



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN**

**ALT GRUPLARINDA**

**METABOLİK ÖZELLİKLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUKADDES KARADAĞ

KAYSERİ – 2010





T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN**

**ALT GRUPLARINDA**

**METABOLİK ÖZELLİKLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUKADDES KARADAĞ

DANIŞMAN

PROF. DR. FAHRETTİN KELEŞTİMUR

KAYSERİ – 2010

## **TEŐEKKÖR**

Bu çalıőmanın planlanması ve yűrűtűlmesi aőamasında yardımlarını esirgemeyen baőta Prof. Dr. Fahrettin Keleőtimur, Prof. Dr. Kűrőad Ŭnlűhızcı ve Endokrinoloji Bilim Dalı űđretim űyelerine, arkadaőlarıma ve aileme çok teőekkűr ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR .....	i
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT .....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Tanım .....	3
Klinik ve Laboratuvar .....	5
PKOS'nun Patofizyolojisi .....	8
PKOS'nda Uzun Dönem Sağlık Problemleri .....	13
PKOS'nun Tedavisi .....	18
GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM .....	20
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA .....	36
SONUÇLAR.....	47
KAYNAKLAR .....	49
TEZ ONAY SAYFASI.....	60

## KISALTMALAR

<b>3<math>\beta</math>-HSD</b>	: 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>11<math>\beta</math>-HSD</b>	: 11 $\beta$ - hidroksi dehidrogenaz
<b>17<math>\beta</math>-HSD</b>	: 17 $\beta$ - hidroksisteroid dehidrogenaz
<b>17-OHP</b>	: 17-hidroksiprogesteron
<b>21-OH</b>	: 21-hidroksilaz
<b>A</b>	: Androstenedion
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropin hormon
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Enstitüsü
<b>AUC</b>	: Eğrinin altında kalan alan
<b>ASRM</b>	: American Society for Reproductive Medicine
<b>BGT</b>	: Bozulmuş glukoz toleransı
<b>BKİ</b>	: Beden kitle indeksi
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DHEAS</b>	: Dehidroepiandrosteron sülfat
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>DM</b>	: Diabetes mellitus
<b>ESHRE</b>	: European Society of Human Reproduction and Embryology
<b>E<sub>2</sub></b>	: Östradiol
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>FSH</b>	: Follikül stimulan hormon
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin releasing hormon
<b>HA</b>	: Hiperandrojenizm
<b>HOMA</b>	: Homeostasis model assessment
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IDF</b>	: Uluslararası Diyabet Topluluğu
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

<b>IGFBP</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
<b>i.v</b>	: İntravenöz
<b>KAH</b>	: Konjenital adrenal hiperplazi
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinizing hormon
<b>mFGS</b>	: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması
<b>NCEP</b>	: National Cholesterol Education Program
<b>ATP III</b>	: Adult Treatment Panel III
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>NKAH</b>	: Non klasik adrenal hiperplazi
<b>OA</b>	: Oligomenore-anovülasyon
<b>OGTT</b>	: Oral glukoz tolerans testi
<b>PAI-1</b>	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PKO</b>	: Polikistik over
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendromu
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SAİ</b>	: Serbest androjen indeksi
<b>SHBG</b>	: Seks hormonu bağlayan globulin
<b>serbest T</b>	: Serbest testosteron
<b>sT3</b>	: Serbest T3
<b>sT4</b>	: Serbest T4
<b>T</b>	: Testosteron
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TSH</b>	: Tiroid stimulan hormon
<b>tT</b>	: Total testosteron
<b>TZD</b>	: Tiazolidinedionlar

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 1</b> : PKOS'nun tanı kriterleri .....	4
<b>Tablo 2</b> : Polikistik over sendromunda belirti ve bulgular .....	7
<b>Tablo 3</b> : PKOS alt gruplarında semptomların karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4</b> : PKOS gruplarının HDL, LDL, TG değerlerinin dağılımı .....	28
<b>Tablo 5</b> : PKOS gruplarının hormon değerlerinin dağılımı .....	30
<b>Tablo 6</b> : PKOS alt gruplarının İnsülin direnci parametreleri .....	31
<b>Tablo 7</b> : PKOS alt gruplarının OGTT 2.saat glukozu ve AUC glukoz değerleri .....	31
<b>Tablo 8</b> : PKOS alt gruplarının buserelin testine cevapları .....	32
<b>Tablo 9</b> : PKOS alt gruplarının anne ve babalarında DM, obezite, HT, KVVH sorgulaması .....	33
<b>Tablo 10</b> : PKOS alt gruplarının kız kardeş ve erkek kardeşlerinde DM, obezite, HT, KVVH sorgulaması .....	34
<b>Tablo 11</b> : PKOS alt gruplarının anne ve kız kardeşlerinde PKO, hirsutizm, oligomenore ve infertilite sorgulaması .....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Şekil 1</b> : Ferriman-Gallwey skorlama skalası.....	6

## ÖZET

**AMAÇ:** Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. PKOS kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS alt gruplarının metabolik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**HASTALAR ve METOD:** Çalışmaya (16-40 yaş arasında) 95 PKOS'lu hasta alındı ve hastalar 4 gruba ayrıldı; 1.Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA), 2. Grup: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları + Ultrasonografide polikistik overler (HA+PKO), 3. Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Ultrasonografide polikistik overler (PKO+OA), 4. Grup: Ultrasonografide polikistik overler + Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA+PKO). Tüm hastaların beden kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ) ve bel-kalça oranı hesaplandı. 12 saatlik açlık sonrasında, açlık glukozu, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid seviyeleri, böbrek, karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla oral glukoz tolerans testine (OGTT) glukoz ve insülin cevaplarına bakıldı ve HOMA skoru hesaplandı. Menstrüel siklusun folliküler fazında kortizol, tiroid stimulan hormon, prolaktin, dehidroepiandrosteron sülfat, 17-hidroksiprogesteron, androstenedion, follikül stimulan hormon, lüteinizing hormon, östradiol, total testosteron, serbest testosteron ve seks hormonu bağlayan globulin seviyeleri ölçüldü. Hasta gruplarında adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla adrenokortikotropin (ACTH) uyarı testi (0.5 mg. Synacthen IM) ve ovaryan fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla da buserelin testi yapıldı. Tüm hastalar over ultrasonografisi ile PKO morfolojisi açısından değerlendirildi.

**BULGULAR:** Klasik PKOS fenotiplerinin sıklığı (%74.7) nonklasik PKOS fenotiplerinden (%25.2) daha fazlaydı. Tüm gruplarda beden kitle indeksi, bel-kalça oranları, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri benzerdi. Trigliserid

düzeyleri 2. grupta diğer gruplardan anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.01$ ). Tüm grupların ortalama açlık glukoz değerleri arasında fark olmamasına rağmen, OGTT'ne en yüksek insülin yanıtı ve AUC insülin değerleri 2. grupta anlamlı şekilde düşüktü ( $p<0.05$ ). Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı görülme sıklığı tüm gruplarda benzerdi. 3. grupta serbest testosteron ve androstenedion seviyesi 4. gruptan anlamlı derecede düşüktü.

**SONUÇ :** Hiperandrojenizm olmayan PKO+OA grubunda klasik PKOS gruplarıyla benzer metabolik özellikler vardı. HA+PKO grubunda ise lipid seviyeleri ve insülin direnci açısından daha hafif metabolik bozukluklar saptandı. Tüm bu bulgular; yeni oluşan PKO+OA ile HA+PKO gruplarının PKOS spektrumunun bir parçası olduğu ve polikistik over morfolojisinin PKOS'nun tanı kriterlerinden biri olduğu görüşünü desteklemektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, metabolik farklılıklar, insülin direnci

## ABSTRACT

**AIM :** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most frequently seen endocrinological disorder in women during reproductive age. PCOS is a heterogenous disease that is characterized with chronic anovulation, menstrual irregularities and hyperandrogenism. In the present study we aimed to compare the metabolic features of PCOS' subgroups based on revised Rotterdam diagnostic criterias.

**MATERIALS and METHODS :** Ninety-five women with PCOS (16 to 40 years old) were enrolled into the study and divided into four groups. Group 1; the patients with oligomenorrhea and/or anovulation with biochemical hyperandrogenemia and/or hyperandrogenism (HA+OA), group 2; the patients with biochemical hyperandrogenemia and/or hyperandrogenism with polycystic ovaries (HA+PKO), group 3; the patients with oligomenorrhea and/or anovulation with polycystic ovaries (PKO+OA) and group 4; the patients with polycystic ovaries with oligomenorrhea and/or anovulation with biochemical hyperandrogenaemia and/or hyperandrogenism (HA+OA+PKO). Body mass indeces ( $\text{kg/m}^2$ ) and waist to hip ratios were calculated in all study patients. Fasting glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, triglyceride levels, renal and hepatic functions tests were measured after 12 hours fasting. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to evaluate the responses of glucose and insulin and homeostasis model assessment (HOMA) scores were calculated in order evaluate insulin resistance in all study patients. In the follicular phase of a menstrual cycle cortisol, thyroid stimulating hormone, prolactin, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone, androstenedione, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, total testosterone, free testosterone and sex hormone binding globulin levels were measured. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (0.5 mg Synacthen IM) and gonadotrophin-releasing hormone agonist (buserelin) tests were performed in order to evaluate adrenal and ovarian hyperandrogenemia.

Ovarian ultrasonography was performed on all study patients to define PCO morphology.

**RESULTS :** The frequency of the classical PCOS phenotype was found to be higher than the nonclassical PCOS phenotype (74.7%, 25.2% respectively). Body mass index, waist to hip ratios, serum levels of total, LDL and HDL- cholesterol were similar in all groups. Serum triglyceride levels were found to be significantly lower in group 2 (HA+PKO) than the other groups ( $p < 0.01$ ). Although the fasting glucose levels were similar among the groups, the peak insulin and AUC insulin levels were significantly lower in group 2 (HA+PKO) ( $p < 0.05$ ). The prevalence of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance were similar in all groups. The levels of free testosterone and androstenedione in group 3 (PKO+OA) were significantly lower as compared to group 4 (HA+OA+PKO).

**CONCLUSION :** Metabolic disturbances of patients with PCOS without hyperandrogenism (PCO+OA group) were similar to the classical PCOS groups contrary to the expectations. The metabolic disturbances found in patients with PCOS without menstrual dysfunction (HA+PCO group) were found to be milder in terms of lipid levels and insulin resistance. These findings support that newly developed PCO+HA and HA+PCO groups are the part of wide PCOS spectrum and also it supports that PCO morphology is one of the diagnostic criterias of PCOS.

**KEY WORDS :** Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, metabolic differences, insulin resistance

## GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluk olup klasik semptomları hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyondur (1). PKOS; Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken, heterojen etyolojili olduğu düşünülen klinik bir tablodur. Metabolik, kardiyovasküler ve reproduktif riskler taşıyan PKOS'nun tanımı hala net değildir. 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) /ASRM (American Society for Reproductive Medicine) konsensusunda, diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile konulması önerilmiştir; 1.Oligomenore-anovülasyon (OA), 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA), 3. Ultrasonografide polikistik overler (PKO).

Bu tanı kriterlerine göre 4 hasta grubu oluşturuldu;

- 1.Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA),
2. Grup: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları + Ultrasonografide polikistik overler (HA+PKO),
3. Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Ultrasonografide polikistik overler (PKO+OA),

4. Grup: Ultrasonografide polikistik overler + Oligo ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA+PKO).

Yeni tanı kriterleri ile PKOS tanımına yeni fenotipler dahil olmaktadır. Bu çalışmada PKOS alt gruplarının insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi metabolik parametreler açısından birbirinden farklı olup olmadıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluk olup klasik semptomları hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyondur (1). PKOS'nda hastaların yaklaşık % 75'inde anovulatuvar infertilite ve % 80'inde hirsutizm vardır (1). İlk olarak 1935 yılında, Stein-Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiştir ve hirsutizmin en sık sebebidir (2). Şu anda ise PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, heterojen etyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) seyreden, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health: NIH) tarafından oluşturulmuştur. 2003 yılında ise NIH kriterleri yeniden gözden geçirilip revize edilmiştir. En son 2003 yılında kabul edilen kriterler şu şekildedir (3):

1. Ovulatuvar bozukluklar: Oligomenore (yılda 8 siklustan az veya siklus uzunluğunun 35 günden fazla olması) ve/veya anovulasyon şeklindedir.
2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri: Klinik olarak; hirsutizm, akne, alopesi, akantozis nigrikans gözlenmesi veya laboratuvar testleriyle

hiperandrojenizmin gösterilmesidir. Ancak hiperandrojenizme sebep olarak; hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu, akromegali, klasik veya nonklasik konjenital adrenal hiperplazi veya androjen sekrete eden tümörlerin dışlanması gerekmektedir.

3. Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla follikül ve / veya artmış over volümü (> 10 mL) şeklinde değerlendirilmektedir.

Bununla birlikte polikistik overler normal kadınların % 6-25'inde görülürken, PKOS'lu kadınların %67-86'sında izlenmektedir (4, 5).

PKOS'nun tanısını koymak için bu kriterlerden 2 ve/veya daha fazlası bulunmalıdır.

Tablo 1. PKOS'nun tanı kriterleri (3)

<p>1990 kriterleri (1 ve 2 beraber olmalıdır.)</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kronik anovulasyon ve</li><li>2. Klinik ve / veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması</li></ol> <p>(Diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra)</p>
<p>Revize edilmiş 2003 kriterleri (3'ünden ikisi olmalıdır.)</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Oligomenore veya anovulasyon</li><li>2. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm</li><li>3. Polikistik overler</li></ol> <p>Diğer etyolojilerin ekarte edilmesi (Konjenital Adrenal Hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing Sendromu)</p>

Bu tanı kriterleri göz önüne alındığında, PKOS için değişik alt fenotipler söz konusu olmuştur. Bunlar:

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

PKOS’nda meydana gelen hormonal deęişiklikler řu şekildedir (2, 4):

1. Seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ile androjenlerin bağlanması azalma ve ilave olarak ovaryan androjen sekresyonunda artışla birlikte serbest testosteron (serbest T) ve androstenedion (A) artışı,
2. Androjenlerin artışıyla ilişkili olarak SHBG yapımının azalması,
3. SHBG azalması sonucu; serbest östradiol ve östron artışı (yağ dokusundan androjenlerin periferik dönüşümü),
4. Gonadotropik releasing hormonun (GnRH) amplitüd ve sıklığındaki değişikliğe Lüteinizing hormon (LH) sekresyonunda artışla cevap,
5. Follikül stimülan hormonun (FSH) ovulasyonda en önemli görevi en iyi, matür follikül seçimidir. PKOS’nda FSH seviyeleri değişmez ancak matür folliküllerin gelişmesi için folliküler seçim yoktur (fonksiyonel bozukluk).
6. İnhibin artışı ve folliküllerin yapımında aktivinin azalması, sonuçta da parakrin ovaryan androjen üretiminin artışı,
7. Multipl küçük folliküllerin varlığı ve androjen sekrete eden stromanın artışı, sonuçta hiperandrojenik durum meydana getirir. Bu hiperandrojenemik normoöstrojenik çevre , anovulatuvar durumla sonuçlanır.

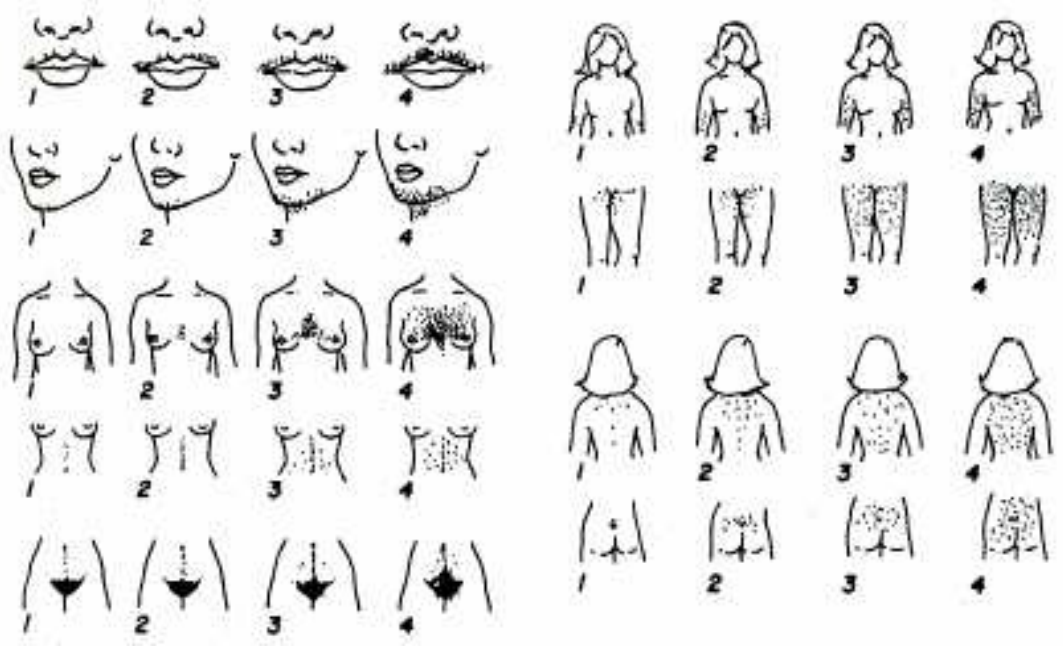
### **KLİNİK ve LABORATUVAR**

Genel olarak PKOS, peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2) (6).

Fizik muayenede nadiren virilizasyon bulguları, akantozis nigrikans saptanabilir.

PKOS’lu olgularda %20’lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (7). Oligomenore-anovulasyon için kabul edilen kriter ise yılda altı veya daha az sayıda adet görmektir.

Hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm en yaygın olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) metodu ile değerlendirilir (8). Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. Toplam mFG skoru  $\geq 8$  hirsutizm olarak tanımlanır.



Şekil 1. Ferriman-Gallwey skorlama skalası (9 nolu kaynaktan yararlanılmıştır.)

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Bunun yanı sıra etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm görülmeyebilir (10, 11).

PKOS’nda obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir (6, 12). Obezite genellikle bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS’lu hastalara ek riskler getirmektedir (13). Bel/kalça oranı 0.85’den fazla olduğunda android tipe yağ dağılımı söz konusudur (14, 15). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (16).

Hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve / veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir (3).

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların dışlanması gerekir. Ayırıcı tanıda, menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır.

Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen

salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünölmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir.

Testosteronun > 200 ng/dL, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)'ın > 7.000 ng/mL olması adrenal veya over tümörünü düşöndürmelidir.

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeyinin erken folliköler fazda < 2 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir (17). Bu değerin üzerindeki hastalarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı sonrası ölçölen 17-OHP seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur.

Cushing sendromunu düşöndüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçölmeye tarama için kullanılabilir. Hiperprolaktinemi ve tiroid disfonksiyonu da ayırıcı tanıda düşünölmeye gereken durumlardır. PKOS'nda %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliğı görölebilir. Tiroid hastalıklarında menströel düzensizlikler görölebilir, ancak çoğı zaman hastalıkla ilişkili diğere semptom ve bulgular tanıya yardımcı olur.

Hastalığın tanısında 1990 NIH kriterleri yerine 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerinin kullanımı konusunda tartışmalar devam etmektedir (18). Yeni tanı kriterleri PKOS tanımına yeni fenotipler eklemektedir (örneğin; hiperandrojenizmi olmayan bir hasta da PKOS tanısı alabilmektedir). Bu yeni fenotiplerin sendromu temsil edip etmediğı ve klasik PKOS tanımıyla ortak ve ayrılan yönlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 2. Polikistik over sendromunda belirti ve bulgular (7)

Hirsutizm	% 60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-69
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterus kanaması	%30
Normal menströel patern	%22

## **PKOS'nun PATOFİZYOLOJİSİ**

Yaygın bir endokrinolojik problem olmasına rağmen PKOS'nun patofizyolojisi hala net olarak gösterilememiştir. Patogenezde birçok mekanizma öne sürülmektedir. Başlıcaları şunlardır (19, 20):

1. İnsülin sekresyonu ve aktivasyonunda bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci,
2. Bir primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınımının sıklık ve amplitüdünde abartılı sekresyon,
3. Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan ve / veya adrenal androjen üretiminin artması,
4. Kortizol metabolizmasındaki değişiklik sonucu; androjen üretiminin artması,
5. Genetik geçiş.

### **1. İnsülin salınım ve etki bozuklukları**

İnsülin direnci, verilen belirli bir insülin miktarına karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını arttırmaktadır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için pankreastan insülin salgılanması artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir (21).

Öglisemik klemp tekniğiyle yapılan çalışmalar hiperinsülinemili hiperandrojenemik kadınların periferik insülin direnci ve azalmış hepatik insülin ekstraksiyonundan dolayı, azalmış insülin klirens oranına sahip olduklarını göstermiştir (22). İnsülin direncinin klinik önemi ise; yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen bozukluklar (DM, Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), büyüme gecikmesi, lipoatrofi) ve aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlardır (akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm vb.) (21, 23).

PKOS'nda insülin direnci gelişiminde etkili faktörler çok çeşitli olup bunlar arasında obezite, sitokrom P450c17 $\alpha$  aktivitesinde artış, SHBG seviyelerinde azalma üzerinde en çok durulanlardır. PKOS'lu hastaların %40-60'ında obezite mevcuttur. Obezitenin varlığı, diğer durumlarda olduğu gibi PKOS'nda da insülin direncini arttırmaktadır. Obez veya obez olmayan PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal

kadınlara göre insülin direnci ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (24). Obez PKOS'lu kadınlarda ise obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre insülin duyarlılığında azalma tespit edilmiştir (25). Obez PKOS'lu kadınlarda, kontrol grubu obez kadınlara göre, insülin duyarlılığında 2 kat azalma olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada ise, normal kadınlara göre serum insülin seviyeleri yüksek, insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmuştur (19). İnsülin duyarlılığındaki azalmaya ek olarak, Tip 2 DM'lu hastalarda olduğu gibi, PKOS'nda da pankreas  $\beta$  hücrelerinde sekretuar bozukluk olduğu gösterilmiştir (27).

Başlangıçta kompensasyon etkin olup görülen tek metabolik anormallik hiperinsülinemidir. Çoğu hastada pankreasın  $\beta$  hücreleri sonunda bu tempoya cevap verememekte, insülin düzeylerinde gelişen azalma önce glukoz toleransında bozulmaya yol açmakta, daha sonra tip 2 DM gelişmektedir. PKOS'lu kadınlarda  $\beta$  hücrelerindeki disfonksiyon glukoz intoleransı gelişmeden de belirlenebilmektedir (28). Böylece hastalarda BGT ve tip 2 DM riski artar.

Bununla birlikte, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (29). PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı durumunda; insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanırken, bazı araştırmacılar tarafından kalıcı olduğu ileri sürülen  $\beta$  hücre defekti devam eder (30). Obez PKOS'lu kadınlarda insülinin etkisine, ovaryan sitokrom P450c17 $\alpha$  aktivitesindeki artışın da aracılık ettiği gözlenmiştir (19). Plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki mevcut olduğundan bu kompensatuar hiperinsülinemi hipertansiyona ve koroner kalp hastalığı riskinde artışa yol açmaktadır (31, 32). İnsülin direnciyle birlikte trigliserid (TG) seviyeleri yükselmekte, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol azalmakta, bu kombinasyon koroner kalp hastalığına daha kuvvetli şekilde zemin hazırlamaktadır (33).

Hiperinsülineminin PKOS'nda androjen üretimini arttırdığı genel kabul gören görüştür. Hiperinsülinemi üç yolla hiperandrojenizm yapar. Bunlar:

- İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri ve insülin reseptörleri benzer yapıdadır. IGF-1'in teka hücrelerinin LH'a karşı androjen cevabını artırıcı etkisi mevcuttur. IGF-1 reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmaktadır.

-Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder (34). İnvitro çalışmalarda hem insülin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (35, 36). SHBG'in azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesini sağlamaktadır.

-IGF'lerin aktiviteleri, düşük moleküler ağırlıklı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)'ler tarafından düzenlenir. Yine yemek sonrasında olduğu gibi artmış insülin düzeyleri karaciğeri etkileyerek IGFBP-1 sentezini azaltmakta, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 düzeylerini düşürmektedir (37). IGFBP düzeylerindeki düşüş IGF-1 düzeylerindeki artış ile sonuçlanır. IGF-1 artışının teka hücrelerinden androjen sentezinin artması ile hiperandrojenizme ve endometriyumda büyümeye ve endometriyum kanserine yol açtığı iddia edilmiştir (38, 39).

Bununla birlikte PKOS'lu kadınların en az %50'sindeki insülin direnci için potansiyel mekanizmanın; insülin reseptörlerinin aşırı serin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. İnsülin reseptörlerinin ekstrensek bir faktörle serin fosforilasyonu, insülinin reseptör aracılı etkisini engeller (40).

Aynı zamanda serin fosforilasyonun, androjen biyosentezinde kilit rol oynayan P450c17 $\alpha$  enzim sisteminin hem adrenallerde hem de overlerde etkisini düzenlediği kabul edilmektedir. Bu bölgelerdeki serin fosforilasyonundaki tek bir defekt PKOS'lu kadınların bir kısmında hem insülin direncinden, hem de hiperandrojenizmden sorumludur (19). Sonuç olarak artmış serin fosforilasyonu, enzim aktivitesini ve androjen sekresyonunu artırır.

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı, OGTT ile HOMA'dır.

a. Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde çok daha basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda 8 IU/mL üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 IU/mL üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir (41, 42).

b. Açlık glukoz/insülin oranı: Pratikte sık olarak kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Açlık glukozu/açlık insülin oranının 4.5'tan küçük olması insülin direncini göstermektedir. Ancak, bu oranın doğruluğu obez olmayan hastalarda doğrulanmamıştır (41, 42).

c. Hiperglisemik glukoz klemptekniği: Metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz/insülin) (41, 42, 43).

d. Öglisemik hiperinsülinemik klemptekniği: Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek, glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. İnsülin direnci olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler (41, 42, 44).

e. İntravenöz insülin tolerans testi: Pahalı olmayan hızlı, uygulaması kolay, nispeten güvenli bir yöntemdir. Sonuç değeri ne kadar çok yüksek olursa insülin direncinin o kadar az olduğu düşünülür (38, 39). 0.1U/kg insülin intravenöz olarak yapılır ve 1-3-5-7-10-12-15. dakikalarda kan şekeri ölçülür. İnsülin duyarlılığı ile kan şekerinin düşme hızı orantılıdır (45).

f. OGTT ve HOMA: OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik  $\beta$  hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap yeteneğini yansıtmamasından dolayı,  $\beta$  hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıkça kullanılır (41, 42, 46).

HOMA;  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir. HOMA diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır (41, 43, 47). Bu metoda göre yüksek HOMA değerleri düşük insülin duyarlılığını gösterir. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (23, 48). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. Yapılan bir çalışmada HOMA'nın insülin direncini göstermede açlık glukoz/insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (48).

## **2. Primer nöroendokrin defekt**

PKOS'nda hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar olduğu gösterilmiştir. LH atımlarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama 24 saatlik serum LH konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (26). GnRH atım sıklığındaki artış ve GnRH uyarısına artmış hipofizer cevap başlıca sorumlu tutulan mekanizmalardır. LH'un hem atım hem de frekansı artmıştır ancak temel olarak amplitüdü artar. LH, teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH, granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. LH konsantrasyonu, FSH'a göre artarsa, overler öncelikle androjen sentezlerler (20). Bu durum hiperandrojenizm ve follikül maturasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca LH'un diurnal ritmi PKOS'lu kadınlarda bozulmuştur. En yüksek LH seviyeleri normalde beklenildiği gibi gece değil, öğleden sonra olmaktadır (49).

Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir; hatta PKOS'lu kadınların (özellikle obez olmayanlarda) yalnızca üçte birinde LH hipersekresyonu görülür (50).

## **3. Androjen sentez defekti**

Bir çok araştırmacı PKOS'unda temel anormalliğin artmış intraovaryan androjen konsantrasyonu olduğunu öne sürmüşlerdir.

Yakın zamandaki çalışmalar PKOS bağlantılı hiperandrojenizmin, ovaryen teka hücre steroidogenez intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir (19). Ovaryan folliküller; dokuda androjen hakim olan ortamda östrojeni yetersiz sentezler ve folliküller yeterince gelişemez (19, 51). PKOS'nda teka hücrelerinde, 17  $\beta$  hidroksteroid dehidrogenaz (17  $\beta$  HSD) enzim aktivitesi etkilenmeksizin P450c17 $\alpha$  ve 3  $\beta$  hidroksteroid dehidrogenaz (3  $\beta$  HSD) enzim aktivitesi sırasıyla %500 ve %1000'den fazla artmış olarak bulunmuştur (19). Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda buserelin testine 17-OHP cevabı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur (52). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi olarak, P450c17 $\alpha$ 'nın anormal regülasyonu gösterilmiştir. PKOS'lu kadınların her bir teka hücresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış androstenedion üretiminin önemli bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (53).

#### **4. Artmış periferik kortizol metabolizması**

PKOS'lu kadınların %25'inde artmış adrenal androjen üretimi bulunur. Kortizol metabolizması için önemli yan yollar; kortizolun 5 alfa redüktaz ve 5 beta redüktaz enzimi tarafından karaciğerde inaktivasyonu ve karaciğer ile yağ dokusunda 11-beta hidroksi dehidrogenaz (11  $\beta$  HSD) ile kortizona reversibl dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11  $\beta$  HSD aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bunun sonucunda da normal serum kortizol seviyelerini temin etmek için ACTH salınımı kompensatuar artmıştır. PKOS'lu kadınlarda kortizolun idrar metabolitlerinin anormal olması ve artmış adrenal androjen üretimi olması bu teoriyi desteklemektedir (19). PKOS'lu kadınların %50'si aşırı kilolu olup, obezite de kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabilmektedir.

#### **5. PKOS'nda genetik**

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (54). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (55). Bununla birlikte, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksi eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (55).

İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir (56). Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır (57). PKOS'nun otozomal geçişli bir hastalık olduğu, 2 alel tarafından kontrol edildiği ve monogenik bir özelliğe sahip olduğu da bildirilmiştir (19, 58).

#### **PKOS'nda UZUN DÖNEM SAĞLIK PROBLEMLERİ**

##### **Hirsutizm, alopesi ve akne:**

PKOS'nda en önemli özellik kronik anovulasyon olup olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz, şiddetli uterin kanama şeklinde kendini göstermektedir (50,

59). Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların yaklaşık %70'inde kozmetik açıdan rahatsız edecek derecede hirsutizm mevcuttur. Hirsutizm gelişmesi kandaki androjen düzeyinin yanı sıra kıl folliküllerinin androjenlere karşı duyarlılığına da bağlıdır. Yani anovulatuvar, hiperandrojenik kadınlarda klinik olarak hirsutizm mevcut olmayabilir. Hiperandrojenizm alopesi ve akneye de neden olabilir (60).

### **Obezite:**

PKOS'lu hastalarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir. PKOS'nda obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir (6, 12). PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı ülkeler ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Amerika'daki PKOS'lu kadınlar genellikle Avrupalı kadınlardan daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler. Artmış yağ dokusu; özellikle visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (20). Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımı söz konusudur (14, 15). Bu durum; androjen düzeylerinde artma ve böylece de glukoz toleransında, insülin sekresyonunda, lipid profilinde anormalliklere neden olur (61).

Kalp-damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantı şeklinde) belirlenmiştir. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (16).

### **Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) , tip 2 diabetes mellitus (DM):**

PKOS'nda insülin direnci ve pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu BGT ve tip 2 DM gelişmesinde başlıca nedenlerdir (19). Kırklı yaşlarda PKOS'lu hastaların %30 ile %40'ında BGT, %10'unda da tip 2 DM mevcuttur ve bu oranlar benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede daha yüksektir (23). Yaş, beden kitle indeksi (BKİ), artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'nda diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (62). PKOS hastalarında BGT ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur ve PKOS'nda tanı almamış DM sıklığı %10'dur (62). PKOS'lu kadınlarda insülin aktivitesindeki post reseptör defekt ve insülin

sekresyonunda defekt DM gelişiminde önemli rol oynar (61). Bu nedenlerle PKOS, tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. Açlık glukoz düzeyleri Tip 2 DM için zayıf belirleyicidir; bu nedenle PKOS'lularda OGTT yapılmalıdır, PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2.saat glukozla uyarılmış glukoz seviyeleri, açlık glukoz düzeylerinden daha değerlidir (63).

### **Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon:**

Obezite ve insülin direnci nedeniyle PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon riski 3 kat daha fazladır (61). Postmenopozal PKOS'lu kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon açısından belirgin oranda yükseklik saptanmıştır (19). İnsülin vasküler endotel nitrik oksit sentezini düzenler, vasküler dokuda bozulmuş insülin etkisi endotel disfonksiyonu, arteriyel komplansta azalma ve böylece artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (64).

### **Dislipidemi:**

Dislipidemi PKOS'nda en sık görülen metabolik anormallik olup total kolesterol, TG ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek, HDL ve ApoAI düzeyleri düşüktür (65, 66).

Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu bildirilmektedir (67). Hepatik lipaz aktivitesinin PKOS'lu kadınlarda artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar daha aterojenik özelliktedir. Bu da HDL'de azalma ve LDL'de artmayı açıklamaktadır (68). Testosteron (T), abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci ise, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (61).

### **Kardiyovasküler hastalık:**

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık (KVH) için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (69). Aşırı kilolu, anovuluar kadınlarda anormal lipoprotein profilinin oluşmasında insülin direnci, androjenlere göre daha

önemli bir faktördür (66). Zayıf, anovulatuvar kadınlarda bile hiperinsülinemi diğer faktörlerden bağımsız olarak KVH riskini artırmaktadır (70). Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri insülin direnci ile ilişkilidir ve intravasküler trombozu arttıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (40).

Endotelin-1 (ET1) plazma seviyeleri ile T seviyeleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (19, 71). Kronik inflamasyonun da KVH için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. PKOS'nda CRP seviyesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum obezite ve insülin direnci ile bağlantılı iken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir (71, 72).

Bütün bu predispozan faktörlerle PKOS'lu kadınlarda koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda artmış morbidite ve mortalite söz konusudur ve bu metabolik bozukluklar androjen seviyelerinden daha çok yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir (19).

### **Metabolik sendrom:**

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

Metabolik sendromun bu kadar çok bileşeni olması nedeniyle çeşitli kurumlar tarafından sınıflamalar oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı, hem klinik pratikte hem de bilimsel çalışmalarda uygulama kolaylığından dolayı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III ( National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III) sınıflamasıdır. Metabolik sendrom için NCEP tanımı aşağıdaki beş kriterden en az üçünü içermelidir:

- 1) Bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm, (son zamanlarda: Uluslararası Diyabet Topluluğu (IDF)' nun tanımında kullanılan bel çevresi için, erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm kriteri daha çok kullanılmaktadır.)
- 2) TG > 150 mg/dL,
- 3) HDL: erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL,
- 4) Kan basıncı: > 130/85 mmHg ve

5) Açlık kan şekeri 110-125 mg/dL olmalıdır (73, 74, 75).

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran %24 olarak tespit edilmiştir (40).

#### **Uyku-apne sendromu:**

Yapılan çalışmalarda, PKOS'nda obstrüktif sleep apne prevalansının tek başına obezite ile açıklanamayacak şekilde yükselmiş olduğu gösterilmiştir. Sleep apnenin derecesinin BKİ ile korele olmadığı bulunmuştur. İnsülin direnci, bu durum için yaş, BKİ veya dolaşımdaki T seviyelerinden daha güçlü bir belirleyici faktör olarak görülmektedir (49).

#### **İnfertilite:**

İnfertiliteden sorumlu olarak anovulasyon gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda ovulasyon nadiren oluştuğu için gebe kalma süreleri uzamaktadır. Ancak bunun dışında infertilite için bir çok farklı nedenler de vardır.

#### **Kanser:**

Kronik anovulasyon, kronik karşılanmamış östrojen etkisi, obezite ve hiperinsülinemi PKOS'lu hastalarda endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracak faktörlerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (76). PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunamamıştır (77).

## **PKOS'nun TEDAVİSİ**

Tedavinin amaçları;

1. Yaşam tarzını değiştirerek normal vücut ağırlığına kavuşmak,
2. KVH riskini azaltmak,
3. Hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalık ve DM risklerini artırıcı etkisini engellemek,
4. Androjenlerin sentezinin ve dolaşımdaki miktarının azaltılması,
5. Endometriyumu, karşı koyulamayan östrojenin etkisinden korumak,
6. Gebelik için ovulasyonu indüklemek olmalıdır.

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinemediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle hastanın semptomlarına yöneliktir. Hastalığın uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda giderek önem kazanmaktadır. Obezite tek başına PKOS'nun nedeni olmasa bile, kısır döngüye katkıda bulunan önemli bir faktördür. Kilo kaybı hem insülin hem de androjen düzeyini azaltmakta, IGFBP-1 düzeylerini artırmaktadır (78). Kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin direnci azalır.

Buna ek olarak düzenli egzersiz insülin direnci olan PKOS'lu olgularda insülin direncinin gerilemesine yardımcı olmaktadır. Kilo vermek için kullanılan diyet türünün önemi yoktur (78). Düşük kalorili diyet ile sağlanan kilo kaybını metformin tedavisi artırmakta iken glitazonların böyle bir etkisi yoktur (79).

### **Antiandrojenler:**

**Spironolakton:** Spironolakton aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu bir diüretiktir. Spironolakton, hirsutizm tedavisinde, ovaryan ve adrenal androjen sentezi inhibisyonu, kıl follikülünde androjen reseptörü için yarışma ve doğrudan 5 $\alpha$  redüktaz aktivitesinin baskılanması gibi yollarla etki gösterir (80).

**Siproteron asetat:** Siproteron asetat kuvvetli bir progestasyonel ajandır ve hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder (81).

**Oral kontraseptifler:** Hipofizer LH sekresyonunu inhibe ederek ovaryan androjen üretimini azaltırlar. İçindeki östrojen karaciğerde SHBG üretimini artırarak biyolojik aktif serbest T'u azaltır.

**Flutamid:** Prostat kanseri tedavisinde endikasyon almış saf anti-androjendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve siproteron asetatına benzerdir. T ve DHT'un reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder.

Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek anti-androjendir.

**Bikalutamid:** Yapısı T'a benzeyen antiandrojen bir ilaçtır. T'un reseptöre bağlanmasını bloke eder. İlk olarak prostat kanserinde kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada bikalutamid hirsutizm tedavisinde etkili bulunmuştur (82).

**Finasterid:** Kıl follikülleri üzerine en güçlü androjen aktiviteye sahip olan DHT'un T'dan dönüşümünü sağlayan 5 alfa-redüktaz enziminin inhibitörüdür. Kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir. Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir.

#### **İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar:**

PKOS'nda insülin direncinin etkisinin fark edilmesiyle insülin duyarlılaştırıcı ilaçların önemi ve kullanımı giderek artmıştır.

**Metformin:** Biguanid grubu bir oral anti hiperglisemik ajandır ve tip 2 DM tedavisinde kullanılır. İnsülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan ovaryen ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (83, 84). Metformin kilo kaybına neden olmakta, bel/kalça oranını düşürmekte, LDL ve TG seviyelerini azaltmakta ve HDL seviyelerini arttırmaktadır (85, 86). Metformin aynı zamanda PAI-1 ve lipoprotein a düzeylerinde azalmaya neden olur (86). Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır (85).

**Tiazolidinedionlar (TZD):** İnsülin hassaslaştırıcı oral anti diyabetiklerdendir. TZD'lar özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırır, yağ hücrelerinin diferansiyasyonu stimüle olur (87). Roziglitazon ile yapılan çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve glukoz toleransında düzelme, LH değişikliklerinden bağımsız olarak ovaryen androjen üretiminde azalma , T düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon sağlanmıştır (88, 89).

**D-chiro-inositol:** Ticari olarak henüz PKOS tedavisinde kullanılmayan, insülin duyarlılaştırıcı bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu obez kadınlarda ovulasyon sıklığını ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (90).

## GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2006-Mart 2010 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve sıradan alınan toplam 95 PKOS'lu hasta grubu üzerinden yürütüldü. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışma protokolü Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan geçti ve tüm hastalardan onay alındı. Çalışma kapsamındaki tüm hastalar aynı doktor tarafından değerlendirildi.

Son altı ay içinde PKOS nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar 16-40 yaş arasındaydı. Hastalara 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konuldu. Buna göre; aşağıdaki üç kriterden ikisini taşıyanlar PKOS tanısı aldı.

1. Oligomenore ve/veya anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Pelvik ve/veya vaginal ultrasonografide polikistik overler.

Bu tanı kriterlerine göre hastalar 4 gruba ayrıldı;

1. Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA),
2. Grup: Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları + Ultrasonografi de polikistik overler (HA+PKO),
3. Grup: Oligomenore ve/veya anovulasyon + Ultrasonografide polikistik overler (PKO+OA),
4. Grup: Ultrasonografide polikistik overler + Oligomenore ve/veya anovulasyon + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA+OA+PKO).

Buna göre 1. gruptan 13 hasta, 2. gruptan 14 hasta, 3. gruptan 11 hasta ve 4. gruptan 57 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tanı amacıyla öncelikle hastalardan anamnez alındı. Anamnezde özellikle oligomenore (yılda altı veya daha az sayıda adet) veya amenore (yılda iki veya daha az sayıda adet) varlığı sorgulandı. Hirsutizm, menstruasyon, fertilité öyküsü, medeni hali ve ilaç hikayeleri kaydedildi. Hastaların birinci derece yakınlarında DM, hipertansiyon (HT), KVH öyküsü ve obezite olup olmadığı sorgulandı.

Hastaların anne ve kız kardeşinde PKO öyküsü, hirsutizm, oligomenore ve infertilite olup olmadığı kaydedildi.

Fizik muayenede; hastaların kan basınçları ölçüldü. Bel, kalça çevreleri ve bel/kalça oranları kaydedildi. Bel çevresi umblikus hizasından ve kalça çevresi ise kalçanın en geniş yerinden ölçüldü. Vücut ağırlığı (kg) boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek BKİ hesaplandı. Hirsutizm mFG metodu ile değerlendirildi. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırt, bel, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında puanlandırıldı. mFG skoru sekiz ve üzeri olanlar hirsut olarak kabul edildi. Akne, ciltte yağlanma, ses kalınlaşması, kilo artışı ve androjenik alopesisi olan hastalar klinik hiperandrojenizm olarak değerlendirildi.

Hastalardan, 12 saat açlığı takiben, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG için serum örnekleri alındı. Ardından 75 gramlık OGTT ile glukoz ve insülin cevaplarına bakıldı. Menstrüel siklusun erken folliküler fazında (menstrüel siklusun 2-5. günleri), sT3, sT4, TSH, kortizol, prolaktin, LH, FSH, östradiol (E<sub>2</sub>), 17-OHP, A, serbest T, tT, DHEAS ve SHBG seviyelerine bakıldı, Serbest Androjen İndeksi (SAİ=Total T nmol/L x 100/SHBG nmol/L) hesaplandı.

Hastalara yine folliküler dönemde, adrenokortikal cevabı değerlendirmek için ACTH uyarı (0.5 mg Synacthen IM) testi ve ovaryan cevabı değerlendirmek için de buserelin testi yapıldı.

Düzenli adet gören hastalarda adet görmesi beklenirken, düzenli adet göremeyen hastalarda medroksiprogesteron asetat ile indüklenmiş adet kanaması oluşturulduktan sonra laboratuvar tetkikleri için kan örnekleri alındı.

Hastalarda ovulasyon olup olmadığını anlamak için luteal fazda (adetin 22-24. günlerinde) progesteron seviyelerine bakıldı; 4ng/mL (10 nmol/L) altında olanlar anovulatuvar olarak değerlendirildi (91).

Ayrıca Cushing hastalığını ekarte etmek amacıyla hastalara 1mg deksametazon supresyon testi uygulandı. Gece 23.00'da 1 mg deksametazon alan hastaların sabah açken kortizol seviyeleri ölçüldü; 1.8µg/dL altında olanlarda Cushing hastalığı dışlandı.

Hastalarda anamnezlerine ve fenotipik özelliklerine göre akromegali dışlandı.

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ** : Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası, 10–12 saatlik açlığı takiben, hastalardan intravenöz (i.v) bazal kan örneği alındı (0.dakika kanı). Ardından 75 gr glukoz 300 ml suda eritilerek içirildi. Daha sonra 30., 60., 90., 120.dakikalarda glukoz ve insülin tayinleri için venöz kan örnekleri alındı. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 1997 kriterlerine göre hastalarda DM, BGT, bozulmuş açlık glukozu tanısı tanımlandı (92).

ADA'nın tanımına göre :

Bozulmuş açlık glukozu : Açlık glukozu  $\geq 110$  mg/dL ve  $< 126$  mg/dL

Bozuk glukoz toleransı : OGTT'nde 120. dakikada kan şekeri (KŞ) 140-199 mg/dL

Diabetes Mellitus : Açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dL veya

OGTT'nde 120. dakika veya rastgele bakılan KŞ  $\geq 200$  mg/dL olması olarak kabul edilmiştir.

OGTT'ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak, insülin direnci indeksi HOMA-IR aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

HOMA-IR: Açlık plazma glukozu ( mmol/L) x Açlık plazma insülini ( $\mu$ IU/ml)/22.5

Bu formüle göre yüksek HOMA-IR düşük insülin duyarlılığını (yüksek insülin direncini) göstermektedir. Çalışmamızda HOMA-IR değeri 2.5'in üzerinde olanlarda insülin direnci olduğu kabul edildi. Ayrıca OGTT'nde elde edilen alan (AUC : Area under the curve) matematiksel yamuk formülü kullanılarak hesaplandı.

AUC (glukoz):

$$[(\text{Glu}0+\text{Glu}30)\times 30+(\text{Glu}30+\text{Glu}60)\times 30+(\text{Glu}60+\text{Glu}90)\times 30+(\text{Glu}90+\text{Glu}120)\times 30]/2$$

Glu0,30,60,90,120 :OGTT'nde 0.,30.,60.,90.,120. dakika glukozları (mg/dL),

AUC(insülin):

$$[(\text{İns}0+\text{İns}30)\times 30+(\text{İns}30+\text{İns}60)\times 30+(\text{İns}60+\text{İns}90)\times 30+(\text{İns}90+\text{İns}120)\times 30]/2$$

İns0,30,60,90,120: OGTT'nde 0.,30.,60.,90.,120. dakika insülinleri ( $\mu$ IU/mL).

**ACTH TESTİ** : Folliküler fazda (menstrüel siklusun 2-5. günleri), gece açlığını takiben sabah saat 8.00-10.00 saatleri arası kortizol ve 17-OHP için kan alındı (0.dakika kanı). Ardından 0.5 mg sentetik ACTH (Synacthen Depot ampul 1mg, Novartis, France) İM olarak yapıldı. Daha sonra 30. dakika ve 60. dakika ve 120. dakikalarda serum kortizol ve 17-OHP için kan alındı. Test sonucunda pik 17-OHP cevabının 13.4 ng/mL'nin üzerinde olması 21-OH eksikliğine bağlı NKAH yönünde değerlendirildi (93). NKAH şüphesi olanlar ayrıca i.v. ACTH uyarı testi ile yeniden değerlendirildi.

**BUSERELİN TESTİ** : Menstrüel siklusun folliküler fazında (adetin 2–5. günleri) i.v. kateter yerleştirildikten sonra, bazal kan örneği alındı (0.saat kanı). Hemen sonra 1 mg buserelin (Suprifact pro injectione flakon, Hoechst Marion Roussel, Germany) subkutan olarak yapıldı. Sonrasında altı saat aralıklarla yani ilaç enjeksiyonununun, 6., 12., 18., 24. saatlerinde kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden FSH, LH, E<sub>2</sub> ve 17-OHP değerleri çalışıldı (110). Çalışma ve kontrol grubunun AUC (FSH), AUC (LH), AUC (E<sub>2</sub>), AUC (17-OHP) değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

AUC (FSH):

$$[(FSH_0+FSH_6) \times 6 + (FSH_6+FSH_{12}) \times 6 + (FSH_{12}+FSH_{18}) \times 6 + (FSH_{18}+FSH_{24}) \times 6] / 2$$

FSH 0, 6, 12, 18, 24: Buserelin testinde 0., 6., 12., 18., 24. saat FSH değerleri (mIU/mL)

AUC (LH):

$$[(LH_0+LH_6) \times 6 + (LH_6+LH_{12}) \times 6 + (LH_{12}+LH_{18}) \times 6 + (LH_{18}+LH_{24}) \times 6] / 2$$

LH 0, 6, 12, 18, 24: Buserelin testinde 0., 6., 12., 18., 24. saat LH değerleri (mIU/mL)

$$AUC (E_2): [(E_2_0+E_2_6) \times 6 + (E_2_6+E_2_{12}) \times 6 + (E_2_{12}+E_2_{18}) \times 6 + (E_2_{18}+E_2_{24}) \times 6] / 2$$

E<sub>2</sub> 0, 6, 12, 18, 24: Buserelin testinde 0., 6., 12., 18., 24 saat E<sub>2</sub> değerleri (pg/mL)

AUC (17-OHP):

$$[(17-OHP_0+17-OHP_6) \times 6 + (17-OHP_6+17-OHP_{12}) \times 6 + (17-OHP_{12}+17-OHP_{18}) \times 6 + (17-OHP_{18}+17-OHP_{24}) \times 6] / 2$$

17-OHP<sub>0</sub>, 6, 12, 18, 24: Buserelin testinde 0., 6., 12., 18., 24. saat 17-OHP değerleri (ng/mL).

Tüm hastaların alınan venöz kan örneklerinde biyokimyasal incelemeler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Bir gecelik açlık sonrası serum total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol ve TG (Beckman Coulter, Synchron LX 20/LX20 pro, mg/dL) düzeyleri ile enzimatik reaksiyonlar ile ölçüldü.

Hormonal tetkikler Erciyes Üniversitesi Nükleer Tıp laboratuvarında çalışıldı; FSH (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için follüküler fazda; 2.5 - 10.2 mIU/mL), LH (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için follüküler fazda; 1.9 - 12.5 mIU/mL), serbest T (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 0.29 - 3.18 pg/mL), tT (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 11 - 80 ng/dL), insülin (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile ( $\mu$ IU/mL), E<sub>2</sub> (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için follüküler fazda; 11 - 69 pg/mL), 17-OHP (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler kadın için follüküler fazda; 0.11 - 1.08 ng/mL), Kortizol (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler sabah; 5.0 - 26 $\mu$ g/dL), SHBG (IRMA, DSL-5100 i) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 32 - 100 nmol/L), DHEAS (DSL-3500) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 1330 - 4410 ng/mL), A (DSL-3800) RİA kiti ile (normal değerler kadın için; 0.10 - 3.08 ng/mL), Progesteron (Immulite-2000) RİA kiti ile, PRL (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemi ile (normal değerler kadın için (gebelik dışı); 2.8 - 29.2 ng/mL), sT3 (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler ; 2.2 - 4.7 pg/mL), sT4 (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler; 8 - 20 pg/mL), TSH (Biosourche, Nivelles, Belgium) RİA kiti ile (normal değerler; 0.2 - 4.5  $\mu$ IU/mL) çalışılmıştır.

Tüm ultrasonografik incelemeler Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, aynı doktor tarafından (Y. Ş.), pelvik ve vaginal prob kullanılarak yapıldı (Toshiba, Nemio SSA - 550A ). 2 - 9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follükül olması ve/veya artmış over volümü ( > 10 mL) polikistik over olarak tanımlandı. Bu bulgunun tek overde olması yeterli kabul edildi (3).

Hiperandrojenemi, androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının laboratuvar referanslarına göre normalden daha yüksek olması olarak kabul edildi.

(DHEAS > 4410 ng/mL, A > 3.08 ng/mL, tT >80 ng/dL, serbest T > 3.18 pg/mL).

Daha sonra PKOS alt fenotipleri, kendi aralarında karşılaştırıldı.

**İstatistiksel Yöntemler:** Tüm veriler SPSS programıyla bilgisayara yüklendi ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Parametrik koşulu sağlayan verilerin dağılımı  $X \pm SD$  olarak tanımlandı. Verilerdeki normallik analizi Shapiro-Wilk Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız dört grubun karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Fark çıkan grubun ikili karşılaştırmaları Tukey Test ile yapıldı. Normal dağılmayan grupların karşılaştırmalarında non parametrik test (Kruskal-Wallis) kullanılarak ortanca değerleri tespit edildi ve OD (min-max) olarak tanımlandı. Bunların fark çıkan gruplarının ikili karşılaştırmalarında Dunn Testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi yapıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma PKOS tanısı almış 95 hastadan oluşturuldu. Bu hastalar alt fenotipleri temsilen dört gruba ayrıldı. 95 hastanın 14'ünü (% 14.7) 1. grup (HA+OA), 13'ünü (%13.7) 2. grup (HA+PKO), 11'ini (%11.6) 3. grup (PKO+OA) ve 57'sini (%60) 4. grup (HA+OA+PKO) oluşturdu. Hastaların 53'ü (%55.8) hirsutizm, 28'i (%29.5) adet düzensizliği, 3'ü (%3.2) kilo alma, 10'u (%10.5) infertilite ve biri (%1.1) akne şikayeti ile başvurdu. Semptomlarına bakıldığında hastaların 53'ünde (%55.8) kilo alma, 57'sinde (%60) saç dökülmesi, 39'unda (%41.1) akne ve evli olan 42 hastanın 22'sinde (%52.4) infertilite vardı. Gruplar arasında akne, kilo alma, saç dökülmesi semptomlarının varlığı karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. İnfertilite açısından evli hastalar değerlendirildiğinde 2. grupta diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Tablo 3'de gruplar arasında semptomların karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 3. PKOS alt gruplarında semptomların karşılaştırılması

SEMPTOMLAR	GRUP 1 (HA+OA)	GRUP 2 (HA+PKO)	GRUP 3 (PKO+OA)	GRUP 4 (OA+HA+PKO)	Ki-Kare	p
<b>Akne</b>	9 hasta (%64.3)	5 hasta (%38.5)	4 hasta (%36.4)	21 hasta (%36.8)	3.676	AD
<b>Kilo Alma</b>	7 hasta (%50)	3 hasta (%23.2)	7 hasta (%63.6)	36 hasta (%63.2)	7.360	AD
<b>Saç Dökülmesi</b>	9 hasta (%64.3)	7 hasta (%53.8)	7 hasta (%63.6)	34 hasta (%59.6)	0.376	AD
<b>İnfertilite</b>	3 hasta (%75) (toplam 4)	(0 hasta)* (%0) (toplam 6)	3 hasta (%75) (toplam 4)	16 hasta (%57.1) (toplam 28)	8.495	< 0.05

AD: Anlamli değil,

\*: Farklılığın olduğu grubu göstermektedir.

GRUP 1 (HA+OA): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + oligo ve/veya amenore,

GRUP 2 (HA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Polikistik over,

GRUP 3 (PKO+OA): Polikistik over + oligo ve/veya amenore,

GRUP 4 (HA+OA+PKO): Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi + Oligo ve/veya amenore + Polikistik over.

Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, yaşlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama yaş değerleri 1. grupta 21 yaş (16 - 40), 2. grupta 27 yaş (20 - 34), 3. grupta 24 yaş (18 - 28) ve 4. grupta 23 yaş (16 - 36) olarak tespit edildi. BKİ ve bel/kalça oranı açısından değerlendirildiğinde yine gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Ortalama BKİ 1. grupta  $26.35 \pm 4.05 \text{ kg/m}^2$ , 2. grupta  $24.54 \pm 5.36 \text{ kg/m}^2$ , 3. grupta  $30.18 \pm 8.29 \text{ kg/m}^2$  ve 4. grupta ise  $29.00 \pm 6.32 \text{ kg/m}^2$  idi ( $p=0.055$ ). Ortalama bel/kalça oranları ise sırasıyla;  $0.77 \pm 0.05$ ,  $0.77 \pm 0.05$ ,  $0.80 \pm 0.08$  ve  $0.80 \pm 0.07$  olarak bulundu. mFG skoru 1. grupta 14 (9 - 22), 2. grupta 13 (6 - 24), 3. grupta 5 (0 - 7) ve 4. grupta 13 (4 - 24) olarak bulundu. Buna göre mFG skoru 3. grupta anlamlı olarak diğer gruplardan daha düşüktü ( $p < 0.01$ ). Hasta gruplarının bakılan tam kan sayımları ve kan biyokimya değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Tüm hastaların prolaktin seviyeleri ve tiroid fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi.

Cushing Hastalığını dışlamak amacıyla hastalara 1 mg deksametazon supresyon testi yapıldı; 7 hasta dışında tüm hastalarda bakılan kortizol seviyesi  $1.8 \mu\text{g/dL}$  altındaydı.

Kortizol seviyesi 1.8µg/dL üzerinde çıkan 7 hastaya, 2 mg deksametazon supresyon testi yapıldı ve hepsinde kortizol 1 µg/dL altındaydı.

Tüm hastalara erken folliküler dönemde yapılan sentetik ACTH (Synacthen depot ampul) ile 0.5 mg intramusküler ACTH uyarı testinde hastalarda adrenal enzim defekti saptanmadı.

Ortalama T.kolesterol seviyeleri 1.grupta  $171.21 \pm 42.44$  mg/dL, 2. grupta  $163.08 \pm 38.46$  mg/dL, 3. grupta  $181.73 \pm 32.54$  mg/dL ve 4. grupta  $175.39 \pm 28.16$  mg/dL olarak değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. HDL, LDL seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu. Ancak TG seviyesi 2. grupta en düşük , 4. grupta ise en yüksek seviyedeydi. 2. grup ile 4. grup arasında anlamlı fark izlendi ( $p < 0.01$ ), diğer gruplar arasında fark yoktu. Tablo 4'te PKOS alt gruplarının serum lipid seviyeleri verilmiştir.

Tablo 4. PKOS gruplarının HDL, LDL, TG değerlerinin dağılımı

	<b>GRUP 1</b> <b>(n=14)</b> <b>OD(min-max)</b>	<b>GRUP 2</b> <b>(n=13)</b> <b>OD(min-max)</b>	<b>GRUP 3</b> <b>(n=11)</b> <b>OD(min-max)</b>	<b>GRUP 4</b> <b>(n=57)</b> <b>OD(min-max)</b>	<b>p</b>
<b>HDL</b> <b>mg/dL</b>	46 (20 - 78)	44 (36 - 78)	43 (32 - 81)	42 (21 - 74)	AD
<b>LDL</b> <b>mg/dL</b>	90 (45 - 152)	93 (66 - 178)	105 (61 - 164)	105 (55 - 162)	AD
<b>TG</b> <b>mg/dL</b>	69 (19 - 242) <sup>ab</sup>	54 (30 - 226) <sup>a</sup>	79 (48 - 189) <sup>ab</sup>	106 (42 - 60) <sup>b</sup>	< 0.01

Değerler ortanca olarak verilmiştir.

AD: Anlamlı değil.

Alfabetik üst simgeler: Çoklu karşılaştırma testlerine göre aynı harfler grupların benzerliğini, farklı harfler ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığı temsil eder.

Hasta gruplarının hormonal özellikleri değerlendirildiğinde; ortalama DHEAS seviyeleri 1. grupta  $2438.36 \pm 1566.68$  ng/mL, 2. grupta  $2467.62 \pm 1673.67$  ng/mL, 3. grupta  $2783.09 \pm 1274.79$  ng/mL ve 4. grupta  $2517.60 \pm 1222.32$  ng/mL olarak ölçüldü ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. SHBG ve tT düzeyleri de benzerdi.

Ortalama SAI seviyeleri de tüm gruplarda benzerdi. serbest T ve A düzeyleri 3. grupta 4. gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hasta gruplarının ortalama bazal LH düzeyleri karşılaştırıldığında; 2. grupta, 1. ve 4. gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ), 3. grupta diğer gruplar arasında fark izlenmedi. FSH seviyeleri tüm gruplarda benzerdi.

LH/FSH değerlerine bakıldığında ise yine 2. grup, 1. ve 4. gruptan anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ). 3. grupta LH/FSH oranı açısından diğer gruplarla arasında fark yoktu. Ortalama bazal kortizol, E<sub>2</sub>, 17-OHP değerleri tüm gruplarda aynıydı. Tablo 5'te PKOS alt gruplarının hormon değerleri verilmiştir.

Tablo 5. PKOS gruplarının hormon değerlerinin dağılımı

	<b>GRUP 1</b> (n=14) OD(min-max)	<b>GRUP 2</b> (n=13) OD(min-max)	<b>GRUP 3</b> (n=11) OD(min-max)	<b>GRUP 4</b> (n=57) OD(min-max)	<b>P</b>
<b>SHBG</b> nmol/L	41.50(6.00-382.00)	57.00(18.00-121.00)	31.00(22.00-139.00)	33.00(6.00-154.00)	AD
<b>tT</b> ng/dL	68.50(32.00-131.00)	56.00(26.00-130.00)	69.00(27.00-81.00)	68.00(13.00-231.00)	AD
<b>sT</b> pg/mL	2.61(1.46-8.09) <sup>ab</sup>	2.38(1.25-3.43) <sup>ab</sup>	1.89(1.03-3.09) <sup>a</sup>	2.91(1.13-8.09) <sup>b</sup>	< 0.05
<b>SAİ</b>	5.65(0.55-69.98)	3.64(1.69-18.04)	5.26(1.97-9.94)	7.89(0.63-72.87)	AD
<b>A</b> ng/mL	2.45(1.05-5.83) <sup>ab</sup>	2.61(1.30-9.90) <sup>ab</sup>	2.34(1.18-3.07) <sup>a</sup>	3.48(1.29-9.05) <sup>b</sup>	< 0.05
<b>LH</b> mIU/mL	5.97(3.24-24.39) <sup>a</sup>	3.93(1.26-5.33) <sup>b</sup>	5.24(0.77-15.26) <sup>ab</sup>	6.06(1.69-20.81) <sup>a</sup>	< 0.05
<b>FSH</b> mIU/mL	5.31(3.52-7.21)	5.39(3.10-54.75)	4.52(2.06-7.80)	5.44(1.43-10.64)	AD
<b>LH/FSH</b>	1.09(0.53-4.62) <sup>a</sup>	0.66(0.33-1.20) <sup>b</sup>	1.07(0.37-1.97) <sup>ab</sup>	1.17(0.30-5.42) <sup>a</sup>	< 0.05
<b>E<sub>2</sub></b> pg/mL	52.18(21.77-145.88)	60.73(40.20-240.78)	61.45(11.85-106.00)	53.81(9.54-169.96)	AD
<b>17-OHP</b> ng/mL	1.45(0.55-5.78)	1.46(0.36-5.59)	1.08(0.50-1.61)	1.49(0.11-6.20)	AD
<b>KORTİZOL</b> µg/dL	14.03(6.22-31.53)	14.52(3.92-39.43)	12.26(9.01-30.20)	12.98(3.61-65.50)	AD

Değerler ortanca olarak verilmiştir.

AD: Anlamli değil.

Alfabetik üst simgeler: Çoklu karşılaştırma testlerine göre aynı harfler grupların benzerliğini, farklı harfler ise gruplar arasında istatistiksel anlamli farklılığı temsil eder.

Gruplar insülin direnci açısından değerlendirildiğinde; bazal insülin, açlık glukozu, glukoz/insülin oranı, OGTT 2. saat glukozu, HOMA-IR ve AUC glukoz değerleri tüm gruplarda benzerdi. Pik insülin ve AUC insülin değeri 2. grupta diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamli derecede düşüktü (sırasıyla p=0.015, p=0.040).

Hastaların ikisinde bozulmuş açlık glukozu (ikisi de HA+OA+PKO grubundan), 13'ünde BGT (9 hasta HA+OA+PKO, 2 hasta PKO+OA, bir hasta HA+OA, bir hasta da HA+PKO grubundan) tespit edildi. Gruplar arasında bozulmuş açlık glukozu ve BGT görülmesi açısından anlamli fark yoktu.

Tablo 6'da PKOS alt gruplarının insülin direnci parametrelerinin karşılaştırılması, Tablo 7'de ise OGTT 2.saat glukozu ve AUC glukoz değerleri verilmiştir.

Tablo 6. PKOS alt gruplarının İnsülin direnci parametreleri

	<b>GRUP 1</b> (n=14) OD(min-max)	<b>GRUP 2</b> (n=13) OD(min-max)	<b>GRUP 3</b> (n=11) OD(min-max)	<b>GRUP 4</b> (n=57) OD(min-max)	<b>p</b>
<b>BAZAL İNSÜLİN</b> µIU/mL	12.30(1.74-24.90)	11.70(2.34-43.26)	15.10(9.37-26.00)	14.20(2.33-59.25)	AD
<b>AÇLIK GLUKOZU</b> mg/dL	79.50(64.00-101.00)	83.00(70.00-96.00)	79.00(65.00-98.00)	79.00(54.00-123.00)	AD
<b>GLUKOZ/İNSÜLİN</b> <b>ORANI</b>	5.89(2.84-45.40)	6.80(1.98-35.47)	5.03(3.30-8.65)	4.99(1.23-36.90)	AD
<b>PİK İNSÜLİN</b> µIU/mL	122.45(28.04-263.20) <sup>a</sup>	49.12(11.17-237.52) <sup>b</sup>	110.92(49.06-306.00) <sup>a</sup>	100.57(13.22-425.10) <sup>a</sup>	< 0.05
<b>HOMA-IR</b>	2.20(0.34-4.87)	2.09(0.47-9.09)	2.88(1.81-5.47)	2.87(0.49-12.82)	AD
<b>AUC İNSÜLİN</b> µIU/mLx2 saat	7032.23(2703.60-13000.50) <sup>a</sup>	3389.40(873.60-15206.70) <sup>b</sup>	6694.65(3076.20-23850.00) <sup>a</sup>	6948.60(1021.95-32138.40) <sup>a</sup>	< 0.05

Değerler ortanca olarak verilmiştir.

AD: Anlamli değil.

Alfabetik üst simgeler : Çoklu karşılaştırma testlerine göre aynı harfler grupların benzerliğini, farklı harfler ise gruplar arasında istatistiksel anlamli farklılığı temsil eder.

Tablo 7. PKOS alt gruplarının OGTT 2.saat glukozu ve AUC glukoz değerleri

	<b>GRUP 1</b> (n=14) x±SD	<b>GRUP 2</b> (n=13) x±SD	<b>GRUP 3</b> (n=11) x±SD	<b>GRUP 4</b> (n=57) x±SD	<b>p</b>
<b>OGTT 2.saat</b> <b>GLUKOZU</b> mg/dL	104.64±26.83	104.54±22.53	112.73±37.64	111.96±27.70	AD
<b>AUC GLUKOZ</b> mg/dLx2 saat	13798.93±3241.49	13110.00±2690.54	14290.91±2830.97	14320.53±3275.87	AD

AD:Anlamli değil.

Hastalara ovaryan fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla buserelin testi yapıldı. Test sonucunda elde edilen AUC hormon düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Ortalama AUC FSH değerleri 1. grupta  $400.94 \pm 169.73$  mIU/mL, 2. grupta  $361.08 \pm 99.16$  mIU/mL, 3. grupta  $317.34 \pm 99.53$  mIU/mL ve 4. grupta  $364.75 \pm 128.70$  mIU/mL olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tablo 8'de PKOS alt gruplarının buserelin testine cevapları verilmiştir.

Tablo 8. PKOS alt gruplarının buserelin testine cevapları

	<b>GRUP 1</b> (n=14) <b>OD(min-max)</b>	<b>GRUP 2</b> (n=13) <b>OD(min-max)</b>	<b>GRUP 3</b> (n=11) <b>OD(min-max)</b>	<b>GRUP 4</b> (n=57) <b>OD(min-max)</b>	<b>p</b>
<b>AUC LH</b> <b>mIU/mLx24 saat</b>	1010.49(497.28-5009.52)	726.09(298.98-1213.62)	836.34(63.45-1280.70)	922.14(239.04-1997.85)	AD
<b>AUC E<sub>2</sub></b> <b>pg/mLx24 saat</b>	3575.19(2159.40-2831.90)	3748.68(2272.62-6036.30)	4194.60(1854.87-6800.76)	4099.50(1114.20-4037.45)	AD
<b>AUC 17-OHP</b> <b>ng/mLx24 saat</b>	55.91(30.81-149.82)	38.70(23.04-133.98)	46.08(23.31-302.40)	59.49(16.59-528.36)	AD

Değerler ortanca olarak verilmiştir.

AD: Anlamlı değil.

Hasta gruplarının aile öyküleri değerlendirildiğinde; anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeşlerinde DM, obezite, HT ve KVH varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Tablo 9'da PKOS alt gruplarının anne ve babalarında, Tablo 10'da ise kız kardeş ve erkek kardeşlerinde DM, obezite, HT ve KVH olup olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 9. PKOS alt gruplarının anne ve babalarında DM, obezite, HT ve KVH sorgulaması

	<b>Grup 1 (n=14)</b>	<b>Grup 2 (n=13)</b>	<b>Grup 3 (n=11)</b>	<b>Grup 4 (n=57)</b>	<b>Ki kare</b>	<b>P</b>
<b>Babada DM var mı?</b>						
Evet	0	3	3	7	5.00	AD
Hayır	14	10	8	50		
<b>Babada Obezite var mı?</b>						
Evet	1	1	0	11	4.167	AD
Hayır	13	12	11	46		
<b>Babada HT var mı?</b>						
Evet	5	2	1	6	5.991	AD
Hayır	9	11	10	51		
<b>Babada KVH var mı?</b>						
Evet	4	2	0	6	5.132	AD
Hayır	10	11	11	51		
<b>Annede DM var mı?</b>						
Evet	2	2	1	7	0.255	AD
Hayır	12	11	10	50		
<b>Annede Obezite var mı?</b>						
Evet	1	0	0	8	3.983	AD
Hayır	13	13	11	49		
<b>Annede HT var mı?</b>						
Evet	6	3	3	20	1.435	AD
Hayır	8	10	8	37		
<b>Annede KVH var mı?</b>						
Evet	0	0	0	2	1.362	AD
Hayır	14	13	11	55		

AD: Anlamlı değil

Tablo 10. PKOS alt gruplarının kız kardeş ve erkek kardeşlerinde DM, obezite, HT ve KVH sorgulaması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Ki kare	p
<b>Kız kardeşte DM var mı?</b>						
Evet	0	1	0	1	2.247	AD
Hayır	10	10	8	44		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Kız kardeşte Obezite var mı?</b>						
Evet	0	1	1	6	1.567	AD
Hayır	10	10	7	39		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Kız kardeşte HT var mı?</b>						
Evet	1	0	0	1	2.592	AD
Hayır	9	11	8	44		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Kız kardeşte KVH var mı?</b>						
Evet	0	0	0	0		
Hayır	10	11	8	45		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Erkek kardeşte DM var mı?</b>						
Evet	0	0	0	2	1.422	AD
Hayır	13	11	10	47		
<b>Toplam</b>	13	11	10	49		
<b>Erkek kardeşte Obezite var mı?</b>						
Evet	0	0	0	2	1.422	AD
Hayır	13	11	10	47		
<b>Toplam</b>	13	11	10	49		
<b>Erkek kardeşte HT var mı?</b>						
Evet	1	0	0	0	5.450	AD
Hayır	12	11	10	49		
<b>Toplam</b>	13	11	10	49		
<b>Erkek kardeşte KVH var mı?</b>						
Evet	0	0	0	1	0.702	AD
Hayır	13	11	10	48		
<b>Toplam</b>	13	11	10	49		

AD: Anlamli değil

Tablo 11. PKOS alt gruplarının anne ve kız kardeşlerinde PKO, hirsutizm, oligomenore ve infertilite sorgulaması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Ki-kare	p
<b>Kız kardeşte PKO var mı?</b>						
Evet	0	(5)*	0	10	8.963	< 0.05
Hayır	10	6	8	35		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Kız kardeşte HIRSUTİZM var mı?</b>						
Evet	4	3	2	16	0.776	AD
Hayır	6	8	6	29		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Kız kardeşte OLİGOMENORE var mı?</b>						
Evet	0	3	3	8	4.599	AD
Hayır	10	8	5	37		
<b>Toplam</b>	10	11	8	45		
<b>Kız kardeşte INFERTİLİTE var mı?</b>						
Evet	0	(4)*	0	5	8.208	< 0.05
Hayır	9	7	8	39		
<b>Toplam</b>	9	11	8	44		
<b>Annede PKO var mı?</b>						
Evet	0	0	0	5	3.519	AD
Hayır	14	13	11	52		
<b>Toplam</b>	14	13	11	57		
<b>Annede HIRSUTİZM var mı?</b>						
Evet	1	3	1	11	2.019	AD
Hayır	13	10	10	46		
<b>Toplam</b>	14	13	11	57		
<b>Annede OLİGOMENORE var mı?</b>						
Evet	2	0	0	6	3.159	AD
Hayır	12	13	11	51		
<b>Toplam</b>	14	13	11	57		
<b>Annede INFERTİLİTE var mı?</b>						
Evet	1	1	2	4	1.543	AD
Hayır	13	12	9	53		
<b>Toplam</b>	14	13	11	57		

AD: Anlamlı değil

\*: Farklılığın olduğu grubu göstermektedir.

Hasta gruplarının kız kardeşleri infertilite ve PKO varlığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ( $p < 0.05$ ). Kız kardeşte PKO varlığı gruplar arasında karşılaştırıldığında 2. grupta, 1 ve 3. gruptan anlamlı derecede daha fazlaydı. 2. grupta kız kardeşte infertilite görülme oranı 4. gruptan anlamlı derecede daha fazlaydı. Ancak annede infertilite ve PKO varlığı açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Yine kız kardeşte ve annede hirsutizm ve oligomenore görülme sıklığı açısından fark izlenmedi (Tablo 11).

## TARTIŞMA

PKOS; üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur ve genel popülasyonun % 5- 10'unu etkiler (12). PKOS'nun patogenezi karmaşık olup hala net değildir ve bir çok heterojen hastalıkla ilişkisi vardır. Stein ve Leventhal tarafından 1935'de ilk tanımlandığından beri yıllar içerisinde tanı kriterleri yeniden değerlendirilmiştir. 1990'daki NIH konferansında PKOS tanı kriterleri oligo veya anovulasyon ve biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm bulgularının olması şeklinde bildirildi. Ancak 2003'teki Rotterdam ASRM/ESHRE konsensusunda polikistik over morfolojisi de tanı kriterlerine eklenmiştir.

Shroff ve arkadaşlarının yaptığı 258 kişiden oluşan çalışmada HA+OA grubu %14, HA+PKO grubu %14, PKO+OA grubu %13 ve HA+OA+PKO grubu ise %58 oranlarında tespit edilmiştir (94). Yine Hsu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; PKOS tanısı almış 170 hastanın 103'ünde (%61) 1990 NIH kriterlerine göre androjen artışı ve ovulatuvar disfonksiyon vardı, kalan 67 (%39) hastada USG ile doğrulanmış PKO ile androjen artışı ya da ovulatuvar fonksiyon bozukluğundan birisi vardı (95).

Carmina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (96); çalışmaya katılan hastalar arasında NIH kriterlerine göre tanımlanan klasik PKOS'lu kadınların oranı %78.54 ve Belosi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (97), %79.13 olarak, hafif PKOS'lu kadınların oranı ise sırasıyla %21.46 ve %20.87 olarak temsil edilmiştir.

Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS için vazgeçilmez bir kriter olarak değerlendirilmektedir. Hiperandrojenizm olmayan fenotip olarak bilinen PKO+OA fenotipi birçok özelliği ile diğer alt fenotiplerden farklı bulunmuştur. PKO+OA

fenotipi özellikle metabolik sendrom ve insülin direnci açısından diğer fenotiplerden belirgin olarak farklı ve kontrol grubu ile benzer olarak değerlendirilmiştir (94). Pehlivanov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da klasik form PKOS gruplarında (HA+OA+PKO ve HA+OA grupları) diğer PKOS gruplarına göre daha fazla hiperandrojenemi ve daha fazla insülin direnci izlenmiştir (98). Çalışmamızda klasik PKOS gruplarında hiperandrojenizm ve insülin direnci daha fazla görülmesine rağmen PKO+OA fenotipinde de belirgin insülin direnci vardı. Bu grupta ortalama BKİ'nin yüksek olmasının bu bulgulara katkısı olduğu düşünülebilir. Ayrıca daha düşük insülin direnci, lipid seviyeleri ve BKİ ile HA+PKO grubunun daha düşük metabolik riskle ilişkili olduğu söylenebilir.

PKOS hastalarında diğer çok önemli kriterler BKİ ve bel/kalça oranıdır. Özellikle santral obezite, metabolik sendromun önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (99). Çalışmamızda; BKİ ve santral obeziteyi gösteren bel/kalça oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ancak en yüksek BKİ, HA+OA+PKO ve PKO+OA grubundaydı. mFG skoru ise beklendiği gibi hiperandrojenizm olmayan grupta (PKO+OA) diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü. Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; klasik PKOS fenotiplerinde non klasik fenotiplere göre anlamlı olarak artmış BKİ ve bel/kalça oranı izlenmiştir. Yine kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise androjen artışı olmayan PKOS grubunda (PKO+OA); BKİ, mFG skoru ve akne görülmesi açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (95). Başka bir çalışmada ise benzer olarak Koreli PKOS'lu kadınlarda HA+OA+PKO ve HA+OA grubunda PKO+OA grubuna göre daha yüksek BKİ ve bel/kalça oranı olduğu gösterilmiştir (100). PKO+OA grubunda santral obezitenin daha az ve kontrol grubuyla benzerlik gösterdiği bulunmuştur. Belosi ve ark. (97) ile Welt ve ark. (101)'nin yaptığı çalışmada da benzer bulgular izlenmiştir. Sonuçlarımız klasik PKOS fenotipinin obeziteye meyilli olduğunu gösterdiği gibi, obezlerde klasik PKOS'na eğilimin de olabileceğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada LH seviyelerinin tüm alt fenotiplerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunurken FSH oranları tüm gruplarda birbirine benzer olarak bulunmuştur (101). Chae ve arkadaşlarının çalışmasında tüm PKOS hastalarında yüksek LH seviyeleri tespit edilmiştir (100).

Yine bir çalışmada PKO+OA grubunda serum LH seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (102). Bu çalışmada LH seviyesi HA+OA ve HA+OA+PKO grubunda HA+PKO grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Yine LH/FSH düzeyleri de HA+OA ve HA+OA+PKO grubunda HA+PKO grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. PKO+OA grubunda LH seviyesi ve LH/FSH oranları diğer gruplarla benzer olarak değerlendirildi. Tüm gruplarda ortalama LH/FSH oranları 2'nin altında bulundu. PKOS tanısında artmış LH seviyesi ve LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması yüksek duyarlılığa sahip iken tanı için şart değildir. Ayrıca bu bulgular PKOS patofizyolojisinde gonadotropinlerin primer rol oynamadığı, tekal androjen artışının ön planda olduğu teorisini desteklemektedir.

166 PKOS'lu hastayla ve 277 kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada 17-OHP seviyeleri PKOS grubunda daha yüksek izlenmiş ancak normal sınırlarda tespit edilmiştir (100). Yine bir çalışmada ise 17-OHP düzeyleri en düşük kontrol grubunda ve en yüksek HA+PKO fenotipinde bulunmuştur (101). Bu çalışmada da 17-OHP seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek HA+PKO grubunda izlendi ve ortalama olarak tüm gruplarda 17-OHP seviyeleri normalin üst sınırında veya üzerindedir. Bu da hem adrenaller hem de ovaryan teka hücrelerindeki sitokrom P450c17 $\alpha$  enziminin artmış aktivitesinin bir göstergesi olabilir. Ayrıca PKO morfolojisi bu hiperaktivite ile doğru orantılı gibi görünmektedir.

Welt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en yüksek T düzeyleri HA+OA+PKO, HA+PKO ve HA+OA fenotiplerinde tespit edilmiş, PKO+OA ve kontrol grubunda düşük ve birbirine benzer olarak bulunmuştur (101). Bu çalışmada ise tT ve serbest T seviyesi en yüksek HA+OA ile HA+OA+PKO grubundaydı ancak tT açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen serbest T seviyesi istatistiksel olarak PKO+OA grubunda daha düşüktü. En yüksek serbest T düzeyi HA+OA+PKO fenotipinde idi. PKOS'nda androjen seviyelerinde artış olması tipik bir laboratuvar bulgusudur. Özellikle serbest T düzeylerinin klasik PKOS'nda diğer gruplara göre yüksek olması beklenen bir durumdur.

Yapılan bir çalışmada SAI $\bar{I}$  düzeyleri; en yüksek HA+OA fenotipinde bulunurken, PKO+OA ve kontrol grubunda benzer olarak bulunmuş. Aynı çalışmada HA+PKO fenotipinde orta derece yüksek bulunmuş (101). Yine bir çalışmada SAI $\bar{I}$ , tT, serbest T, 17-OHP ve DHEAS, HA+OA+PKO grubundaki kadınlarda PKO+OA grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (100).

Bu çalışmada ise benzer olarak SAI $\bar{I}$ , en yüksek HA+OA ile HA+OA+PKO grubundaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Etnik köken, yaş ve genetik gibi faktörlerden etkilendiğinden PKOS'nda hiperandrojenemi tanımlamak

oldukça güçtür. Bu sonuçlar da desteklemektedir ki; SAİ ve serbest T, hiperandrojenemi değerlendirilmede daha sensitif gibi görünmektedir.

Welt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DHEAS düzeyleri en yüksek HA+PKO fenotipinde bulunurken, PKO+OA hariç tüm fenotiplerde kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur (101). Bu çalışmada en yüksek DHEAS seviyesi PKO+OA grubundaydı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Adrenal androjen üretiminin bir göstergesi olan DHEAS'ın hiperandrojenizm olmayan grupta yüksek olması, bu grupta da adrenal androjen artışı olduğunu göstermektedir. Hasta sayısının az olması değerlendirmeyi kısıtlandırmakla birlikte PKO+OA grubu PKOS'nun bir başlangıç formunu temsil edebilir.

Yine Welt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SHBG düzeyi en düşük HA+OA fenotipinde tespit edilirken, diğer PKOS fenotipleri ile kontrol grubu arasında fark görülmemiştir (101). Chae ve arkadaşları; 166 PKOS ve 277 kontrol grubundan oluşan çalışmada, tüm PKOS'lu hastalarda SHBG seviyelerini kontrol grubuna göre düşük tespit etmiştir (100). Yine Dewailly ve ark.(103), Barber ve ark.(102), Kandarakis ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmalarda da benzer bulgular bulunmuştur. Bu çalışmada ise en düşük SHBG seviyesi HA+OA+PKO ve PKO+OA fenotipindeydi. Ancak gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ve ortalama SHBG seviyeleri normal sınırlar içerisindeydi. PKOS'nda beklenen SHBG düşüklüğünün PKO+OA fenotipinde görülmesi, bu fenotipin PKOS'nun bir alt grubunu temsil ettiğini göstermesi açısından anlamlı olabilir. Yine bu grupta BKİ'nin anlamlı olmasa da diğer gruplardan daha yüksek olması, düşük SHBG ve artmış insülin direnci; BKİ ve insülin direnci ile azalmış SHBG seviyeleri arasındaki pozitif korelasyonu gösterebilir.

PKOS fenotiplerinin lipid profilleri değerlendirildiğinde bu çalışmada; total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri açısından fenotipler arasında anlamlı farklılık izlenmedi ancak TG anlamlı olarak HA+PKO grubunda en düşük, HA+OA+PKO grubunda ise en yüksek düzeydeydi. Chae ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada hiperandrojenemisi olan PKOS'lu grupta hiperandrojenemisi olmayan gruba göre TG seviyeleri daha yüksek izlenmiştir.

Shroff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolesterol ile ilgili olarak alt fenotipler ile kontrol grubu arasında bir fark izlenmemiş ve TG düzeyi en yüksek HA+OA fenotipinde bulunurken diğer PKOS fenotiplerinde de kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada bu çalışmayı destekler bulgular

bulunmuştur ve TG düzeyleri ise HA+OA ve HA+OA+PKO fenotiplerinde diğer fenotiplere ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada HA+PKO ve PKO+OA fenotiplerinde kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (101).

Bir başka çalışmada HDL düzeyleri en yüksek kontrol grubunda en düşük olarak HA+OA+PKO ve HA+PKO fenotiplerinde bulunmuştur (94). Yapılan bir diğer çalışmada hastalar tanı kriterlerine göre iki gruba ayrılmış; ilk grup HA+OA+PKO ve HA+OA 'dan oluşurken, 2. grup PKO+OA ve HA+PKO 'dan oluşturulmuş ve bu iki grup arasında HDL açısından fark izlenememiştir (98).

Bu çalışmada HDL seviyeleri gruplar arasında benzerdi ancak en düşük HDL seviyesi literatürle uyumlu olarak HA+OA+PKO grubundaydı. Shroff ve arkadaşları ile Welt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ise LDL düzeylerinde, PKOS ve kontrol grubu arasında fark görülememiştir (94, 101). Bu çalışmada LDL seviyeleri açısından PKOS fenotipleri değerlendirildiğinde; anlamlı fark yoktu. PKOS'nda KVH riskinde görülen artışın, LDL seviyelerinden daha çok yüksek TG ve azalmış HDL seviyeleriyle ilişkili olduğu söylenebilir. Bu sonuçlarla KVH riskinin hiperandrojenemiyle doğru orantılı olduğu da düşünülebilir.

Bütün bu lipid profil değişiklikleri göz önünde bulundurulduğunda PKO+OA fenotipinde daha yüksek HDL seviyesiyle daha düşük oranlarda KVH riski içeriyor gibi görünmektedir. PKO+OA fenotipi, hafif metabolik profil ile ilişkili PKOS'nun formlarından birisini temsil edebilir.

İnsülin direnci ve bunun sonucunda kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur ve bu durumun BKİ'nden bağımsız olduğu bilinmektedir. PKOS'nda insülin direncinin değerlendirilmesinde, çalışılan hasta popülasyonun özellikleri, etnik köken ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları, sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. PKOS'nda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir.

İnsülin direnci ve buna bağlı kompensatuar hiperinsülineminin metabolik sendromun patofizyolojisinde önemli rol aldığı görülmektedir (105). İnsülin direncini değerlendirmede HOMA-IR ve glukoz/insülin oranı sık kullanılan testlerdir.

Yapılan bir çalışmada BKİ uygun kontrol grubu ve PKOS alt grupları karşılaştırıldığında; biyokimyasal hiperandrojenemisi olan grupların en yüksek insülin direncine sahip oldukları gösterilmiştir (104). Bu durumda hiperandrojenemi gibi faktörlerin insülin direncine katkıda bulunduğu ve PKOS popülasyonunda bu faktörlerle insülin direnci arasında pozitif ilişki olduğu düşünülebilir. Yine aynı

çalışmada obezite derecesi aynı olan ovulatuvar ve anovulatuvar PKOS'lu kadınlar değerlendirildiğinde; anovulatuvar grupta insülin direncinin daha fazla olduğu gösterilmiş, insülin direnci indeksi ile androjen düzeyleri ve PKO morfolojik parametreleri (ovaryan volüm ve ovaryan follikül sayısı) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Carmina ve arkadaşlarının (106) 326 PKOS'lu hastada yaptığı çalışmada ovaryan volüm ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon gösterilirken Legro ve arkadaşlarının yaptığı 88 PKOS'lu kadın üzerindeki çalışmada; ovaryan volüm veya PKO morfolojisi ve androjen seviyesi ile insülin direnci arasında ilişki bulunamamıştır (107).

Klasik form PKOS (HA+OA+PKO ve HA+OA) ile PKO+OA ve HA+PKO gruplarının karşılaştırıldığı 70 PKOS'lu hastayla yapılan başka bir çalışmada klasik formda daha fazla hiperandrojenemi ve daha fazla insülin direnci tespit edilmiştir (98). Chae ve arkadaşlarının Kore'li kadınlarda yaptığı çalışmada HOMA-IR değerinin; PKOS alt gruplarında farklılık göstermediği ancak kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada tüm PKOS alt gruplarında 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sonrası 2.saat glukoz değerleri açısından farklılık izlenmemiş, açlık insülini PKO+OA grubunda HA+OA+PKO grubuna göre daha düşük bulunmuş. OGTT 2.saat insülin seviyeleri HA+OA+PKO ve HA+OA grubunda PKO+OA grubuna göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (100). Bu durumda PKOS'lu kadınlarda postprandial hiperinsülineminin hiperandrojenizm ve ovaryan fonksiyonlar üzerinde önemli bir etkinliği olduğunu söylenebilir. Belosi ve arkadaşlarının çalışmasında klasik PKOS gruplarında açlık insülin seviyeleri diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur (97). Welt ve arkadaşları ise androjenik seviyelerden bağımsız olarak oligo-anovulatuvar hastalarda yüksek insülin seviyeleri bulmuştur (101).

Bir çalışmada ise HA+OA ve HA+PKO fenotiplerinde kontrol grubuna göre yüksek kan şekeri değerleri bulunmuştur (94).

Bu çalışmada PKOS fenotipleri arasında açlık glukoz ve insülin değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi, 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sonrası 2.saat glukoz değerleri tüm alt gruplarda benzerdi. Yine aynı şekilde 2.saat AUC glukoz değerleri açısından da anlamlı farklılık izlenmedi ancak 2.saat AUC insülin değerleri karşılaştırıldığında HA+PKO fenotipinde diğer fenotiplerden anlamlı derecede düşüktü. OGTT testiyle elde edilen pik insülin seviyeleri de yine HA+PKO

fenotipinde diğer fenotiplerden anlamlı derecede düşük bulundu. Hafif PKOS olarak değerlendirilen PKO+OA grubunda da belirgin insülin direnci görülmesi bu grubun PKOS'nu temsil ettiğinin göstergesi olabilir. Ayrıca insülin direnci parametrelerinin HA+PKO fenotipinde en düşük seviyelerde olması PKO morfolojisinin insülin direnci ile hiperandrojenemiye göre daha yakından ilişkili olduğunu gösterebilir.

Legro ve arkadaşları yaş ve ağırlıkların eşleştirildiği çalışmalarında, PKOS hastalarında premenopozal kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek BGT olduğunu gösterdiler (62).

Yapılan bir çalışmada; sağlıklı Türk kadınlarında %5.3 olan BGT prevalansı, PKOS'lu Türk kadınlarında %17.4 olarak bildirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda; hastaların ikisinde (%2.1) bozulmuş açlık glukozu (ikisi de HA+OA+PKO grubundan), 13'ünde (%13.68) BGT ( 9'u HA+OA+PKO, ikisi PKO+OA, biri HA+OA, biri de HA+PKO grubundan) tespit edildi. DM tespit edilen hasta olmadı. Çalışmamızdaki BGT oranları, önceki çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda bulunan oranlardan hafif düşük gibi görünmesine rağmen sağlıklı gruptan oldukça yüksek çıkmıştır. Glukoz intoleransı kronik bir süreç olup bu hastalar aşikar DM açısından risk altındadır.

Shroff ve arkadaşlarının çalışmasında insülin düzeyleri, PKO+OA fenotipi haricindeki fenotiplerde PKO+OA fenotipine göre yüksek düzeyde, birbirleri arasında benzer olarak bulunmuştur (94). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında ise en yüksek insülin seviyeleri HA+OA+PKO ve HA+OA fenotiplerinde bulunurken, PKO+OA fenotipinde orta derece yüksek, HA+PKO ve kontrol grubunda düşük olarak bulunmuştur (101).

Bu çalışmada ise anlamlı olmamakla birlikte en yüksek insülin değerleri HA+OA+ PKO ve PKO+OA fenotipinde, en düşük ise HA+PKO fenotipinde bulunmuştur.

Glukoz/insülin oranlarının 4.5'in üzerinde olması insülin direnci açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada glukoz/insülin oranının en yüksek kontrol grubunda en düşük HA+OA+PKO fenotipinde olduğu bulunmuştur (94). Bu çalışmada ise açlık glukoz/insülin oranı tüm gruplarda 4.5'ten yüksek izlenirken, en düşük HA+OA+PKO ve PKO+OA grubundaydı. En yüksek glukoz/insülin oranı ise HA+PKO grubunda izlendi. İnsülin duyarlılığının başka bir göstergesi olan HOMA skoru, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; en yüksek HA+OA+PKO ve

PKO+OA grubundaydı. Bu durumda gruplar arasında HA+OA+PKO ve PKO+OA gruplarında insülin direnci olduğu söylenebilir. Anlamli olmamakla birlikte PKO+OA grubunda BKI'nin yüksek olması bu sonuçları etkileyebilir. Bununla birlikte PKOS'nda görülen insülin direncinin hiperandrojenizm ve polikistik ovaryan morfolojisiyle pozitif korelasyon olduğu teorisini destekliyor gibi görünmektedir. Ayrıca bu hastalardaki yüksek insülin düzeylerine uzun dönem maruziyet ve artmış DM riski, KVH riskinde artışa sebep olabilir.

PKOS etyolojisinde hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın fonksiyonlarında bozukluklar tanımlanmıştır. GnRH'nun puls sıklığı ve amplitüdü LH'un artışına neden olacak şekilde değişmiştir. GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılmasıyla teka hücrelerinde artmış 17-OHP ve A sekresyonlarına rastlanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17α geninin aşırı ekspresyonunu) göstermektedir (53). GnRH agonistleri pitüiter gonadal aksın güçlü, spesifik uyarıcılarıdır ve GnRH agonistlerinin tek doz maksimum uyarı ile kadınlarda 4 saat içinde gonadotropin sekresyonu, 24-72 saat içinde de gonadal sekresyon meydana gelir (109).

Yapılan bir çalışmada; buserelin uyarısı sonrası 17-OHP konsantrasyonları PKOS'lu hastalarda kontrol grubundan anlamli derecede yüksek bulunmuş ve PKOS'lu kadınlarda sitokrom P450c17α enzim aktivitesinin araştırılması için buserelin ile GnRH uyarısının güvenilir bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. Yine bu çalışmada busereline yanıt olarak yükselen 17-OHP ile artmış ovaryan volüm arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (110).

White ve arkadaşları aynı şekilde buserelin testi sonrası 17-OHP seviyelerini PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır (111). Yine Rosenfield ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut GnRH uyarısı sonrası 17-OHP sekresyonundaki artışı kanıt göstererek çoğu PKOS'lu hastada ovaryan 17α-hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesinde artış olabileceğini söylemişlerdir (112).

Çalışmamızda ovaryan fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yaptığımız buserelin testine alınan cevaplar PKOS fenotipleri arasında karşılaştırıldı ve AUC FSH, AUC LH, AUC E2 ve AUC 17-OHP değerleri arasında anlamli fark izlenmedi. Sonuçta PKOS'lu hastalarda artmış ovaryan 17-hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesinin tüm fenotiplerde izlenmiş olması GnRH uyarı testinin tanıda güvenle kullanılabileceğini gösterebilir. Bu durum patogeneizde tekal androjen artışının esas rol oynadığı görüşünü kuvvetlendirmektedir.

PKOS'lu kadınlarda BGT ve tip 2 DM gelişme riskini etnik köken ve ailede tip 2 DM öyküsü olması etkilemektedir (113). Yıldız ve arkadaşları tarafından 52 PKOS'lu hastanın 102 aile üyesinde yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların annelerinde Tip 2 DM ve BGT riskini sırasıyla %16-27 ve babalarında %30-31 oranında bulmuştur. Ek olarak BGT PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinde %5 oranında tespit edilmiştir (55). Colilla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise i.v. glukoz tolerans testi ile PKOS'lu kadınların ailelerinde insülin sekresyon ve duyarlılığında bozukluk olduğu gösterilmiştir (114).

Legro ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise 336 PKOS'lu kadının 307 kız kardeşi ile çalışılmış ve kardeş grubunda kontrole göre belirgin artmış obezite olduğu tespit edilmiştir (115).

Çalışmamızda tüm hastaların birinci derece akrabalarında DM, obezite, HT ve KVH öyküsü sorgulandı ve fenotipler arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Bununla birlikte çalışmamıza alınan toplam 95 PKOS'lu hastanın babasında DM, obezite, HT ve KVH oranlarını sırasıyla %13.7, %13.7, %14.7 ve %12.6, annesinde %12.6, %9.5, %33.7 ve %2.1 olarak bulduk. Kız kardeşi olan toplam 74 hastanın kız kardeşlerinde ise DM, obezite, HT sırasıyla %2.7, %10.8, %2.7 idi. KVH öyküsü olan yoktu.

Erkek kardeşi olan 83 hastanın erkek kardeşinin yine DM, obezite, HT ve KVH sorgulamasında oranları sırasıyla %2.4, %2.4, %1.2 ve %2.1'di. Çalışmamızda sadece hastalıkların öyküsü sorgulandığı için ve bu hastalıklara yönelik tanısal işlemler yapılmadığı için henüz tanı almamış vakalar göz önünde bulundurulduğunda diğer çalışmalardaki oranlardan daha düşük bulunması beklenebilir.

Bu hastalıkların genel olarak gelişimi kısa süren bir patogeneze olmayıp genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda belirli bir zaman alan olaydır. Bu nedenle genç yaş grubunda olan erkek ve kız kardeşlerde oranlar daha az bulunmuş olabilir ve bu popülasyonda daha yüksek oranlarda beklediğimiz, ilerleyen dönemlerde tip 2 DM riskini anlamlı şekilde artıran BGT ve hiperinsülinemi değerlendirilememiştir.

PKOS'lu hastaların ailelerinin fenotipik değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışmada kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojeneminin yaygın bir bulgu olduğu tespit edilmiştir . Yine aynı çalışmada PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde %24-%32 oranında PKOS olduğu tespit edilmiştir (116). Legro ve arkadaşlarının PKOS'lu kadınların reproduktif yaşta kız kardeşlerinde yaptığı bir çalışmada %22

oranında PKOS tespit edilmiş, PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin %46'sı etkilenmiş olarak bulunmuş ve PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında ailesel hiperandrojenemi birikimi olduğu bildirilmiştir (117). PKOS'lu hastaların birinci derece akrabaları ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; birinci derece akrabaların 4'ünde (%5.7) BGT ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek açlık glukozu seviyeleri ile bazal insülin değerleri bulunmuştur. Yine birinci derece akrabalarda kontrol grubuna göre daha yüksek LH ve DHEAS seviyeleri tespit edilmiş ve normal popülasyonla karşılaştırıldığında PKOS'lu hastaların birinci derece akrabalarında hiperandrojenizm prevalansının artmış olduğu hipotezini desteklemiştir (118).

Azziz ve arkadaşları PKOS'lu kadınların annelerinde %35, kız kardeşlerinde ise %40 oranında PKOS tespit etmişlerdir (119). Çalışmamızda PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşleri infertilite, oligomenore, hirsutizm ve PKO öyküsü açısından da sorgulandı. Alt gruplar karşılaştırıldığında HA+PKO grubunda kız kardeşte infertilite ve PKO varlığı oranları daha fazlaydı.

Toplam 95 hastanın anneleri infertilite, oligomenore, hirsutizm ve PKO açısından değerlendirildiğinde oranları sırasıyla %8.4, %8.4, %16.8 ve %5.3 olarak tespit edildi.

Yine kız kardeşi olan 73 hastanın kız kardeşlerinin sorgulamasında infertilite (72 hastanın evli kız kardeşi vardı), oligomenore, hirsutizm ve PKO oranları sırasıyla %12.5, %19.2, %34.2 ve %20.5 olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda hirsutizm oranları premenopozal kadınlar arasındaki hirsutizm prevalansından (%5-8) çok daha yüksekti (annede %16.8, kız kardeşte %34.2).

PKO morfolojisi kız kardeşlerde %20.5 oranıyla toplumda görülme sıklığıyla benzer ancak annelerde %5.3 oranıyla düşük bulundu.

Bu sonucun PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinin hirsutizm ve PKO morfolojisi açısından klinik ve laboratuvar yöntemleriyle değerlendirilmiş olmamasıyla bağlantılı olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre oluşan PKOS alt fenotipleri metabolik yönden değerlendirildi. Daha önce yapılan bir çok çalışmada yeni oluşan HA+PKO ve PKO+OA fenotipinin metabolik profil yönünden PKOS'nu temsil edip etmediği araştırılmış ve özellikle de hiperandrojenizmi olmayan fenotip olan PKO+OA grubu, hafif PKOS olarak değerlendirilmiştir. Tanısı hala net olmayan

PKOS'nun, genetik ve etnik kökenle ilgisinin olması ve insülin direnci, hiperlipidemi, tip 2 DM ve KVVH gibi heterojen etyolojili bir çok hastalıkla bağlantılı olması yapılan çalışmaların sonuçlarını etkilemiştir. Bu çalışmayla yaptığımız değerlendirme sonucunda PKO+OA fenotipinin metabolik yönden PKOS'nu temsil ettiği ancak hasta sayısının daha çok olduğu daha geniş çalışmalara gerek olduğu söylenebilir.

## SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan hastalar ESHRE tanı kriterlerine göre alt fenotipleri temsilen dört gruba ayrıldı. Toplam 95 hastanın 14'ünü (% 14.7) 1. grup (HA+OA), 13'ünü (%13.7) 2. grup (HA+PKO), 11'ini (%11.6) 3. grup (PKO+OA) ve 57'sini (%60) 4. grup (HA+OA+PKO) oluşturdu.
2. Hastaların 53'ü (%55.8) hirsutizm, 28'i (%29.5) adet düzensizliği, 3'ü (%3.2) kilo alma, 10'u (%10.5) infertilite ve biri (%1.1) akne şikayeti ile başvurdu. Semptomlarına bakıldığında hastaların 53'ünde (%55.8) kilo alma, 57'sinde (%60) saç dökülmesi, 39'unda (%41.1) akne ve evli olan 42 hastanın 22'sinde (%52.4) infertilite vardı.
3. İnfertilite sıklığı açısından evli hastalar değerlendirildiğinde 2. grupta diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.024$ ).
4. Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, mFG skoru 3. grupta anlamlı olarak diğer gruplardan daha düşük bulundu ( $p< 0.01$ ), ancak diğer gruplar arasında fark yoktu.
5. BKİ ve bel/kalça oranı açısından değerlendirildiğinde yine gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi.
6. TG seviyesi 2. grupta en düşük , 4. grupta ise en yüksek seviyede idi. 2. grup ile 4. grup arasında anlamlı fark izlendi ( $p< 0.01$ ), diğer gruplar arasında fark yoktu.

7. Hasta gruplarının hormonal özellikleri değerlendirildiğinde; serbest T ve A düzeyleri 3. grupta 4. gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ).
8. Hasta gruplarının ortalama bazal LH düzeyleri karşılaştırıldığında; 2. grupta, 1. ve 4. gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p=0.021$ ), 3. grupta diğer gruplar arasında fark izlenmedi. FSH seviyeleri tüm gruplarda benzerdi.
9. LH/FSH değerlerine bakıldığında ise yine 2. grup, 1. ve 4. gruptan anlamlı derecede düşüktü ( $p=0.024$ ). 3. grupta LH/FSH oranı açısından diğer gruplarla arasında fark yoktu.
10. Bazal insülin, açlık glukozu, glukoz/insülin oranı, OGTT 2. saat glukozu, HOMA-IR ve AUC glukoz değerleri tüm gruplarda benzerdi.
11. Pik insülin ve AUC insülin değeri 2. grupta diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ).
12. Hastaların ikisinde bozulmuş açlık glukozu (ikisi de HA+OA+PKO grubundan), 13'ünde BGT (9 hasta HA+OA+PKO, iki hasta PKO+OA, bir hasta HA+OA, bir hasta da HA+PKO grubundan) tespit edildi.
13. Buserelin testi sonucunda elde edilen AUC FSH, AUC LH, AUC E<sub>2</sub> ve AUC 17-OHP düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.
14. Hasta gruplarının aile öyküleri değerlendirildiğinde; anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeşlerinde DM, obezite, HT ve KVH varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.
15. Hasta gruplarının kız kardeşleri infertilite ve PKO varlığı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ( $p < 0.05$ ). Kız kardeşte PKO varlığı gruplar arasında karşılaştırıldığında 2. grupta, 1 ve 3. gruptan anlamlı derecede daha fazlaydı. Yine 2. grupta kız kardeşte infertilite görülme oranı 4. gruptan anlamlı derecede daha fazlaydı.

## KAYNAKLAR

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
2. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 995–1007.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
4. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J*. 2001; 94: 190–6.
5. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870–2.
6. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325–38.
7. Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 621–35.
8. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–30.
9. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–7.

10. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2001; 41: 202–6.
11. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807–12.
12. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–9.
13. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121–34.
14. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity adolescents and young adults. *Ann Hum Biol* 1985; 12: 275–86.
15. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bejema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350–5.
16. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39: 179–87.
17. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2009; 27: 1–5.
18. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 602–5.
19. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1–17.
20. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 2005; 352: 1223–36.
21. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993; 329: 988–92.

22. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004; 115: 125–33.
23. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141–6.
24. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–66.
25. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883–96.
26. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, et al. Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854–64.
27. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299–306.
28. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent, of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942–7.
29. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649–56.
30. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586–93.
31. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl Med* 1996; 334: 374–81.
32. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574–8.
33. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*.1992; 41: 715–22.

34. Nestler HE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83–9.
35. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460–4.
36. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin on the secretion of sex-hormone binding globline and IGF-binding protein (IGFBP-1) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990; 124: R1–3.
37. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355–9.
38. Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding profiles in plectstic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 695–9.
39. San Roman GA, Magoffin DA. Insulin-like growth factor binding proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian disease: celular source and levels in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1010–6.
40. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774–800.
41. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003; 80: 133–42.
42. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004; 19: 623.
43. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57–63.
44. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214–23.

45. Unluhizarci K, Kelestimur F, Sahin Y, et al. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome p450c17 alfa enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 56–61.
46. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2942–45.
47. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2004; 83: 1454–59.
48. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: E500–3.
49. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SS. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 119–25.
50. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107–11.
51. Hill JVM, Cibula SD, Vondra K, et al. The effects of long term metformin treatment on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 619–28.
52. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 231–6.
53. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158–65.
54. 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.
55. 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.

56. Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, et al. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5: 1311–3.
57. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 111–7.
58. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, et al. Polycystic Ovary Syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones* 2006; 5: 17–34.
59. Prunty FTG. Hirsutism, virilism and apparent virilism, and their gonadal relationships. *J Endocrinol* 1967; 38: 203–7.
60. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 831–6.
61. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 71–6.
62. 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.
63. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001; 1: 99–109.
64. Christopher JG, Speirs A, Gwyn WG, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 742–6.
65. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72: 990–5.
66. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1191–6.
67. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 277–84.

68. Pirwani I, Sattar N, Packard CJ, Wallace AM, Fleming R, Greer IA. Lipoprotein subfraction changes in women with oligomenorrhea: relationship to metabolic, hormonal and anthropometric indices. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4(suppl): 90A.
69. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302–12.
70. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150–6.
71. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M, et al. Insulin, Leptin, IGF-1 and insulin dependent protein concentrations after insulin sensitising therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 509–15.
72. Kandarakis DE, Baillargeon JP, Iourno MJ, et al. A modern medical quandry: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1927–32.
73. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003; 52: 908–15.
74. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–421.
75. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929–35.
76. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810–2.
77. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581–6.
78. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries; correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-1. *Clin Endocrinol* 1989; 1: 757–61.

79. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767–9.
80. Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spiroinolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987; 48: 223–8.
81. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate for severe hirsutism: results in a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015–9.
82. Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 63–6.
83. Mansfield R, Galea R, Brincat M, et al. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956–62.
84. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517–24.
85. Goodarzi MO, Korenman SG: The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 255–8.
86. Lam PM, Cheung LP, Haines C: Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 33–9.
87. Pasquali R, Gambineri R. Insulin –sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 763–75.
88. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 60–5.
89. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin alone and combination on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 :402.e1–10.
90. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2003; 3: 3053–72.
91. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 141–5.


92. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1: S37–42.
93. Kamel N, Tonyukuk V, Emral R, Corapçioğlu D, Baştemir M, Güllü S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from Central Anatolia. *Endocr J* 2003; 50: 815–23.
94. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril* 2007; 88: 1389–95.
95. Hsu MI, Liou TH, Chou SY, Chang CY, Hsu CS. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertil Steril*. 2007; 88: 727–9.
96. Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2–6.
97. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, et al. Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma? *Hum Reprod* 2006; 21: 3108–15.
98. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgaria population. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 604–9.
99. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Bart JH. Plasma homocystein in PCOS. Does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol* 2004; 60: 560–7.
100. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008; 23: 1924–31.
101. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4842–8.
102. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 513–7.

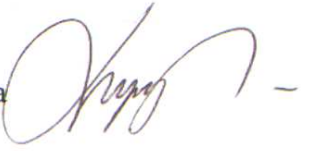
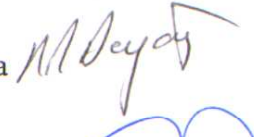


103. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3922–7.
104. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 735–42.
105. Skrha J, Haas T, Sindelka G, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis medel assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 135–41.
106. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84: 413–9.
107. Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2571–9.
108. Unluhizarci K, Çolak R, Sahin Y, Bayram F, Kelestimur F. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Türk J Endocrinol Metab* 2000; 4: 135–7.
109. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S & Ehrmann D. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1989; 320: 559–65.
110. Şahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to buserelin testing in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 151–5.
111. White D, Leigh A, Wilson C, Donaldson A, Franks S. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 475–81.
112. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF & Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17 $\alpha$  as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785–91.

113. Ehrmann DA, Kazsa K, Aziz R, et al. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 166–71.
114. Colilla S, Cox J, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2027–32.
115. Legro RS, Bentley Lewis R, Driscoll D, et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2128–33.
116. Kashar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53–8.
117. Legro RS, Driscoll D, Strauss III JFb, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14956–60.
118. Unluhizarci K, Ozocak M, Tanriverdi F, Atmaca H, Keleştimur F. Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the first-degree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 1377–82.
119. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the PCOS. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 5: 1303–6.

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Araş. Gör Dr. Mukaddes KARADAĞ'a ait “**Polikistik Over Sendromu'nun Alt Gruplarında Metabolik Özellikler**” adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 27/07/2010  
İmza : 

Başkan : Prof. Dr. Mehmet Yücesoy İmza   
Üye : Prof. Dr. Mehmet Seydaş İmza   
Üye : Doç. Dr. H. Bahadır Akçelik İmza   
Üye : Doç. Dr. Bülent Fiser İmza   
Üye : Doç. Dr. Bülent H. Akçelik İmza 