalar da D vitamin verilmesi sonrasında insülin ve HOMA-IR düzeylerinde anlamlı bir değişim gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda D vitamin düzeylerinin yükselmesiyle insülin, HOMA-IR düzeylerinde herhangi bir değişim izlenmedi. Bizim çalışmamızla birlikte tüm bu çalışmalarda insülin direncini göstermede en güvenilir test olan öglisemik klemp test kullanılmamış olması çalışmaların sonuçlarını etkilemiş olabilir.

D vitamini ve kalsiyum suplementasyonu sonrasında insülin direncinde değişiklik olmamasında, tedavisinin süresi, uygulama dozu gibi birçok faktör etkili olabilmektedir. Birçok prospektif çalışmada özellikle uzun dönem (3-10 yıl) verilen D vitamini ve kalsiyum takviyesinin insülin rezistansını azalttığı bildirilmiştir (165-

167). PKOS olan hastalarda izlem süresi incelendiğinde çoğunda izlem süresi ortalama 12 haftadır. Arbadili ve ark. yaptığı çalışmada obez 30 hastaya D vitamin supplementasyonu sonrası insülin rezistansında bir değişiklik izlenmemiştir (165) . Ancak yapılan bu çalışmada D vitamin düzeyi ortalama $23,4 \pm 6,1$ olarak izlenmiş, tedavi sonunda D vitamin düzeyi 30 ng/dl'nin altında kalmış ve yetmezlik devam etmiştir.

Wehr ve ark. (23) ve Kotsa ve ark. (27) düşük D vitamin seviyeleri ile artmış trigliserid ve kolesterol/HDL seviyelerini ilişkili olduğunu göstermişlerdir ve düşük HDL seviyeleri ilişkili olarak düşük 25(OH)D düzeylerini göstermişlerdir ve bu çalışmalarda D vitamini tedavisinden sonra HDL ve trigliserid düzeylerinde düzelme gösterilmiştir. Düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeyleri metabolik sendromun kriterleri arasındadır. Xue ve ark. bu çalışmaları destekler nitelikte D vitamini verilmesinden sonra PKOS'lu kadınlarda trigliserid düzeylerinde anlamlı bir azalma izlemişlerdir. Ayrıca Xue ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS hastaları düşük doz grubuna ve yüksek doz grubuna ayırmış ve D vitamini için sınır değer olarak 50.000 IU/hafta olarak alınmıştır. Düşük doz D vitamini takviyesinin trigliserid düzeyini düşürmede etkin olduğu ve yüksek miktarda D vitamini takviyesinin yararlı olmadığını göstermişlerdir (168). Yüksek PTH konsantrasyonları, heparin lipolitik aktivitesinde düşüşe neden olarak serum TG düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Serum PTH düzeyinde azalma serum trigliseridlerini azaltabilir. Buna bağlı olarak D vitamin takviyesinin serum trigliserid düzeyleri ve PTH üzerindeki olumlu etkileri izlenmektedir (168). Ayrıca D vitamini, lipoprotein lipaz gen ekspresyonunu artırabilir, lipoprotein parçacıklarının atılmasını arttırabilir. Buna ek olarak, D vitamini, ters kolesterol taşınması üzerine makrofaj fonksiyonunu düzenler ve büyük HDL partikülleri, makrofajdan kolesterolü alarak artar. Bu durumda, serum trigliserid seviyeleri düşecektir (168).

Firouzabadi ve ark. yaptıkları çalışmada D vitamini, kalsiyum ve metformin kombine tedavinin androjen düzeyini azalttığı göstermişlerdir (153). Yine bu çalışmayı destekler nitelikte Pal ve ark. yaptığı çalışmada 3 aylık D vitamin ve kalsiyum takviyesi sonrasında testosteron ve androstenedion düzeylerinde anlamlı bir azalma izlenmiştir (24). Razavi ve ark. diğer çalışmalardan farklı olarak PKOS'lu D

vitamini eksikliği bulunan kadınlara vitamin D ve kalsiyuma ek olarak potasyum destekli vitamin takviyesinin plaseboyla kıyaslamışlar ve serum serbest testosteron, DHEAS seviyelerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermişler (169). Aksine Selimoğlu ve ark. PKOS'lu kadınlarda D vitamin takviyesinden sonra androjen düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlememişlerdir (25). Bizim çalışmamızda 3 ay D vitamin ve kalsiyum takviyesinden sonra SHBG düzeyleri anlamlı yükselme ($p<0.001$) meydana geldi. Ortalama total testosteron ve SAI düzeylerinde ($p=0.005$ ve $p<0.001$) anlamlı düşüş izlendi. D vitamini ve kalsiyumun steroidogenez yolağına (yumurtalık ve / veya adrenal) direkt etkileri dolaşımdaki androjenlerde gözlenen azalma ile açıklanabilir (24). D vitamininin, PKOS'lu hastalarda testosteronun östrojene dönüştürülmesinde etkili olan aromataz aktivitesini uyararak, androjen ve östrojen seviyesinde bir dengeye neden olabileceği düşünülmektedir (159). Ancak çalışmamızda DHEAS ve 17-OH progesteron seviyelerinde değişim izlenmedi. Çalışmamızda klinik değerlendirme yapıldığında FG skorunda anlamlı azalma saptandı ($p=0.010$) ancak akne düzeylerinde değişim izlenmedi.

ADMA, kardiyovasküler olay insidansı ile yakından ilişkili olduğu düşünülen ve yakın zamanda tanıtılan bir moleküldür (170). Endotel kaynaklı nitrik oksit (NO), güçlü bir vazodilatör ve damar tonusunun ana düzenleyicisidir. Ayrıca anti-aterojenik etkiler de gösterir (171). ADMA, endotel hücrelerinde L argininden NO sentezinden sorumlu olan nitrik oksit sentazın (NOS) endojen bir inhibitörüdür (137). ADMA düzeyleri, sağlıklı kişilerde (172) ve hiperkolesterolemili kişilerde (173) endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan vazodilatasyon bozukluğu ile korelasyon göstermektedir (173). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, tip II DM, hiperhomosistinemi, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler hastalık gibi klinik durumlarda ADMA düzeyi yükselmektedir (170-173).

Artmış ADMA düzeyleri, endotele bağımlı vazodilatasyon bozukluğuyla değerlendirilen düşük NO sentezi ile ilişkilidir (174). Artmış ADMA düzeylerinin ateroskleroz ile birlikteliği, son dönem böbrek hastalığı (175) ve metabolik hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteye neden olan çeşitli

kardiyovasküler (intima media kalınlaşması, sol ventrikül hipertrofi) etkilerle birlikteliği mevcuttur (176). ADMA, nitrik oksit sentazın (NOS) nöronal izoformunun inhibisyonu ile insülin direncine neden olurken, aynı anda gözlemlenen ateroskleroz endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) inhibisyonunun bir sonucudur (176).

PKOS ve artmış kardiyovasküler risk profilini ilişkilendiren mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. İnsülin direncinin yanı sıra, hiperandrojeneminin kadınlarda vasküler hasara katkıda bulunduğu da öne sürülmüştür. Bununla birlikte, farklı çalışmalardan elde edilen veriler, androjenlerin kadınlarda vasküler fonksiyon üzerindeki etkisi ile çelişen sonuçlar ortaya koymuştur. PKOS'lu kadınlarda artmış endotelin-1 seviyeleri ile testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (177). Endotel disfonksiyonu hem insülin direnci hem de androjen seviyesi ile ilişkili gibi görülmektedir (11,177-179). Heutling ve arkadaşlarının yaptığı çalışma androjen düzeyleri ve ADMA düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (179).

PKOS olan hastalarda endotel hasarının esas nedeninin hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülmesine rağmen (11), insülin direnci olan genç ve zayıf PKOS hastalarında endotel hasarının erken göstergesi olan karotid intima kalınlığında bir fark bulunamamıştır (12). PKOS'u olan hastalarda erken yaşta izlenen endotel disfonksiyonu üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır (177,180) ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak ADMA düzeyi ile ilgili literatürde sonuçlar birbiriyle tutarsızlık göstermektedir. Charitidou ve ark. PKOS'lu kadınlarda ADMA konsantrasyonlarının kontrollerden daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (181).

Bununla birlikte, Demirel ve ark. ergen PKOS'lu hastalarda ADMA düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bildirmiştir (182). Çalışmamızda ADMA ($p<0.001$) ve arjinin düzeylerinde D vitamini ve kalsiyum takviyesi sonrasında anlamlı bir azalma izlendi. Literatürde PKOS hastalarında D vitamini ve kalsiyum takviyesinin ADMA üzerine etkileri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. D vitamini reseptör ekspresyonu kardiyovasküler sistem boyunca tanımlanmıştır ve

25(OH)D düzeylerinin artan kardiyovasküler hastalık riskiyle ters orantılı olduğunu, aynı zamanda arteriyel hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gibi belirlenmiş kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (183).



10. SONUÇ

Bizim çalışmamızda D vitamin ve kalsiyum takviyesi sonrasında D vitamin ve kalsiyum seviyeleri anlamlı bir şekilde yükseldi ve bu yükselişe paralel olarak PKOS'un karakteristik parametreleri olan menstrüel siklus, testosteron, SAI, SHBG, düzeylerinde anlamlı iyileşme izlendi. Ayrıca metabolik sendrom kriterlerinden LDL ve total kolesterol düzeylerinde azalma izlendi. D vitamin ve kalsiyum takviyesine bağlı olarak PTH düzeylerinde anlamlı bir azalma izlendi. Tedavi sonrasında kardiyovasküler risk ve endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA düzeyleriyle birlikte arjinin düzeyinde anlamlı azalma izlendi. Bununla birlikte hirsutizm değerlendirilmesi için kullanılan mFG skorunda tedavi sonrasında iyileşme izlendi.

Sonuç olarak D vitamini ve kalsiyum tedavisi güvenilir, ucuz ve kullanımı kolay bir tedavidir ve özellikle D vitamin eksikliği olan PKOS' lu hastalarda tedavi seçenekleri arasında önerilebilir. Özellikle; endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA düzeylerini azaltıcı etkisi ile bu hastalarda yaşamın ileri dönemlerinde kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada etkili olabilir.

KAYNAKLAR

- 1 March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399. Epub 2009 Nov 12.
- 2 Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK (2011). Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2011 Oct;60(10):1475-81. doi: 10.1016/j.metabol.2011.03.002. Epub 2011 May 6.
- 3 Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B (2011). Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*.2011;164: 741–749.
- 4 Ranjzad F, Mahban A, Irani Shemirani, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2011;28:225–232.
- 5 Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P (2010). Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor. 2012 Blackwell Publishing Ltd *Clinical Endocrinology* (2012), 77, 343–350
- 6 Lakhani K, Leonard A, Seifalian AM, Hardiman P. Microvascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005 Nov;20(11):3219-24.
- 7 Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, Chen ZJ. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb;173:66-70.
- 8 Bahceci M, Tuzcu A, Canoruc N, Tuzun Y, Kidir V, Aslan C. Serum C-reactive protein (CRP) levels and insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome, and effect of bicalutamide on hirsutism, CRP levels and insulin resistance. *Horm Res.* 2004;62(6):283-7.
- 9 Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 May;95(5):2038-49.
- 10 Iftikhar S, Collazo-Clavell ML, Roger VL, St Sauver J, Brown RD Jr, Cha S, Rhodes DJ. Risk of cardiovascular events in patients with polycystic ovary syndrome. *Neth J Med.* 2012 Mar;70(2):74-80.
- 11 Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001 Mar 13;103(10):1410-5.
- 12 Arian S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):450-5.
- 13 Chan JR, Böger RH, Bode-Böger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Apr;20(4):1040-6.
- 14 Smirnova IV, Kajstura M, Sawamura T, Goligorsky MS. Asymmetric dimethylarginine upregulates LOX-1 in activated macrophages: role in foam cell formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Aug;287(2):H782-90.
- 15 MacAllister RJ, Parry H, Kimoto M, Ogawa T, Russell RJ, Hodson H, Whitley GS, Vallance P. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol.* 1996 Dec;119(8):1533-40.
- 16 Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano Leone G, Bruni R, Di Cello S, Pascale A, Talarico G, Greco L, Andreozzi F, Sesti G. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2010 Jul 23;142(3):236-41.
- 17 Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Stuehlinger M, Tsao PS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2001 Nov 15;88(10):1201-3. PubMed PMID: 11703973.
- 18 Leong T, Zylberstein D, Graham I, Lissner L, Ward D, Fogarty J, Bengtsson C, Björkelund C, Thelle D; Swedish-Irish-Norwegian Collaboration. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women: 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 May;28(5):961-7.

- 19 Choi YS, Yang HI, Cho S, Jung JA, Jeon YE, Kim HY, Seo SK, Lee BS. Serum asymmetric dimethylarginine, apelin, and tumor necrosis factor- α levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012 Nov;77(13):1352-8.
- 20 Bayrak T, Dursun P, Bayrak A, Gültekin M, Kolusarı A, Cakır E, Ozyurt M, Zeyneloğlu HB. Paraoxonase lactonase activity (PON-HTLase), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH) activity in non-obese women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Nov;28(11):874-8.
- 21 Ozgurtas T, Oktenli C, Dede M, Tapan S, Kenar L, Sanisoglu SY, Yesilova Z, Yenen MC, Erbil MK, Baser I. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis*. 2008 Oct;200(2):336-44.
- 22 Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009;280: 559–563.
- 23 Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 Oct;161(4):575-82. doi: 10.1530/EJE-09-0432. Epub 2009 Jul 23.
- 24 Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J. Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:965-8.
- 25 Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. (2010) The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 33, 234–238.
- 26 Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*, 1999;64: 430–435.
- 27 Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG (2009). Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 92, 1053–1058.
- 28 Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F (2009). The Effects of Calcium-Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: a Pilot Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 48, 142–147.
- 29 Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29:181, 1935.
- 30 Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach, in *Polycystic ovary syndrome*, J.R. Givens, F.P. Haseltine, and G.R. Merriam, Editors. 1992, Blackwell Scientific Publications: Boston. p. 377.
- 31 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 81:19, 2004.
- 32 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod* 19:41, 2004.
- 33 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertil Steril* 91:456, 2009.
- 34 Johnson TRB, Kaplan LK, Ouyang P, Rizza RA. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, 2012. Executive Summary. Available at: <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf> (Accessed on December 24, 2013).
- 35 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* 22:141, 1999.
- 36 Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome, *Am J Med* 111:607, 2001.
- 37 Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol*. 33:119, 1990.
- 38 Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 86 (Suppl 1):S20, 2006.

- 39 Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 361:1810, 2003.
- 40 Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120.
- 41 Wildt L, Hausler A, Marshall G, Hutchison JS, Plant TM, Belchetz PE, Knobil E. Frequency and amplitude of gonadotropin-releasing hormone stimulation and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology* 109:376, 1981.
- 42 Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-4.
- 43 Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med* 110:386-399, 1989.
- 44 Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995;10:75-81.
- 45 Smith S, Ravnikar VA, Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 48:72, 1987.
- 46 Moran C, Arriaga M, Arechavaleta-Velasco F, Moran S. Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
- 47 Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5558- 62.
- 48 Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:644, 2005.
- 49 DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:496.
- 50 Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15:213.
- 51 Cedars MI, Steingold KA, de Ziegler D, Lapolt PS, Chang RJ, Judd HL. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction. *Fertil Steril* 57:495, 1992.
- 52 Abraham GE, Chakmakjian ZH. Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman. *J Clin Endocrinol Metab* 37:581, 1973.
- 53 Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 39:340, 1974.
- 54 Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013 Dec 18;6:1-13.
- 55 Carmina E, Koyama T, Chang L. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807.
- 56 Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113.
- 57 Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108:1441.
- 58 Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83, 1991.
- 59 Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617.
- 60 Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:1027.
- 61 Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Mar;47(3):177-84.

- 62 Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition. Lippincott Williams & Wilkins
- 63 Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694, 1998.
- 64 DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 83:1454, 2005.
- 65 Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-56.
- 66 Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.
- 67 Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7:3-7.
- 68 Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 12:2641, 1997.
- 69 Yildiz B, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1): 162–168.
- 70 Carmina E, Legro RS, Stamets K. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 18:2289.
- 71 Erickson GF, Hsueh AJN, Quigley ME, Rebar R, Yen SSC. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 49:514,1979.
- 72 Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries: are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 7:293, 1992.
- 73 Mason HD, Margara R, Winston RL, Seppala M, Koistinen R, Franks S. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1275, 1993.
- 74 Essah PA, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):230-2. Epub 2006 May 23.
- 75 Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod*. 2002 Nov;17(11):2851-7.
- 76 Mirabolghasemi G, Kamyab Z. Changes of The Uterine Tissue in Rats with Polycystic Ovary Syndrome Induced by Estradiol Valerate. *Int J Fertil Steril*. 2017 Apr-Jun;11(1):47-55. Epub 2016 Nov 11.
- 77 Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1617, 1999.
- 78 Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(51):e4863. doi: 10.1097/MD.
- 79 Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010 Jan-Feb; 16(1): 51–64.
- 80 Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003 May;101(5 Pt 1):995-1007. Review.
- 81 Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440, 1961.
- 82 Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 140:815, 1981.
- 82 Cheewadhanaraks S, Peeyanjanjarassri K, Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:459.
- 83 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.

- 84 Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:649-56.
- 85 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu, Bayt Yayın, 2009 s:8-12
- 86 Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolik syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2444.
- 87 Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K. Prevalence and predictors of the metabolik syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:48.
- 88 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation* 120:1640, 2009.
- 89 Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PKOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2038–2049.
- 90 Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1851.
- 91 Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5592.
- 92 Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810-2.
- 93 Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 68:741, 1986.
- 94 Dockerty MB, Lovelady SB, Faust GT. Carcinoma of the corpus uteri in young women. *Am J Obstet Gynecol* 61:966, 1991.
- 95 ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(3):263-271
- 96 Carmina E. Reproductive System Outcome Among Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Dec;44(4):787-97. doi: 10.1016/j.ecl.2015.07.006. Epub 2015 Aug 24.
- 97 Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):517-20
- 98 Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):717-30. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.001.
- 99 Yildiz B, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1): 162–168.
- 100 Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:137.
- 101 Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:673.
- 102 Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L. Relationship of the metabolik syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:289.

- 103 Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Library Database Syst Rev.* 2008;7:CD007506.
- 104 Thomson RL, Buckley JD, Lim SS. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 94:1812.
- 105 Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* 2010; 93:2421.
- 106 Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update* 2012; 18:638.
- 107 Dunaif A (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997 Dec;18(6):774-800.
- 108 Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and Biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil and Steril* 14:631,1963
- 109 Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 30:459,1989
- 110 Wehr E, Pieber TR. & Obermayer-Pietsch B (2011). Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34, 757–763.
- 111 Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr;84(4):1470-4.
- 112 Hakimi O, Cameron LC. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Med.* 2016 Dec 29. doi: 10.1007/s40279-016-0669-8.
- 113 Vigorito C, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Lucci R, De Lorenzo A, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1379-84. Epub 2007 Jan 30
- 114 Adeniji AA, Essah PA, Nestler JE, Cheang KI. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health.* June 2016, 25(6): 638-645. doi:10.1089/jwh.2015.5418.
- 115 Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, JCEM.2013–2350.
- 116 Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012; 73:469.
- 117 Woods KS, Reyna R, Azziz R. Effect of oral micronized progesterone on androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:1125.
- 118 Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4536.
- 119 Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007 Jan;87(1):113-20. Epub 2006 Nov 1.
- 120 Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr;86(4):1626-32
- 121 Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:897.
- 122 Steingold K, De Ziegler D, Cedars M. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:773.

- 123 Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. MD. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Volume 57, Issue 1, July 2007, Pages 54–59
- 124 Beksac S, Selçuk İ, Boyraz G, Güner G, Turgal M, Usubutun A. Two patients with marginal symptoms showing hyperthecosis at the edge of malignancy: Presentation of two cases. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013;14(3):182-5.
- 125 Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243.
- 126 Sidabutar E, Halim B, Siregar MFG, Lutan D, Adenin I, Kaban Y. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *KnE Medicine*. The 6th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2016) | pages: 125-132. DOI: 10.18502/kme.v1i1.547
- 127 Gul A, Ozer S, Yılmaz R, Sonmezgoz E, Kasap T, Takcı S, Demir O. Association between vitamin D levels and cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Nutr Hosp*. 2017 Mar 30;34(2):323-329. doi: 10.20960/nh.412.
- 128 Bakhshalizadeh S, Amidi F, Alleyassin A, Soleimani M, Shirazi R, Shabani Nashtaei M. Modulation of steroidogenesis by vitamin D3 in granulosa cells of the mouse model of polycystic ovarian syndrome. *Syst Biol Reprod Med*. 2017 Jun;63(3):150-161. doi: 10.1080/19396368.2017.1296046. Epub 2017 Mar 27.
- 129 Holick MF (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357, 266–281.
- 130 Ngo DTM, Chan WP, Rajendran, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdllov AL, O'Loughlin PD, Morris HA, Chirkov <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860311004356> - aff1 YY, Norman <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860311004356> - aff4 V, Horowitz JD. Determinants of insulin responsiveness in young women: Impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide*, 2011;25, 326–330.
- 131 Jones G, Strugnell SA, Deluca HF (1998). Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 78, 1193–1231.
- 132 Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*, 2005;294:2336–2341.
- 133 Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rouso D, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zournatzi V, Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*. 2005;51:1691–1697.
- 134 Xuan C, Liu ZF, Wang Q, Guo FF, Zhang X, He GW, Lun LM. Increased serum concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2017 Jan;464:195-199. doi:0.1016/j.cca.2016.11.028. Epub 2016 Nov 22.
- 135 Vallance P, Leiper J. Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2004;24:1023-1030
- 136 Erbil MK, Kurt YG, Yaman H, Çakır E. Asimetrik dimetilarjininin metabolizması ve klinik önemi. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2012; 37 (1) ; 99–105.
- 137 Wilcken DEL, Sim AS, Wang J, Wang XL. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007;91:309–317
- 138 Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 24, pp. 1912–1919
- 139 Dage A, Lekakis J, Mihas C, Protogerou A, Thalassinou L, Tryfonopoulos D, Douridas G, Papamichael C, Alevizaki M. Association of dehydroepiandrosterone-sulfate with endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):883-90.

- 140A Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911.
- 141 Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GL, Freedman R. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy-vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1196–9.
- 142 Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2359–63.
- 143 Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zournatzi V, Diamanti-Kandarakis E. Serum Parathyroid Hormone Concentrations Are Increased in Women with Polycystic Ovary Syndrome *Clinical Chemistry* 51:91691–1697 (2005)
- 144 Lind L, Lithell H, Hvarfner A, Pollare T, Ljunghall S. On the relationships between mineral metabolism, obesity and fat distribution. *Eur J Clin Invest* 1993;23:307–10.
- 145 McCarthy MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61:535–42.
- 146 Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132–8.
- 147 Zemel MB. Role of calcium and dairy products in energy partitioning and weight management. *Am J Clin Nutr* 2004;79:S907–12.
- 148 Asemi Z, Esmailzadeh A. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res* 2015; 47: 232–238
- 149 Raja-Khan N, Shah J, Stetter CM, Lott ME, Kunselman AR, Dodson WC, Legro RS (2014). High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled pilot trial. *Fertil Steril* 101:1740–1746
- 150 Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*. 2008; 24:279–85.
- 151 Ullah G, Jung P, Machaca K. Modeling Ca signaling differentiation during oocyte maturation. *Cell Calcium* 2007;42:556e64.
- 152 Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813e8.
- 153 Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract*. 2012 May;18(2):85-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.01.005. Epub 2012 Feb 20.
- 154 Tehrani HG, Mostajeran F, Shahsavari S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci*. 2014 Sep; 19(9): 875–880.
- 155 Galusha AM. Improvement of Symptoms in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome by vitamin D and Calcium Supplementation. *School of Physician Assistant Studies*. Paper. 2013;461
- 156 Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract*. 2013;67:225–35.
- 157 Brzozowska M, Karowicz-Bilinska A. The role of vitamin D deficiency in the etiology of polycystic ovary syndrome disorders. *Ginekol Pol*. 2013;84:456–60.
- 158 Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:343–50.
- 159 Lou YR, Murtola T, Tuohimaa P. Regulation of aromatase and 5alpha-reductase by 25-hydroxyvitamin D (3), 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D (3), dexamethasone and progesterone in prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94: 151-157
- 160 Das M, Djahanbakhch O, Hacıhanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:881–7.
- 161 Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383-91.

- 162 Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29.
- 163 Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr* 2009;48:349-54.
- 164 Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol* 2008;40:419-26.
- 165 Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L (2012). Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutr Res* 32:195–201
- 166 Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance. The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57:2619-25.
- 167 Pittas AG, Harris SS, Stark PCB, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-6.
- 168 Xue Y, Xu P, Xue K, Duan X, Cao J, Luan T, Li Q, Gu L. Effect of vitamin D on biochemical parameters in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* (2017) 295:487–496 DOI 10.1007/s00404-016-4247-y
- 169 Razavi M, Jamilian M, Karamali M, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z (2016). The effects of vitamin D-K-calcium co-supplementation on endocrine, inflammation, and oxidative stress biomarkers in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Metab Res* 48:446–451
- 170 Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, Schmidt-Lucke C, Kusus M, Maas R, Schwedhelm E. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006;152:493 e1–493 e8.
- 171 Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5:88–97.
- 172 Ardigo D, Stuehlinger M, Franzini L, Valtuena S, Piatti PM, Pachinger O, Reaven GM, Zavaroni I. ADMA is independently related to flow-mediated vasodilation in subjects at low cardiovascular risk. *Eur J Clin Invest* 2007;37:263–269.
- 173 Boger RH, Lentz SR, Bode-Boger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:161–167.
- 174 Siroka R, Cibulka R, Rajkl D, Racek J (2006). Asymmetric dimethylarginine—a novel cardiovascular risk factor. *Vnitr Lek* 52:249–255
- 175 Zoccali C (2006). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move. *J Hypertens* 24:611–619
- 176 Judit Z, Rudolf G, Janos T, Sandor K, Daniel B (2005). Asymmetric dimethylarginine: a molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and atherosclerosis via dual nitric oxide synthase inhibition. *Med Hypotheses* 65:1091–1098
- 177 Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4666–73.
- 178 Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigraniakakis A, Paraskevaidis EA, Chrousos GP, Tsatsoulis A, Michalis LK (2005). Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5088–5095
- 179 Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S, Mittermayer F, Wolzt M, Krzyzanowska K, Randeve H. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:82–90.
- 180 Orio F, Palomba S, Cascella T. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6072–6.
- 181 Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V. The administration of estrogens, combined with antiandrogens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2007 [April 5;Epub ahead of print].

- 182 Demirel F, Bideci A, Cinaz P. Serum leptin, oxidized low-density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;67:129–34.
- 183 Gröbler MR, März W, Pilz S, Grammer TB, Trummer C, Müllner C, Schwetz V, Pandis M, Verheyen N, Tomaschitz A, Fiordelisi A, Laudisio D, Cipolletta E, Iaccarino G. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Apr 27. doi: 10.1007/s11154-017-9417-0. [Epub ahead of print] Review



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

D Vitamini Düzeyi Düşük Olan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda

D Vitamini

Suplementasyonunun Metabolik, Klinik, Hormonal Parametreler Üzerine Etkisi

Dr.Zekiye SOYKAN SERT

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Danışman

Doç. Dr. Setenay Arzu YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA-2017

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki bayanlarda sık görülen hiperandrojenizm, anovulasyon ve hiperinsülinemi ile karakterize endokrin bir hastalıktır. Sendromun prevalansı %2'den %26'ya kadar değişkenlik göstermektedir (1). D vitamini eksikliği genel popülasyonda oldukça yaygındır. Serum 25 hidroksi vitamin D (25-OH D) düzeyinin 20 ng/ml'den düşük olması "D vitamini eksikliği", 20-30 ng/ml arası düzeylerde olması "D vitamini yetersizliği" olarak tanımlanmaktadır.

Asimetrik dimetilarginin (ADMA), endotelial hücrelerde L-argininden nitrik oksit sentezlenmesinde rol alan nitrik oksit sentaz (NOS) enzimini inhibe ederek vazospazma ve endotel hasarına neden olmaktadır (13). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PKOS olan hastalarda daha yüksek olan ADMA düzeylerinin endotel hasarının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (19-21). D vitamini, iskelet sistemi, paratiroid bezi ve overler de dahil olmak üzere çeşitli dokular arasında nükleer D vitamin reseptörü(VDR) aracılığıyla gen transkripsiyonunu düzenler. PKOS patogeneziğinde insülin direnci ve testosteron düzeyleri üzerinde VDR etkileri gösterilmiştir. D vitamin eksikliği, serum kalsiyum ve D vitamin seviyelerini düzenleyen serum PTH üretimini artırır. PTH ekstrasellüler kalsiyumu regüle eden bir hormondur.

Çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 19-40 yaş arası 75 normal kilolu (VKİ 19-24.99 kg/m²) PKOS tanısı yeni konulmuş ve D vitamin eksikliği/yetersizliği saptanan hastalar dahil edilmiştir. D vitamin eksikliği izlenen hastalara D₃ vitamini 300.000 IU tanı sonrasında intra muskuler olarak verilerek, sonrasında 1000 mg kalsiyum iyonuna eşdeğer 2500 mg kalsiyum karbonat ve 880 IU vitamin D₃'e eşdeğer 9,68 mg kolekalsiferol içeren kalsiyum günde 1 kez idame tedavi oral olarak verildi. Hastalar tedaviye 3 ay devam ettiler ve tedavinin 30. günü ve tedavinin 3. ayında hastalar tekrar değerlendirildi.

Çalışmamızda D vitamini ve kalsiyum takviyesi sonrasında D vitamin ve kalsiyum seviyeleri anlamlı bir şekilde yükseldi ve PKOS'un karakteristik parametreleri olan menstrüel siklus, testosteron, SAİ, SHBG, düzeylerinde anlamlı iyileşme izlendi. Ayrıca metabolik sendrom kriterlerinden LDL ve total kolesterol düzeylerinde azalma izlendi. PTH düzeylerinde anlamlı bir azalma izlendi. Ayrıca ADMA düzeyleriyle birlikte arjinin düzeyinde anlamlı azalma izlendi. Bununla birlikte hirsutizm değerlendirilmesi için kullanılan mFG skorunda tedavi sonrasında iyileşme izlendi.

D vitamin ve kalsiyum tedavisini güvenilir, ucuz ve kullanımı kolay bir tedavidir ve özellikle D vitamin eksikliği olan PKOS' lu hastalarda tedavi seçenekleri arasında önerilebilir. Özellikle endotel disfonksiyon göstergesi olan ADMA düzeylerini azaltıcı etkisi ile bu hastalarda yaşamın ileri dönemlerinde kardiovasküler hastalık riskini azaltmada etkili olabilir.



SUMMARY

The Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic, Clinical, Hormonal Parameters of Polycystic Ovary Syndrome in patients with Low Levels of Vitamin D

Polycystic over syndrome (PCOS) is an endocrine disorder characterized by hyperandrogenism, anovulation and hyperinsulinaemia, which are common in women of reproductive age. The prevalence of the syndrome varies from 2% to 26% (1). Vitamin D deficiency is quite common in the general population. Serum 25 is defined as "D vitamin deficiency" when the level of hydroxy vitamin D (25-OH D) is lower than 20 ng / mL, "D vitamin deficiency" at levels between 20-30 ng / mL.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) inhibits nitric oxide synthase (NOS) enzyme, which plays a role in nitric oxide synthesis from L-arginine in endothelial cells, leading to vasospasm and endothelial damage (13). Recent studies have shown that higher levels of ADMA in patients with PCOS are indicative of endothelial damage (19-21). Vitamin D regulates gene transcription through the nuclear vitamin D receptor (VDR) between various tissues including the skeletal system, parathyroid gland and ovaries. VDR effects on insulin resistance and testosterone levels have been demonstrated in the pathogenesis of PCOS. Vitamin D deficiency increases serum PTH production, which regulates serum calcium and vitamin D levels. PTH is a hormone that regulates extracellular calcium.

75 normal weight patients (aged 19-24.99 kg / m²) between 19-40 years old who were referred to the Obstetrics and Gynecology Clinic for Labor were newly diagnosed with PCOS diagnosis and patients with D vitamin deficiency / insufficiency were included. D vitamin deficiency was observed in 300,000 U of vitamin D medication. Intravenous treatment was given once a day, followed by 2500 mg calcium carbonate equivalent to 1000 mg calcium ion and 9,68 mg cholecalciferol equivalent to 880 IU vitamin D₃. Patients continued treatment for 3 months and patients were reevaluated on the 30th day of treatment and on the 3rd month of treatment.

In our study, vitamin D and calcium levels increased significantly after vitamin D and calcium supplementation, and significant improvement was observed in menstrual cycle, testosterone, SAI, SHBG levels, characteristic parameters of PCOS. In addition, LDL and total cholesterol levels decreased in the metabolic syndrome criterion. A significant decrease in PTH levels was observed. There was also a significant decrease in arginine level with ADMA levels. However, mFG score used for evaluation of hirsutism improved after treatment.

D vitamin and calcium therapy is a safe, cheap and easy to use treatment and may be recommended among treatment options in patients with PCOS, especially those with vitamin D deficiency. Especially the effect of reducing levels of ADMA is an endothelial dysfunction indicator, which may be effective in reducing the risk of cardiovascular disease in later life of these patients.

Key Words: Polycystic ovary syndrome; Vitamin D, Asymmetric dimethylarginine.

ÖZGEÇMİŞ

Zekiye SOYKAN SERT, 01.04.1982 tarihinde Samsun'da doğdu. Üniversite eğitimini Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2008 yılında tamamladı. 31 ağustos 2012 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya başlamıştır.

