



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADI
KONUK SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA BOYUN
ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİşKİ**

Dr. Berat Naz Alibaşoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR SADİ
KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA BOYUN
ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Berat Naz Alibaşoğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Ekin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlayan Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim sürecinde değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan; üzerimde çok emeği olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım başta tez danışmanım Prof. Dr. Murat EKİN, Prof. Dr. Levent YAŞAR, Prof. Dr. Keziban DOĞAN, Doç. Dr. Şükrü YILDIZ, Doç. Dr. Selen GÜRSOY ERZİNCAN, Op. Dr. Atilla ÇANKAYA, değerli ablam Op. Dr. Aysun FENDAL TUNCA ve uzman olma yolumda teorik ve pratik katkıları, ayrıca nöbet ve vaka deneyimlerime destekleri için tüm uzmanlarımıza en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk ve huzur duyduğum, birçok anıyı paylaştığımız aramızdan ayrılmış olan ve hala bizlerle çalışmakta olan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyor ve başarılı bir meslek hayatı diliyorum.

Bu süreçte ameliyathane, doğumhane, servis, poliklinik başta olmak üzere tüm çalışma alanlarında birlikte çalışma fırsatı bulduğum; hemşire, ebe, sekreter, teknisyen ve personellere kıymetli desteklerinden ötürü ayrıca teşekkür ederim.

Teşekkürlerimin en sonunda; beni bugünlere getiren, ideallerim doğrultusunda yol almam için her daim cesaret ve güven vererek bana inanan, desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili ailem; annem Neslihan ALİBAŞOĞLU ve babam Emin ALİBAŞOĞLU'na ve kardeşlerime büyük bir minnettarlıkla en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Berat Naz ALİBAŞOĞLU

ÖZET

Amaç: Türk popülasyonundaki PKOS tanılı kadınlarda HOMA-IR testine göre daha pratik ve ekonomik bir yöntem olan boyun çevresi ölçümü ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi saptamak, insülin direncini öngörebilecek boyun çevresi ölçümünün cut-off değerini belirlemek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan kadınlar (n=93) insülin rezistansı varlığı HOMA-IR>2,5'e göre tanımlanarak, hastalar bu eşik değere göre insülin rezistansı olan ve olmayan hastalar olarak gruplara ayrıldı. Hastaların yaş, VKİ, alkol ve sigara kullanımı gibi demografik verilerinin yanında, kardiyometabolik sendrom ile ilişkili bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı vb. antropometrik ölçümler kaydedildi. Gruplar arasında başlıca boyun çevresi olmak üzere bu antropometrik ölçümler arasındaki anlamlı ilişki sorgulandı. Ayrıca, hastaların rutin takiplerinde bakılmakta olan lipit profili, hormon profili, AKŞ ve insülin değerleri gibi biyokimyasal parametreleri de gruplar arasında karşılaştırılarak, insülin rezistansı ile olan ilişkileri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan bireylerde insülin rezistansı varlığı %70,9 oranında bulundu. Spearman Korelasyon Analizi; VKİ, bel çevresi ölçümü, bel-kalça oranı ve HOMA-IR'yle boyun çevresi ölçümü arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi. Ayrıca yapılan ROC analizinde boyun çevresi ölçümünün insülin direncini öngörebildiği cut-off değeri >36cm olarak saptandı.

Sonuç: PKOS'lu kadınlarda boyun çevresi ölçümü insülin direnci ile pozitif koreledir. Boyun çevresi ölçümü PKOS'lu hastalarda erken teşhisi elzem olan ve hastalığın temelinde yatan insülin direncini öngörebilmek adına modern, pratik ayrıca güvenli bir antropometrik ölçüm şeklinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu, metabolik sendrom, insülin rezistansı, boyun çevresi ölçümü

ABSTRACT

Objective: Our purpose is to reveal the correlation between the measurement of neck circumference with insulin resistance and cut-off value of the neck circumference measurement that can predict insulin resistance of PCOS women in Turkish population; which is an extra practical also economical way compared to the HOMA-IR test.

Material and Methods: Women who participated in this study (n=93) were defined by the existence of insulin resistance according to HOMA-IR>2.5, and those women were split into groups in accordance with this threshold value as patients with and without insulin resistance. Besides demographic information like age, BMI, alcohol use, and smoking; anthropometric measurements for instance waist circumference, hip circumference, and waist-hip ratio related to cardiometabolic syndrome were recorded. The significant relationship between these anthropometric measurements, mainly neck circumference, was questioned in the groups. In addition, biochemical parameters such as lipid profile, hormone profile, fasting blood sugar, and insulin levels, which are monitored in the routine follow-up, were collated amongst groups, and their relationship with insulin resistance was evaluated.

Results: Insulin resistance was found in 70.9% of the study participants. Spearman Correlation Analysis; showed a positive relation among neck circumference and body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, and HOMA-IR. Moreover, the cut-off value, at which neck circumference measurement can predict insulin resistance, was estimated at >36cm according to the ROC analysis.

Conclusion: In women with PCOS, neck circumference measurement positively correlates with insulin resistance. Neck circumference measurement can be accepted new, trouble-free, practical, and consistent anthropometric measurement for preliminary diagnosis of insulin resistance, which is essential for early diagnosis and the underlying reason for the disease in patients with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, insulin resistance, neck circumference

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PKOS Prevelansını Artıran Durumlar	4
Tablo 2. PKOS Konsensüslere göre Tanı Kriterleri	7
Tablo 3. PKOS Ayırıcı Tanısı	9
Tablo 4. PKOS Belirti ve Bulguları	17
Tablo 5. ACOG 2009 PKOS Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri	24
Tablo 6. Metabolik Sendrom Kriterleri	35
Tablo 7. Çalışmada Kullanılan Parametreler ve Birimleri	38
Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri	40
Tablo 9. Olguların Antropometrik Ölçümleri.....	40
Tablo 10. Olguların Metabolik Parametreleri	41
Tablo 11. Antropometrik Ölçümler ile Metabolik ve Hormonal Parametrelerin İlişkisi	42
Tablo 12. Boyun Çevresi ve VKİ Korelasyonu	43
Tablo 13. Boyun Çevresiyle Bel Çevresi Korelasyonu	43
Tablo 14. Boyun Çevresiyle Bel-Kalça Oranı Korelasyonu	44
Tablo 15. Boyun Çevresi ve HOMA-IR Korelasyonu	44
Tablo 16. Boyun Çevresinin İnsülin Direnci için Cut-Off Değeri	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PKOS Patofizyolojisi	16
Şekil 2. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması	19
Şekil 3. Boyun Çevresi ve VKİ Arasındaki Pozitif Korelasyon	43
Şekil 4. Boyun Çevresi ve Bel Çevresi Arasındaki Pozitif Korelasyon	43
Şekil 5. Boyun Çevresi ve Bel-Kalça Oranı Arasındaki Pozitif Korelasyon	44
Şekil 6. Boyun Çevresi ve HOMA-IR Arasındaki Pozitif Korelasyon	44
Şekil 7. Boyun Çevresinin İnsülin Direnci için Sensitivitesi ve Spesivitesi	45

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AES: Androgen Excess Society Rehberi
ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists
ASRM: American Society for Reproductive Medicine
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
AUROC: Area under ROC curve
AN: Akantozis nigrikans
ASRM: American Society of Reproductive Medicine
AST: Aspartat aminotransferaz
BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKO: Bel Kalça Oranı
HS-CRP: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
DHEA: Dihidroepiandrosteron
DHEAS: Dihidroepiandrosteron sülfat
DM: Diabetes Mellitus
ESHRE: European Society of Human Reproduction
E2: Estradiol
FGS: Ferriman –Gallway Skoruması
FGIR: Açlık Glukoz/İnsülin Oranı
FSH: Folikül stimüle edici hormon
GDM: Gestasyonel diyabet
GLUT: Glukoz Transporter Protein
GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone
HDL: High-Density Lipoprotein
Hgb: Hemoglobin
HOMA: Homeostatik Model Assessment
Htc: Hematocrit
IGF-I: İnsülin like Growth Factor-I
IGF-2: İnsülin like Growth Factor-2
IGFBP-I: İnsülin like Growth Factor binding protein-I

IDF: Uluslararası Diyabet Vakfı
IR: İnsülin rezistansı (direnci)
K: Potasyum
KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi
LDH: Laktat dehidrogenaz
LDL: Low-Density Lipoprotein
LH: Luteinizan Hormon
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III
Na: Sodyum
NIDDM: İnsülin den bağımsız diabetes mellitus
NIH: National Institute of Health (Amerikan ulusal Sağlık Enstitüsü)
NKAH: Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi
NO: Nitrik Oksit
OKS: Oral Kontraseptif
PAR: Plazminojen Aktivatör Reseptörü
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PKO: Polikistik Over
PKOS: Polikistik Over Sendromu
PRL: Prolaktin
SHBG: Seks Hormon Bağlayan Globülin
sT: Serbest Testosteron
TK: Total kolesterol
TG: Trigliserid
TSH: Tiroid Stimüle edici hormon
tT: Total Testosteron
USG: Ultrasonografi
3 β -HSD: 3 β Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
17 α -HSD: 17 α Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
17 α -OHPG: 17 alfa Hidroksi Progesteron
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VLDL: Very Low Density Lipoproteine
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	3
2.1.1.Tanım, Epidemiyoloji ve Etyoloji.....	3
2.1.2.Tanı Kriterleri	5
2.1.3.Etiyopatogenez	9
2.1.4.Klinik Bulgular	16
2.1.5.Laboratuar Bulguları ve Görüntüleme.....	21
2.1.6.Uzun Dönem Sonuçlar	24
2.1.7.Tedavi	27
2.2. Metabolik Sendrom	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	64
Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	64
Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	65
Ek-3. Polikistik Over Sendromu Hasta Değerlendirme Formu.....	68

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağıdaki kadınları en çok etkileyen endokrin bozukluklardan birisi olup prevalansı değişik kaynaklara göre %4 ile %21 arasında değişmektedir. Sıklıkla adölesan dönemde başlayan; androjen yüksekliği ve de ovulasyon bozukluğu ile karakterize bu hastalık biyokimyasal ve klinik anlamda oldukça heterojen bir sendromdur.¹

Polikistik over sendromunun tanımlanmasında *Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH)*, *Rotterdam* ile *Androjen Excess and PCOS Society (AEPCOS)* olmak üzere birbirine alternatif üç konsensüs kullanılmaktadır. *NIH* kriterleri içerisinde; biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm semptomları ile oligo\anovulasyon bulunmaktadır. *European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* ve *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* sponsorluğunda Rotterdam şehrinde düzenlenen sempozyumda tanı için güncel kriterler belirlenmiş ve bu kriterlerin kullanılması önerilmiştir. Çalışmamızda da kullandığımız *Rotterdam* kriterlerine bakılarak ise; oligo\anovulasyona sekonder menstrüel düzensizlik, biyokimyasal veya klinik androjen yüksekliği ve görüntülemelerde overlerde polikistik görünüm görülmesi; bu kriterlerden minimum iki tanesinin mevcudiyeti tanı koydurmaktadır. *AE-PCOS* konsensüsünde PKOS; oligo/anovulasyon ve/veya overlerde polikistik görünüm yanında ovulasyon bozukluğuyla bağlantılı biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizmin bir arada bulunması olarak belirlenmiştir. Her üç sistemde de öncelikle yakın bulgulara yol açabilecek ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.²

Bu sendromun etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir fakat çalışmaların çoğu; PKOS'un kompleks multigenik bir hastalık olduğunu, diyet ve hayat tarzını da içermek suretiyle epigenetik ve çevresel faktörlerden etkilendiğini ortaya koymaktadır.³ Yine sıkça vurgulanan teorilerden biri, insülin salgılanması ile aksındaki defekte bağlı ortaya çıkan insülin direnci ve insülin yüksekliğidir. PKOS olan kadınların birçoğunda obeziteye bağımlı olmayan insülin direnci ve insülin yüksekliği mevcut olduğundan ayrıca insülinin overlerde androjen sentez ve sekresyonunu doğrudan etkilediği bilindiği için; PKOS gelişiminde insülin direncinin majör rolünün olduğu öne sürülmektedir.⁴

Polikistik over sendromu oligo/amenore, hirsutizm, infertilite şikâyetleriyle polikliniğe başvurdıkları ayrıca hayat kalitesini negatif yönde etkileyen bir problemdir; bunun yanında insülin rezistansı, obezite, hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu durum, PKOS tanılı bir kadında ilerleyen dönemde meydana gelebilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. İnsülin rezistansı metabolik sendromun kilit noktası olduğuna göre, PKOS tanılı kadınlarda insülin rezistansının erken saptanması hastalığın ileri dönem komplikasyonları açısından önemlidir.

Polikistik over sendromunda insülin rezistansı prevalansı %12 ile %60 arasında bildirilmiştir.¹ Günümüzde insülin rezistansını saptamak amacıyla birçok teknik var olmasına rağmen bu teknikler pratik ve ekonomik olmamaları, ekipman ve personel gereksinimleri nedeniyle rutin kullanıma girmemişlerdir. Bunun yanında antropometrik değerler metabolik sendromu öngörme ve takip etmede kullanılan ve kullanılabilecek çok daha pratik ve ucuz yöntemlerdir. Literatürde pek çok çalışma, PKOS tanılı kadınlarda metabolik sendromu öngörmede bu ölçümlerin önemli olduğunu vurgulamaktadır. ^{5,6,7}

Son yıllarda boyun çevresi ölçümünün de kolay ve pratik bir yöntem olduğu için kardiyometabolik sendrom öngörüsünde kullanılabileceği öne sürülmüştür.^{7,8} Yine de PKOS tanılı hastalarda insülin direncini öngörmek için boyun çevresi ölçümü kullanımı ile ilgili yeterli kanıt mevcut değildir.

Joshiyura ve ark'larının⁹ 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında boyun çevresi ölçümünün karın çevresi ölçümüne göre metabolik sendromu öngörmede daha iyi bir parametre olabileceği öne sürülmüştür. Bunun yanında boyun çevresi ölçümünün lokalizasyonunun standardize olması, daha az mobilizasyon gerektirmesi, soyunmadan ölçülebilmesi, solunum hareketleri, açlık ve pozisyonundan etkilenmemesi gibi avantajları, uygulamanın daha pratik ve daha güvenilir olmasını sağlamaktadır.

Bu çalışmada; *Rotterdam* kriterlerini taşıyan PKOS kadınlarda HOMA-IR değerleri ölçülmüş olup, HOMA-IR 2,5 değeri üzerindeki kişilerde insülin direnci varlığının bilinmesinden yola çıkılarak boyun çevresi ölçümleri ile HOMA-IR arasındaki ilişkiyi incelemek ve boyun çevresinin insülin direnci için bir belirteç olarak doğruluğunu test etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1 Tanım, Epidemiyoloji, Etiyoloji

PKOS tarihçesine bakıldığında zaman androjen yüksekliği, insülin direnci, obeziteyle ilişkilendirilmiştir ve bu faktörlerin etiyojide yer aldığının düşünüldüğü görülmektedir. İnsülin ve hiperandrojenizm ilişkisinden ilk bahseden 1921’de Achard ve Thiers adında araştırmacılar olup; 1935’te Irving Stein ile Michael Leventhal hirsutizm, obezite, anovulasyon ve polikistik over görünümüne sahip bir hastalık betimlemiştir.¹⁰ Bu olgulara ovaryan *wedge* (kama) rezeksiyon yapılması sonrasında düzenli menstrüel döngünün geri döndüğü gözlenmiştir. Ameliyat sonrasında ise; yapılan patolojik incelemede over korteksinde kalınlaşma ve over boyutlarının normalden 2 ile 4 kat kadar büyük olduğu rapor edilmiştir. 1958 senesinde de Ingersoll, McArthur ile Worcester; PKOS’u olanlarda idrarda LH seviyelerinin yükseldiğini ilk kez gösteren araştırmacılar olmuşlardır. 1976 tarihinde Kahn ile ekibi, 1980 yılında da Burghen ile ekibi insülin rezistansı kavramına işaret etmiştir. Ardından 1981 tarihinde Swanson ile ekibi polikistik overlerde USG bulguları olduğunu göstermiş ve 1985’te ise Adam ile ekibi polikistik overleri, tanı kriteri şeklinde tanımlanmıştır.¹¹ 20.yüzyılda polikistik over morfolojisinin enfeksiyona sekonder olarak inflamasyona bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür. O yıllarda kabul gören bir başka teori ise; overlerde polikistik görünümün, parsiyel bir torsiyona bağlı kan akım bozukluğu ile ortaya çıkması şeklindedir.

Bazı erken araştırmacılar, konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal neoplazm (her ikisi de sıklıkla düzensiz adet görme ve hiperandrojenizm ile kendini gösterir.) hastalarındaki gözlemlere ve bu hastaların kortizon tedavisine yanıtlarına dayanarak polikistik over sendromu (PKOS) için bir adrenal etiyojisi önerdiler. Bugün, PKOS’lu bazı kadınlarda bir adrenal komponent gözlenirken, PCOS’ta aşırı androjenlerin baskın kaynağının overler olduğu bilinmektedir.¹²

Günümüzde PKOS etiyojisi belirsiz ve multifaktöryel olan heterojen, karmaşık bir genetik hastalık kabul edilmekte olup; kadınlarda ovulatuvar ve menstrüel düzensizlik, subfertilite ve infertilite, klinik olarak belirgin hiperandrojenizm ve metabolik sendromun önemli bir nedenidir. Bu semptomlar kadınlar arasında sıklıkla

değişkenlik göstermekle birlikte; endokrin hastalıkların büyük kısmında insülin direnci ve dislipideminin rol oynadığı bilinmektedir.

Gelişmiş toplumlarda androjen yüksekliğinin, hirsutizmin, anovulasyon ile infertilitenin en yaygın nedeni PKOS olarak nitelendirilmektedir¹² ve bunun yanında reproduktif çağıdaki kadınlarda en yaygın metabolik/endokrin hastalıklardan birisi şeklinde tanımlanmaktadır. Sıklığı tanımlarken kullanılan konsensüse bağlı olarak değişebilmektedir.¹³

Genel popülasyonda;

- *The National Institutes of Health (NIH)* – %6 (%5 ila 8)
- *Rotterdam* Kriterleri – %10 (%8 ila 13)
- *Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society* Kriterleri – %10 (%7 ila 13)

Genetik açıdan rolü olan genlerin tespit edilmesi açısından daha fazla genetik çalışma gerekliliği belirtilmiştir.¹⁴. Bununla birlikte, targeted genom ilişkilendirme çalışmalarındaki muazzam çabalara rağmen, PKOS ve genetik yatkınlık birlikteliğinden sorumlu genlerin araştırılması çoğunlukla verimsiz olmuş ve PKOS hastalarının farklı popülasyonlarında sadece birkaç genetik değişken ve mutasyonun birleşimi ortaya konulabilmiştir. PKOS'dan sorumlu genler; çalışılan popülasyona bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu farklılıklar kısmen PKOS'un genomik varyantlarla ve lokuslarla ilişkisinin farklı orijinli popülasyonlarda kopyalanmasındaki zorlukları açıklayabilir

Yüksek riskli gruplar;¹⁵⁻²¹

Tablo 1. PKOS Prevelansını artıran durumlar.

PKOS Prevelansını Artıran Durumlar
Oligoovulatuvar infertilite
Obezite
Diyabet (Tip1-2, GDM)
Prematüre adrenarş öyküsü
Birinci derece akrabada PKOS öyküsü
Etnik köken (Latin Amerikan, Aborjin)
İlaçlar (Valproat)

PKOS, tip-2 DM ve kardiyometabolik sendrom benzeri karmaşık bir genetik özelliktir ve birden fazla genetik varyant ve çevresel faktör, bozukluğun gelişimini ve özelliklerini desteklemek için etkileşime girer.

En büyük ikiz çalışması, yüzde 71’lik bir monozigotik korelasyon ve yüzde 38’lik bir dizigotik korelasyon belgeledi.²² PKOS olanların 1. derece kadın akrabalarında PKOS sıklığı yüzde 20 ila 40’tır; bu, normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksektir böylece hastalığın genetik yönünü kuvvetle destekler.¹⁹

Daha önce de belirtildiği üzere multifaktöryel olduğu bilinen PKOS gelişimini etkileyen muhtemelen en net tanımlanmış çevresel faktör, diyet ve bunun obezite ile ilişkisidir. Bununla birlikte, obezite prevalansındaki ve diyet tipindeki geniş farklılıklara rağmen, PKOS prevalansı tüm dünyada nispeten aynı görünmektedir.²³

Predispozan ve koruyucu genetik varyantların, çevresel faktörler ile karmaşık bir ilişki içerisine girmesi sonucu farklı PKOS fenotipleri oluşmaktadır:

- Fenotip A (“tam PKOS” veya “klasik PKOS” olarak da bilinir); biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm, oligoovülasyon ve polikistik yumurtalık morfolojisini içerir.
- Fenotip B(“klasik PKOS” olarak da bilinir); hiperandrojenizm ve oligoanovulasyonu içerir
- Fenotip C (“yumurtlamalı PKOS” olarak da bilinir); hiperandrojenizm ve polikistik yumurtalık morfolojisini içerir
- Fenotip D (“hiperandrojenik olmayan PKOS” olarak da bilinir); oligoanovulasyonu ve polikistik yumurtalık morfolojisini içerir

NIH kriterlerinin yalnızca A ve B fenotiplerini, AE-PCOS Derneği kriterlerinin A, B ve C fenotiplerini ve Rotterdam kriterlerinin ise dört fenotipin tümünü içerdiğine dikkat edilmelidir. Küçük düzeltmelerle birlikte bu kriterler, PKOS’un değerlendirilmesi ve yönetimi için yakın tarihli bir uluslararası kanıta dayalı kılavuz tarafından yeniden doğrulanmıştır.²⁴

2.1.2 Tanı Kriterleri

Oldukça heterojen bir hastalık olan PKOS için tanı açısından tamamen fikir birliğine varılamamış olsa da bugüne kadar birtakım konsensuslar yayınlanmıştır. En yaygın kullanılan 3 tanımlama NIH (*National Institutes of Health*)- 1990, ESHRE/ASRM (*European Society for Human Reproduction and Embryology / the*

American Society for Reproductive Medicine)-2003 ve AE-PCOS (*Androgen Excess-PCOS Society*)-2006 konsensuslarıdır.²⁵

NIH 1990:

İki kriteri de içermelidir:

- 1-Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm
- 2-Oligoovülasyon/anovulasyon

ESHRE/ASRM Rotterdam 2003:

Üç kriterden ikisi tanı için gereklidir:

- 1-Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm
- 2-Oligoovülasyon/anovulasyon
- 3-Ultrasonografik incelemede polikistik over görünümü

AE PCOS 2006:

İki kriteri de içermelidir:

- 1-Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm
- 2-Oligoovülasyon/anovulasyon ve/veya polikistik over görünümü

2009 Yılında en geniş katılımlı ve en yeni çalıştaylardan biri olan AES+PCOS konsensusunda ‘*Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force Raporu*’ olarak yeni bir rapor açıklamıştır. Bu raporda PKOS hiperandrojenizm ile seyreden endokrin bir defekt olarak kabul edilmiş; laboratuvar ve/veya klinik şeklinde hiperandrojenizm bulgularının PKOS’un mutlak olması gereken ölçüt olarak belirlenmiştir. PKOS için günümüzde konuşulan ve tartışılan insülin rezistansı, obezite gibi ek faktörler tanı kriterleri arasına girmemiştir. Tablo 2’de görüldüğü gibi mevcut tüm sınıflandırmalar hemen hemen aynıdır ve tartışmalı olan tek durum kriterlerin nasıl kombine edileceğidir. Tanı konulurken mevcut olan en uygun yöntem tercih edilmelidir.²⁵

Tablo 2. PKOS Konsensüsüne göre Tanı Kriterleri

NIH 1990	2 kriteri de sağlamalı	Oligo/anovulation	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları		Diğer hastalıkların ekartasyonu
Rotterdam 2003.	En az 2 kriteri karşılamalı	Oligo/anovulasyon	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları	USG'de polikistik over morfolojisi/ yüksek AMH seviyesi ³⁰	Diğer hastalıkların ekartasyonu
AES 2006	2 kriteri de sağlamalı	Oligo/anovulasyon ve/veya USG'de polikistik over morfolojisi	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları		
AES-PKOS 2009	2 kriteri de sağlamalı	Oligo/anovulasyon ve/veya USG'de polikistik over morfolojisi	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları		Diğer hastalıkların ekartasyonu

Tabloda yer alan bulgular kısaca özetlenecek olursa;

Polikistik Over Morfolojisi (PKOM): Net kriterler kullanılarak tanımlanmamalıdır çünkü polikistik, multikistik veya polifoliküler over gibi standart dışı diğer tarifler, özellikle ergenlik döneminde ve sağlıklı kadınlarda da sıklıkla bulunabilir.²⁶ Günümüzde PKOM tanımı; her iki overde çapı 2-9 mm arasında değişen 12 ve üzeri antral folikül bulunmasıyla ve/veya her iki overde artmış volüm (>10ml, kist veya dominant folikül olmaksızın) yapılabilir.²⁷

Ovulatuvar Disfonksiyon: Menstrual siklus aralığı >35 gün/ yıllık <8 siklusa az, infertilite, son 1 yılda ardışık 3 ve üzeri ayda menstrual siklus olmaması şeklinde gözlenebilir.

Amenore ile başvuran kadınlarda PKOS araştırılmadan önce yapılması gereken belki de ilk tetkik beta-hcg bakılmasıdır. Daha nadir olarak, oligoovülasyon polimenoreye yol açabilir. Aynı şekilde normal uzunlukta, düzenli adet döngüsü olan kadınlarda da oligoovülasyon olabileceği unutulmamalıdır.

Klinik Hiperandrojenizm: PKOS'un bu özelliğinin genellikle peripubertal başlangıcı vardır ve ergenlik döneminde yavaşça ilerler. Hirsutizm (mFG skoru 8 ve üzerinde), erkek tipi alopesi, akne bulguları arasında sayılabilir.²⁸

Biyokimyasal Hiperandrojenizm: Artmış total Testosteron ya da serbest Testosteron düzeyleri, artmış Androstenedion, artmış DHEA/DHEA-S. Mevcut

uzlaşma hiperandrojenemi için en sensitif ölçümün serbest testesteron ölçümü olduğu yönündedir.²⁹

Geçmişte pek çok araştırmacı LH ve FSH'yi ölçmüş ve PKOS tanısı için LH/FSH oranı ≥ 2 olmasından faydalanmıştır. Ancak LH/FSH oranı hiçbir zaman tanı kriteri olmamış olup kullanımı yanlış sonuçlara yönlendirebilir.

Serum AMH konsantrasyonları genellikle PKOS'lu kadınlarda normalin üst aralığındadır veya belirgin şekilde yüksektir. AMH henüz PKOS'un laboratuvar değerlendirmesinin bir parçası değildir. Düzensiz adet döngüleri ve hiperandrojenizm mevcutsa tanı için ultrason veya AMH gerekli değildir. Ayrıca adölesanlarda hem hiperandrojenizm hem de ovulatuvar disfonksiyon gereklidir; ultrason ve AMH düşük özgüllük sebebiyle önerilmez.³⁰

Tüm bu konsensuslar içerisinde günümüzde en çok kabul gören *Rotterdam* kriterleri 2003 yılında “*European Society for Human Reproduction and Embryology/the American Society for Reproductive Medicine-(ESHRE/ASRM)*” tarafından tanımlanmıştır. Tüm bu konsensuslar PKOS için klinik bulgular doğrultusunda bir ekartasyon tanısı olmasının önemine dikkat çekmektedir. PKOS tanısı koymak için tanı kriterlerinde yer alan oligo/anovulasyon ve/veya androjen fazlalığına yol açabilecek diğer hastalıkların ekartasyonu gerekmektedir. Endokrinopatiye neden olabilecek sistemik hastalıklardan bazıları (Tablo 3.) tiroid fonksiyon bozuklukları, adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve hiperprolaktinemi; oligo/anovulasyon ve/veya hiperandrojenizm bulgularına yol açabileceğinden öncelikle bu hastalıkların dışlanması gerekmektedir.²⁵

Tablo 3. PKOS Ayırıcı Tanısı

	Hiperandrojenizm	Oligo/amenore	Klinik Özellikler	Laboratuvar Bulguları
Cushing Sendromu	Evet	Nadir	Ailede infertilite, Hirsutizm	Artmış 17-OHP
KAH (non klasik)	Evet	Evet	HT, stria	Yüksek serum 17-OH Progesteron
Prolaktinoma	Hayır	Evet	Galaktore	Artmış Prolaktin
Primer Hipotiroidi	Hayır	Bazen	Guatr	Artmış TSH
Akromegali	Hayır	Sık	Akral genişleme	IGF-1 artışı
Prematür Over Yetmezliği	Hayır	Evet	Eşlik eden otoimmün hastalıklar olabilir	Artmış FSH normal Estradiol
Ovaryan hipertekoz	Sık	Genelde menapoz sonrası		
Virilizan Neoplaziler(adrenal/ovaryan)	Evet	Evet	Alopesi, aşırı hirsutizm	Aşırı artmış Androjen düzeyleri
İlaçlar	Sık	Bazen	Öykü	

PKOS tanısı konulmadan önce mutlaka benzer bulgulara yol açabilecek etyolojik sebeplerin ekarte edilmesi gerekir. Hastanın mevcut medikasyonları sorgulanmalı; androjen, steroid, progestajen, fenitoin gibi androjen seviyesinde yükselmeye sebep olabilecek ilaçlar kaydedilmelidir. Erken foliküler faz döneminde 17(OH) progesteron düzeyinin <3 ng/mL saptanması durumunda klasik olmayan geç başlangıçlı KAH tanısı ekarte edilebilir.

2.1.3 Etiyopatogenez

Etyolojisi netleştirilememiş olsa da PKOS çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan karmaşık ve heterojen bir hastalıktır.³¹ İnsülin sekresyon ve reseptör bozuklukları, steroidogenez ve gonadotropin aksındaki değişimler ile genetik komponentler fizyopatolojide rol almaktadır. PKOS'un oluşumuna zemin hazırlayan genler henüz tanımlanamamış olsa da yapılan çalışmalar sendromun tek bir genin değil pek çok genin kontrolünde olduğu multigenik bir hastalık olduğunu göstermiştir.³²⁻³³ Potansiyel genler 17 β hidroksi steroid dehidrogenaz tip-6, steroid hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), androjen reseptörleri ve aromataz genleridir.³⁴

Polikistik over sendromunun patofizyolojisini açıklamak için önerilen teoriler şu şekilde sınıflandırılabilir:

- a. Genetik Faktörler
- b. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi
- c. Steroidogenez Bozuklukları
- d. Hipotalamo-Hipofizer Aksta Bozukluk
- e. Çevresel Faktörler

a. Genetik Faktörler:

PKOS ve PKOS benzeri fenotiplerin 1. derece akraba ve aile içi bireylerde kümelenmesi, bu sendromda genetik temellerin olabileceğini düşündürmüş ve PKOS'un genetik temellerinin araştırılmasına sebep olmuştur.

PKOS'lu hastaların 1. derece kadın akrabalarında androjen sekresyonunda ve menstrüel fonksiyon bozukluğu sıklığında artış izlenmiş, aynı zamanda bu hastaların erkek kardeş ve babalarında da serum androjen seviyeleri normal popülasyona göre daha yüksek izlenmiştir. 1. derece akrabasında PKOS bulunan erkeklerde DHEAS oranı, saç dökülmesi ve insülin rezistansının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde bu PKOS hastalarının birinci derece yakınlarında glukoz denge bozuklukları ve insülin rezistansı oranları artmış izlenmiştir.³⁵

PKOS'la ilgili genetik araştırmalarda hastalığın fizyopatolojisi ile ilişkili steroid sentezinde rol alan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin aksı ile ilgili aday genler üzerinde durulmuştur. PKOS kadınlarda insülin rezistansına yatkınlık olması sebebi ile karbonhidrat metabolizmasında görevi olan genlere odaklanılmıştır. Yapılan birtakım çalışmalarda insülin reseptör gen lokusunda PKOS ile ilgili bir bölgenin varlığı saptanmıştır. Muhtemel genetik bozuklukların incelenmesi; PKOS'un karmaşık, heterojen ve poligenik bir defekt olduğunu göz önüne sermiştir.³⁶⁻³⁷

b. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi:

Son yıllarda periferik insülin rezistansı ve bunun sonucunda oluşan kompensatuar hiperinsülinemi PKOS'un etyopatogenezinde en sık sorumlu tutulan faktördür. İnsülin rezistansı ekzojen veya endojen insüline karşı defektif, yetersiz biyolojik cevap şeklinde tanımlanır ve karbonhidrat metabolizması ile çok yakın ilişki içindedir. İnsülin direnci ve bu dirence sekonder meydana gelen hiperinsülinemi

PKOS'un en önemli niteliklerinden biridir ve zayıf veya obez PKOS kadınlarda gözlenebilir.³⁸ Obez PKOS'lu olgularda obez olmayanlara nazaran insülin rezistansı insidansı çok daha yüksek gözlenmiştir. Bunun yanında obez olmayan PKOS'lu kadınlar üzerinde çalışılan araştırmalarda; PKOS olmayanlara göre serum insülin düzeyleri daha yüksek ve insülin sensitivitesi daha düşük saptanmıştır.³⁹

İnsülin, pankreas β hücrelerinden sekrete edilen ve 51 aminoasit içeren peptit yapısında bir hormondur. Anabolizan bir hormon olan insülinin etkileri hücreye aminoasit ve glukoz girişini, mitogenez ve lipogenezi arttırmaktır. İnsülin karaciğerde glukoneogenez ile glukojenolizi inhibe eder bu şekilde karaciğerdeki glukoz üretimini baskılar; aynı zamanda glukozu kas ve yağ dokusuna taşıyarak glikojen depolanmasını sağlar veya enerji üretmek amacıyla okside olmasını sağlar. Tüm bu etkileri insülin reseptörleri aracılığı ile olur.⁴⁰

İnsülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinizm PKOS'un baskın bir özelliğidir ve hiperandrojenizm gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. İnsülin birçok mekanizma ile endojen androjen üretiminde artışa sebep olmaktadır. Artan insülin, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'nin karaciğerdeki üretimini düşürür böylece dolaşımda serbest testosteron düzeyleri artar.⁴¹ Dahası hiperinsülinemi hepatik IGF bağlayıcı protein-I (IGFBP-I) sekresyonunu yavaşlatarak overlerde folikül olgunlaşması ve steroid sentezinde önemli görevleri olan IGF-1 ve IGF-2'nin yükselmesine sebep olur.⁴² İnsülinin periferik dokulardaki reseptör duyarlılığı sebebiyle serumdaki miktarı artar. Bunun sonucunda artmış olan insülin overlerde IGF-1 reseptörlerine bağlanır, IGF-1 de, LH salınımında stimülasyona sebep olur. Bu durum teka hücrelerinde dolaylı yoldan ovaryan androjen sekresyonunu hızlandırır.⁴³ Overlerde androjen sekresyonunda artış neticesinde granüloza hücrelerinde apoptozis ve foliküler atrezi gerçekleşir. Ovulasyon meydana gelemez, stromal doku artar ve artmış stromal dokuda LH'ya cevaben androjen salınımı devam eder.⁴¹ Artan androjenlerin periferik dönüşümü sonucunda östrojen seviyeleri yükselir. Hiperöstrojenemi santral LH sekresyonunu hızlandırır ilaveten fizyolojik hiperinsülinemi de hipotalamus ve/veya hipofiz bezini etkileyerek LH pulsatilitesini artırır. İnsülin ayrıca sitokrom p-450c enzim aktivitesini çoğaltır, ovaryan ve adrenal steroid hormon sentezinde rol alan bu enzimin artışıyla androjen seviyeleri yükselir.⁴⁴

Özetle insülinin etkileri:³⁹⁻⁴⁴

1. SHBG'nin karaciğerdeki sekresyonunu inhibe eder. Böylelikle dolaşımda serbest androjen düzeyleri yükselir.
2. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) seviyelerini düşürür.
3. Ovaryan IGF-1 reseptörlerinde *up* regülasyon oluşturur.
4. Doğrudan overde steroid sentezini stimüle eder.
5. Steroid sentezini stimüle ederken LH ve FSH ile sinerjistik etki gösterir.
6. LH sentezini ve pulsatilitesini artırır.
7. LH'a teka hücre sensitivitesini artırır.
8. Over büyümesinde ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjistik etki gösterir.
9. Adrenal ve ovaryan 17- β hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini hızlandırır.

Neticede insülin rezistansı, PKOS tanı kriterlerinden biri olmasa da PKOS fizyopatolojisine majör bir katkısı mevcuttur. Bu duruma göre sistemik olarak hiperinsülinemi ile karakterize herhangi bir hastalıkta PKOS görülme riski artmıştır.²⁹

İnsülin rezistansının etiolojisi net olarak bilinmese de insülin reseptör sayısında azalma, pankreas β hücre defekti, postreseptör seviyede defekt, otofosforilasyon defekti, reseptörlere karşı antikor oluşumu gibi birçok sebep üzerinde durulmuş ve araştırılmıştır.

En çok üzerinde durulan mekanizmalardan biri, tirozin otofosforilasyonunda düşme, serin otofosforilasyonunda çoğalma şeklinde gözlenmiştir. Fizyolojik olarak insülin reseptörlerine bağlanmanın ardından tirozin otofosforilasyonu olması gerekirken PKOS hastalarında bu tirozin otofosforilasyonunda azalma, serin otofosforilasyonunda artış izlenmiştir. Bir başka çalışmada insülin direncinin postreseptör bozukluğa bağlı olduğu çıkarımında bulunulmuştur. Tirozin rezidü fosforilasyonu yerine serin rezidü fosforilasyonu gerçekleştiğinde postreseptör etki inhibe olmaktadır. Bu hastalıktaki insülin rezistansını açıklayan bir diğer mekanizmanın GLUT-4 molekülünün yapısındaki bozukluk olduğu belirtilmiştir. Ayrıca PKOS hastalarında pankreas beta hücrelerinin sekretuar süreçlerinde bir bozukluk olduğu çalışmalarda görülmüştür.⁴⁰

İnsülin rezistansının saptanmasında kullanımı olan birtakım parametreler ile formüller aşağıda sıralanmıştır:

OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi):²⁷ 75 veya 100 gram oral glukoz alınmasını takiben 2 ila 4 saat içerisinde aralıklarla plazma glukoz ve insülin değerlerine bakılarak uygulanır. 75 gram OGTT’de 0,1. saat ve 2. Saat değerlerine bakılırken 100 gram OGTT’de 0, 1.saat, 2.saat, 3.saat değerlerine bakılmaktadır.

Açlık kan glukoz değerleri; 125 diyabetes mellitus olarak değerlendirilir.

2 saatlik glukoz tolerans testinde ise; 2. saat bakılan Kan şeker değerleri;

Normal <140 mg/dL

Bozulmuş glukoz toleransı: 140-199 mg/dL

Aşikâr DM $\geq$ 200 mg/dL

FGIR (Açlık Glukoz / İnsülin Oranı): PKOS’u olan kadınlarda 1998’den beri insülin rezistansı tespitinde kullanılan, sensitivitesi ile spesifitesi yüksek ve popülaritesi artmakta olan uygulaması kolay bir testtir.

Açlık serum glukoz konsantrasyonu [mg /dL] /açlık serum insülin konsantrasyonu [μ U/mL]

İnsülin rezistansı bu değer ile ters orantılıdır, değer azaldıkça insülin rezistansının derecesi yükselir. Yapılmış kimi çalışmalarda 4.5’tan düşük değerlerin PKOS’lu kadınlarda insülin rezistansının teşhisini saptamada %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği gösterilmiştir. FGIR değerinin sensitivitesi hiperglisemik hastalarda düşüktür.⁴⁵⁻⁴⁶

Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniği: Periferik insülin direncini saptamak amacıyla kullanılan altın standart bir tetkiktir. Maliyeti yüksek ve uygulaması zor olduğundan rutinde tercih edilmez. Hiperinsülinemik bir ortamda normoglisemi sağlamak amacı ile verilen glikozun kullanım hızını saptamaya dayanır. Hastanın bir kolundan sabit dozda insülin infüzyonu öbür kolundan aynı anda glikoz infüzyonu yapılır. Bu arada plazma glukoz düzeyleri sık sık kontrol edilerek sabit tutulması sağlanır.

HOMA İndeksi: Açlık plazma glukoz ve insülin değerleri kullanılmak sureti ile insülin rezistansı ve β hücre fonksiyonu ile ilgili bilgilendiren maliyeti az, kolay bir testtir.

Açlık serum insülin (IU/ml) x Açlık plazma glukozu (mmol/l) /22.5

HOMA skorunun 2,5 üzerindeki değerleri insülin rezistansı açısından anlamlı bulunmuştur.^{45,47} HOMA skoru ne kadar yüksek ise insülin rezistansı o kadar ileri anlamında değerlendirilebilir. HOMA testi ile insülin rezistansı tespit edilen bireylerde OGTT değeri normal çıksa dahi ilerleyen senelerde tip 2 DM gelişimi açısından normal popülasyondan daha yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir.⁴⁸ HOMA-IR skorunun hiperglisemik popülasyonda da anlamlı ve doğru sonuçları olması, FGIR değeriyle karşılaştırıldığında önemli bir avantajdır.⁴⁹

c. Steroidogenez Bozuklukları:

PKOS'da biyokimyasal ve klinik olarak karşılaştığımız hiperandrojenizmin sebebi özellikle overde teka hücrelerindeki steroidogenez bozukluğu başta olmak üzere hem over hem adrenal kaynaklıdır. PKOS hastalarında LH ve insülin düzeyleri artarken FSH rölatif olarak azalır. Bu durum androjen sentezini stimüle ederek steroidogenezde bozukluklara yol açar.⁵⁰

PKOS olgularında artmış androjen sekresyonuna asıl katkı genellikle overlerden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda sitokrom P450c17 ve 3beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (3β-HSD) enzim aktivitelerinde, PKOS olmayanlara nispeten daha fazla artış olduğu, fakat 17-beta-hidroksi steroid dehidrogenaz (17β-HSD) enzim aktivitesinin değişmediği görülmüştür⁵¹. Bununla birlikte, PKOS'lu olgularda hem 17 β-hidroksilaz, hem de 17-20-liyaz aktivitelerinin teka hücrelerinde arttığı saptanmıştır.⁴⁴ Ovaryan androjen sekresyonunun artmasındaki neden, sitokrom P450c17'nin disregülasyonuna bağlanmıştır. PKOS'lu hastalardaki her bir teka hücresinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında hem bazal halde hem de LH ile uyarıldığı halde androstenedion sentezinin ciddi anlamda arttığı gösterilmiştir.⁵²

Böylelikle over ile adrenallerdeki androjen yüksekliği, folliküllerin gelişimi için gereken uygun ortamın oluşmasına engel olarak foliküler atreziye ayrıca anovulasyona zemin hazırlar.

d. Hipotalamo-Hipofizer Aksta Bozukluk:

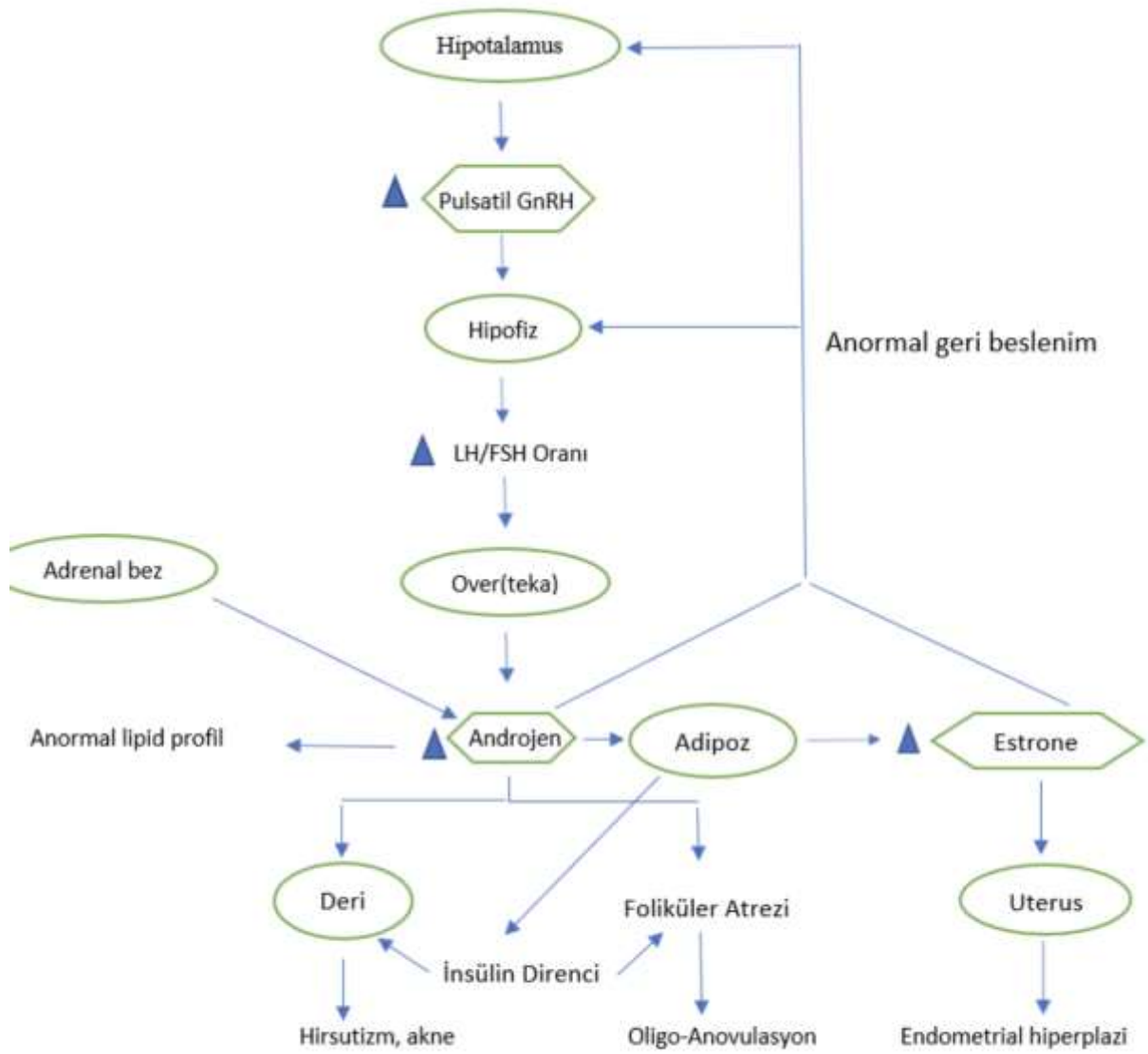
Fizyolojik menstrüel döngüde Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), FSH ile LH sekresyonuna sebep olur. GnRH hipotalamustaki arkuat çekirdekten pulsatil sekrete edilir. FSH ile LH da hipofiz ön lobdan pulsatil salgılanır. PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksında defektler gözlenmiştir.

LH'ın hem pulse düzeyinde hem de amplitüdünde artış saptanmıştır.⁵³ Genetik analizler, PKOS'lu kadınlarda artmış LH konsantrasyonu ile ilişkili FSH beta zincir genindeki alelik farklılıkların prevalansının arttığını düşündürmektedir. PKOS'da anovulatuvar sikluslarda sürekli karşılanmamış yüksek seviyedeki serbest östrojen doğrudan ve/veya dolaylı GnRH üzerinden LH'ın pulsatil sekresyonunun artışına sebep olur. PKOS'da LH'ın tersine, FSH salınımı erken foliküler fazda anlamlı düşük saptanmıştır. LH teka hücrelerindeki androjen üretimini; FSH ise granüloza hücrelerindeki aromataz aktivitesini regüle eder. Bilhassa LH pulse sıklığındaki persistan yükseliş PKOS'lu kadınlardaki LH/FSH oranının artışına yol açar.⁵⁴ LH aşırı salınımı PKOS'a karakteristiktir. Artmış GnRH pulse sıklığı selektif bir şekilde LH sekresyonunu hızlandırır ayrıca artan LH düzeyi tekal androjen üretimini stimüle eder. Androjenler granüloza hücrelerinde, foliküler gelişim duraksadığından, östrojenlere tam olarak aromatize edilemez.⁵⁴

Hipofizer LH hipersekresyonunun bir diğer nedeni olarak PKOS'lu kadınlarda mevcut olan hiperinsülinemi ve/veya yükselmiş serbest IGF-1 varlığı öne sürülmüştür.⁵⁴

e. Çevresel Faktörler:

Hastalığın etyopatogenezinin en önemli ayaklarından birisini de çevresel faktörler oluşturmaktadır. Bu faktörler içerisinde en önemlileri diyet alışkanlıkları ve obezitedir.³⁵ Bununla beraber PKOS prevelansı incelendiğinde obeziteden ve diyet faktörlerinden bağımsız olarak farklı coğrafyalarda hastalık prevelansının birbirine yakın olması çevresel faktörlerin hastalığa etkisinin diğer faktörlerden daha az olduğunu düşündürmektedir.⁵⁵



Şekil 1. PKOS Patofizyolojisi

2.1.4. Klinik Bulgular

PKOS semptom yelpazesi oldukça geniş olup her hastada her semptom görülmeyebilir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye, yaştan yaşa değişir. PKOS semptomları sıklıkla menarşla birlikte başlar ama hastalığın klinik gidişatı yaşla beraber değişebilir. Erken yaşlarda menstruel fonksiyon bozuklukları ön planda iken daha ileri yaşlarda hirsutizm ve infertilite ile daha çok sorun yaratmaktadır. Bazı PKOS vakalarında ise overlerde disfonksiyona neden olabilecek yağ doku birikene kadar semptomsuz seyredebilir.⁵⁶

Menstruel düzensizlikler; genellikle amenore, oligomenore, disfonksiyonel uterin kanamalar şeklinde görülmektedir. Hiperandrojenizm klinik bulguları arasında; hirsutizm, ciltte yağlanma, akne, androjenik alopesi görülmektedir. Tablo 4'te klinik belirti ve bulgular gösterilmeye çalışılmıştır.⁵⁷

Tablo 4. PKOS Belirti ve Bulguları⁵⁷

PKOS Belirti ve Bulguları	Görülme Sıklığı
Hirsutizm.	%60-90
Oligomenore.	%50-90
PCOM.	%50-75
İnfertilite.	%55-75
Obezite.	%40-60
Amenore.	%25-50
Disfonksiyonel Uterin Kanama.	%30
Akne.	%25
Normal Menstrüel Sikluslar.	%22

Menstrüel Disfonksiyon:

PKOS'da en sık görülen semptomlardan biri oligo/amenore halinde menstrual düzensizliktir. Oligomenore 45 günü geçen döngüler ya da senede 8'den az mens olma şeklinde tanımlanmaktadır ve hastaların %80'inde görülmektedir. Bu olguların %30-40'ında amenore gelişebilmektedir. Diğer taraftan PKOS'lu olguların neredeyse %20si düzenli menstrüel döngülere sahiptir, %30 olguda da ciddi disfonksiyonel uterin kanama görülmektedir.⁵⁸

Amenore ve oligomenore çoğunlukla anovulasyondan kaynaklanmaktadır. Ovulasyon olmadığında endojen progesteron yetersiz olduğundan normal bir adet siklusu tamamlanamaz. Buna ek olarak yüksek androjen seviyelerine bağlı olarak da amenore oluşabilir. Disfonksiyonel uterin kanamaların sebebi ise kronik anovulasyona sekonder östrojen düzeylerindeki artış ve östrojenin progesteronla karşılanamamasıdır. Artmış ve persistan östrojen seviyeleri endometriumda proliferasyon ve damarlanma artışına sebep olur; progesteron yokluğu nedeniyle de endometriuma stromal destek sağlanamaz, kanamaya eğilimli endometrial bir tabaka meydana gelir.⁵⁸

Hiperandrojenizm:

Hiperandrojenizmin klinik yansıması hirsutizm, akne, hidroadenitis süpürativa veya alopesi şeklinde olabilir. PKOS'da en yaygın görülen hiperandrojenizm semptomu hirsutizmdir. Klitoral büyüme, kas kitlesinde artış, ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri PKOS için anlamlı ve tipik değildir. Virilizasyonun klinik olarak ortaya çıkması için hirsutizmden çok daha yüksek bir oranda androjenik uyarı olması gerekmektedir. Bu bulgular daha çok androjen sekrete eden overyen ya da adrenal gland tümörleri veya Cushing sendromu ile ilişkilidir.⁵⁹

Hirsutizm yüz, sırt, göğüs, alt karın ve uyluk yukarı kısımlarında erkek tipi kıl bölgelerinde koyu renkli terminal kılların gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Erken 20 li yaşlarda hirsutizm görünen hastaların çoğunda PKOS mevcuttur. Testosteron 5-alfa redüktaz enzimiyle DHT'a dönüşümü sonucunda kıl folikülüne etki eder. Bu yüzden 5-alfa redüktaz seviyelerini değiştiren genetik faktörler hirsutizm insidansı üzerine etkili olur. IGF-I, 5-alfa redüktaz enzim aktivitesini yükseltir. Böylece insülin rezistansı mevcut anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda hirsutizmi artır.⁶⁰ PKOS'da hirsutizmin derecesi serum androjen konsantrasyonu ile koreledir.

Ciltte yağlanma, akne ve androjenik alopesi hiperandrojenizmdeki diğer bulgulardır. PKOS olgularda androjenik alopesi %6 ve akne %34 sıklığında görülmektedir.⁶¹

Hiperandrojenemik kadınlarda %5-50 oranında Akantozis Nigrikans denilen hiperinsülinemi derecesiyle doğru orantılı olarak ortaya çıkan lezyonlar tanımlanmıştır. Ensedede, parmak aralarında, deri kıvrımlarında, diz ve dirseklerde yani basıya maruz kalan vücut bölgelerinde simetrik, koyu renkli plaklar biçiminde ortaya çıkar. Obez ve hiperandrojenik hastalarda vulva da etkilenmektedir. Akantozis Nigrikans, dermal fibroblast proliferasyonu ve epidermal hiperkeratoz sonucunda oluşmaktadır. Artan pigmentasyona karşın melanosit artışı veya melanin pigment birikimi meydana gelmez. Hiperinsülineminin iyileşmesiyle koyu renk açılmaya başlar.⁶²

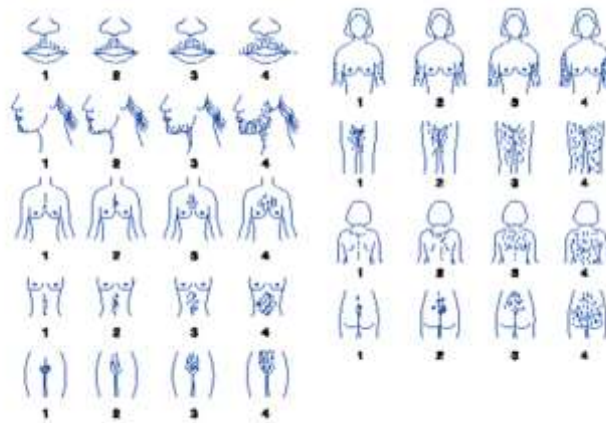
PKOS ile benzer bulgular veren ancak daha şiddetli bir tabloyla seyreden başka bir hastalık "*hiperandrojenik insulin rezistans akantozis nigrikans*" kısa adıyla HAIR-AN sendromudur. Obezite sıklıkla hiperandrojenemiye eşlik eder. Şiddetli insülin direnci ile karakterize olup hiperinsülinemi görülmekte ve bunu androjen üretimini

indüklemesi üzerine hiperandorjenik bulgular ve hirsutizm görüldüğü düşünülmektedir.

“Free androjen index” olarak adlandırılan, kısaltması FAI olan formül androjen fazlalığı hakkında bilgi veren, pratik kullanımda da kabul gören bir parametredir. Sex hormone binding globulin (SHBG), dolaşımdaki testosteronu bağlamakla görevli olup dolaşımda testosteron konsantrasyonu arttığında, SHBG’nin testosteron bağlama kapasitesi düşmektedir. Aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\text{FAI: (Total Testosteron(nmol/L) / SHBG (nmol/L)) x100}$$

Kıllanmada artış tarifleyen kadınlarda modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması yapılarak kıl dağılımına bakılabilir ve hirsutizm şiddeti belirlenebilir ancak rutin muayenelerde çok kullanılmamakla birlikte tedavi takibinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. İlk kez 1961 yılında tanımlanan skorlama 11 vücut bölgesinden oluşmaktayken sonrasında modifiye edilen skorlamaya göre vücudun 9 ayrı bölgesindeki kıl dağılımı 0 puan (kıl yokluğu) ve 4 puan (yoğun kıl varlığı) şeklinde numaralandırılarak puanlama yapılmaktadır. Bunun sonucunda skoru ≥ 8 puan olmasının hirsutizm tanısını güçlendirdiği düşünülmektedir. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasında 8-15 puan, hafif-orta şiddetli hirsutizm olarak; >15 puan ise şiddetli hirsutizm olarak nitelendirilmektedir.⁶³



Şekil 2. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.

İnfertilite:

PKOS'da infertilitenin öncelikli nedeni anovulasyon olarak kabul edilir. İnfertilite sebebiyle başvuran anovulatuvar hastaların %75-80'i PKOS olarak bulunmuştur. Anovulasyonda rol alan LH puls değişiklikleri ile infertilite arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. LH mekanizmasındaki bu değişikliğin henüz net açıklanamayan sebeplerle erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabileceği belirtilmektedir. PKOS'lu infertil hastalar üzerine yapılan yoğun çalışmalar devam etmektedir. Kilo alımının önlenmesi ve doğurganlığın optimizasyonu dahil olmak üzere gebelik öncesi risk faktörlerine odaklanan, yaşam boyu sürecek bir üreme sağlığı planı önerilir. İnfertil PKOS hastalarının tümüne kilo vermeleri önerilmeli; eğer hasta kilo vermeye direnç gösteriyor ise ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemiği azaltmak amacıyla ek medikasyonlarla veya diyetle araya girilmelidir.⁶⁴ PKOS, gebelikte de yüksek riskli bir durum olarak düşünülmeli ve bu kadınlar belirlenmeli ve izlenmelidir.³⁰

Obezite:

Obezite, ideal vücut ağırlığının ölçülen vücut ağırlığının %20 altında olmasıdır. VKİ'nin 30 kg/m²'nin üstünde saptanması şeklinde de tanımlanabilmektedir. PKOS olan kadınlarda %40-60 düzeylerinde obezite görülebilmektedir. Fakat olguların %30-50'si zayıf ya da normal kilodadır.

PKOS ve obez olanlarda bariz abdominal, omental ve viseral adipoz doku dağılımı sebebiyle, PKOS olmayan obezlere kıyasla bel-kalça oranı daha fazla saptanmıştır. Adipoz dokunun dağılım paterninin bu şekilde olması android obezite olarak adlandırılır ve başka hiperandrojenizm sebebi olan durumda; diabetes mellitusta ve hiperlipidemide gözlenebilir. Jinekoid obezitede adipoz doku birikimi daha çok kalça ile uyluk bölgesinde olur ve bu kişilerde BKO genelde 1'den küçük bulunur. Bu iki tip obezitenin ayırımında BKO'dan faydalanılır. Bu oran, 0.85 altında ise jinekoid obezite, üstünde ise android obezite anlamında değerlendirilmelidir.⁶⁵

Obezite, periferik östrojen sentezinin ve pankreatik insülin sentezinin artışı sayesinde LH miktarını yükselterek folikül olgunlaşmasının bozulmasına sebep olur ve böylelikle anovulasyon artar. Hastalar vücut ağırlıklarının %10-15'ini kaybettiklerinde sikluslarının normale döndüğü gözlenmiştir.⁶⁶

Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci:

İnsülin rezistansının görülme sıklığını PKOS ve obezite durumları ile kombine edip sıralayacak olursak karşımıza şu şekilde bir sıralama çıkmaktadır: İnsülin rezistansı görülme sıklığı; obez PKOS hastalar> obez ama PKOS olmayanlar> obez değil ama PKOS hastası olanlar obez> PKOS olmayanlar şeklinde sıralanabilir. PKOS hastalarının çoğunda insülin direnci saptanmış ve bu hastalarda Tip-2 DM olma olasılığının genel popülasyondan yüksek olduğu pek çok çalışmada belirtilmiştir.⁶⁷

2.1.5 Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme

PKOS hastalarına tanı koymayı tek başına sağlayacak bir biyokimyasal parametre mevcut değildir. Bulgulardan özellikle hiperandrojeneminin tanıda önem kazanır. Serum testosteron düzeyleri çoğunlukla artmış saptanır. SHBG düzeyleri azaldığı için serbest testosteron miktarı yükselir. Normal FSH ve yüksek LH seviyesi sebebiyle LH/FSH >2 olduğunu görmek tanıda yardımcı olabilse de zayıf bir bulgudur.

Laboratuvar bulguları yalnızca tanı değil ayırıcı tanı açısından da önemlidir. Amenoreyi ekarte etmek amacıyla; beta HCG, TSH, prolaktin düzeylerine bakılmalıdır. Androjen yüksekliğini açıklamak amacıyla ise; androstenedion, DHEA-S, 17-OH progesteron değerleri görülmelidir.

Sağlıklı bir kadın günde 0.2-0,3 mg testosteron üretir; bunun %50'si periferik dokularda androstenedionun dönüşümüyle, diğer kısmı hemen hemen aynı oranda (%25) adrenal ile overden sekrete edilir. Testosteron vücutta %80'i bir beta globulin olan SHBG'e bağlı, %19'u albumine gevşek bağlı, %1'i ise serbest durumda bulunur. Androjenik etkilerini serbest formu veya biraz da albumine gevşek bağlanan formu ile gösterir. Rutin testlerde total testosteron seviyeleri ölçülür. Androjen yüksekliğini saptayan en hassas yöntemler serum serbest testosteron düzeyi ile serbest androjen indeksidir (FAI= [total testosteron (nmol / L) / SHBG (nmol / L)] x100). Yükselmiş serbest testosteron değerleri (>80 ng/dL) anovulasyonu ve hirsutizmi olan hastalarda görülür. Total testosteron düzeyinin tanıya anlamlı katkısı yoktur. Ancak bu değer 200 ng/dL'den yüksek olması halinde adrenal/over tümörleri araştırılmalıdır.⁶⁸⁻⁶⁹

DHEA, DHEA-S ve androstenedion dolaşımda proteinlere bağlı pek bulunmaz ve rutin immunoassay testler hormonun aktif formunu ifade eder. Androstenedion overlerde ayrıca adrenal bezde sentezlenir ve hiperandrojenizm şikayeti olanlarda çoğunlukla yüksek saptanır. Periferik androstenedion aromatisasyonu sebebiyle

östradiol foliküler faz seviyesinde iken östron değeri yükselir.⁷⁰ DHEA-S'ın hemen hemen tümü ile DHEA'ın %90 kadarı adrenal kaynaklıdır. DHEA-S değeri ölçülerek adrenallerden kaynaklanan androjen üretimi saptanır. Yükselme orta derece ise hirsutizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEA-S seviyeleri 700ug/dL'i (postmenozopallerde 400 ug/dL) geçerse tümör açısından araştırılmalıdır.⁷¹

En belirgin bulgulardan biri de LH/FSH değerinin 2/1 ya da 3/1 saptanmasıdır. Hastaların %30 ila 50'sinin LH/FSH değeri 2/1'den yüksek bulunur. Bu bulgu daha zayıf hastalarda daha barizdir. LH seviyelerinin yüksek olmaması PKOS'u dışlamaz.⁷²

Hastaların yaklaşık %25'inde minimal yüksek prolaktin (PRL) seviyeleri gözlenebilir. Bunun sebebi olarak hipofizdeki östrojen geribildirim mekanizmasının anormal çalışması gösterilmektedir. Bromokriptin tedavisiyle LH düzeyleri ile ovulasyonun düzeldiği görülmüştür.⁷³

Dislipidemi PKOS'ta yaygın görülen metabolik bir bozukluktur ve prevalansı %70'lere ulaşabilmektedir. Dislipidemi sadece obez değil zayıf PKOS hastalarında da görülebilmektedir. İnsülin rezistansının dislipidemi gelişimde anahtar rolü bulunmaktadır. Dietschy ile Brown; insülinin, kolesterol üretiminin hız kısıtlayıcı enzimi hidroksi-3-metil-glutaril-Coenzim A (HMG CoA) redüktaz seviyesini yükselttiği ve bu durumun hiperinsülinemiye sekonder gelişen hiperkolesteroleminin sebebi olabileceğini belirtmişlerdir. Yalnız insülin değil testosteron da abdominal adipositlerde lipoprotein lipaz etkinliğini düşürerek etki gösterir. PKOS olanlarda dislipideminin karakteristik bir profili olup olmadığı hala tartışılmalı da trigliserit, total kolesterol ile LDL seviyeleri yüksek; HDL ile Apoprotein A-I seviyeleri düşüktür.⁷⁴⁻

75

PKOS tanı ve takibinde insülin rezistansını ölçmek rutin değildir. İnsülin rezistansı; patofizyoloji, uzun dönem sağlık riskleri, genetik özellikler veya PKOS'ta tedaviye yanıtların değerlendirilmesine yönelik araştırmalarda kullanılır. İnsülin rezistansını saptamak için kullanılır metotlar başta hiperinsülinemik glukoz klempi, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ile oral glukoz tolerans testini (OGTT) baz alan insülin duyarlılığı testleridir. PKOS araştırmalarında kullanılacak metodum hangisi olduğuna yönelik ortak bir kanı mevcut değildir. Tüm bu metotlar model sınırlılıkları, avantaj ve dezavantajları bilindiği sürece kullanılabilir.⁷⁶

Homosisteinin insulin direnci ve PKOS ile ilişkisi daha önce ortaya konmuştur. Hiperinsülinemi Hepatik Sistasyon-B Sentetaz etkinliğini inhibe ederek homosistein seviyelerine etki eder. Hiperinsülinemi ve obezitenin yaygın olduğu PKOS uzun dönem komplikasyonları; Tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, vasküler hastalıklar ve aterosklerozdur. Bu yüzden insülin direnci ve vasküler olaylar ile ilişkisinden yola çıkılarak yürütülen araştırmalar sonucu homosistein seviyesinin PKOS olanlarda yükseldiği saptanmıştır.⁷⁷

İnsülin rezistansı bunun yanında yine kardiyovasküler hastalıklarla birlikteliği olduğu gösterilen hs-CRP konsantrasyonlarıyla da ilişkilidir. İnsülin duyarlılığında düşüş, insülinin hepatik akut faz proteinleri üretimindeki rolünü zayıflatır. Dolayısıyla insülin rezistansında, hs-CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezi artar. Güncel araştırmalarda Tip-2 DM ve PKOS gibi insulin rezistansıya seyreden patolojilerde normal değerlerde olsa dahi hs-CRP seviyesinin hafifçe yükselmesinin kardiyovasküler hastalık riskini yükselttiği belirtilmiştir.⁷⁸⁻⁷⁹

USG muayenesinde PKOS hastaların her iki overinde büyüme, periferik yerleşmiş çok sayıda küçük kist ve santral stromada artış gözlenir. Bunlar PKOS'a özgü bulgular olduğu için, bu görüntüye sahip olan anovulasyonu ve/veya hiperandrojenemisi kadınlara tanı rahatlıkla koyulabilir. Aslında PKOS hastalarının genelinde yalnızca semptomatik tanı koyulabilmesi ayrıca polikistik over morfolojisinin sağlıklı olanlarda %8-25, oral kontraseptif kullanan kişilerde %14 oranında görülebilmesi sebebiyle, tanı için pelvik ultrasonografi şart değildir. Ayrıca persistan östrojene maruziyetin endometriyum üzerindeki etkisini USG ile izlemek mümkündür. Ultrasonografik olarak bu değerlendirmenin yapılabilmesi adına ideal zaman döngünün 3. ila 5. günleridir. Polikistik overlerin değerlendirilmesinde daha sensitif olsa da MR ekonomik ve pratik olmaması sebebiyle tanı koymada tercih edilmemektedir. Ancak virilize hastalarda overyen tümör ekartasyonu yapılmak isteniyor ise USG'ye ek olarak tercih edilebilir.²⁵ Mevcut çalışmalarda doppler ultrasonografinin PKO tanısı koymada ek bir fayda sağladığı gösterilememiştir.

AMH, küçük antral ve preantral foliküllerin granüloza hücrelerinden sentezlenir ve foliküllerin gelişimini inhibe eder. PKOS olan kadınlarda AMH ekspresyonu sağlıklı popülasyona nazaran azalmış olmasına rağmen paradoksal olarak serum AMH seviyeleri sağlıklı kadınlardan neredeyse iki ila üç katı fazladır.

Muhtemel olarak bu durum PKOS varlığında artan preantral folikül sayısı ile ilişkili fazla sentezinden kaynaklanır. Bununla birlikte mevcut literatür heterojeniteyi ortaya koymaktadır ve serum AMH düzeylerinin tanısal değeri belirsiz ve tartışmalıdır.⁸⁰

Tablo 5. ACOG 2009 PKOS Klinik Rehberi Değerlendirme Önerileri

A) Fizik Muayene	-Kan Basıncı -VKİ (25-30 fazla kilolu, >30 obez) -Karın Çevresi (>88 anormal) -İnsülin direnci ve hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, alopesi, akne, akantozis nigrikans)
B) Laboratuvar Ölçümleri	-Biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları (serbest ve/veya total testosteron) -Diğer hiperandrojenemi yapan nedenlerin dışlanması (TSH, PRL, 24 saatlik idrarda serbest kortizol, 17-OH Progesteron...) -Metabolik Ölçümler (OGTT, Lipit profili...)
C) Ultrasonografi	-Polikistik overlerin görülmesi -Hızlı gelişen tablolar/virilizasyon durumunda androjen salgılayan overyan tümörün tespiti
D) Opsiyonel Testler	-Amenore varsa b-hCG, gonadotropin tayini -Açlık insülin

2.1.6 Uzun Dönem Sonuçlar

Dislipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık:

PKOS olan kadınlarda artmış total-kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) karakteristiktir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) plazma düzeyleri sağlıklı kadınlardakine göre ciddi ölçüde düşük saptanır.⁷⁵ LDL'nin aterojenik etkileri iyi tanımlanmışken, düşük HDL ile yüksek trigliserit düzeylerinin kadınlarda kardiyovasküler hastalık için erkeklere göre prediktivitesinin daha fazla olduğu bulunmuştur.⁸¹ İnsülin rezistansının karakteristik lipit profili yani LDL/HDL oranında artış ve yüksek serum trigliserit düzeyleri saptanmıştır.

PKOS hastalarında lipid bozukluklarına yatkınlığa neden olan mekanizmalara hiç bakılmadan, bu kişiler koroner plak gelişimi açısından risk taşımaktadırlar.⁸² Kardiyovasküler olaylara sebep olabilecek bazı risk faktörlerinin varlığından yola çıkarak, PKOS olguların kalp hastalıkları açısından daha yüksek riskli oldukları

düşünülmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı, hiperandrojenizm, android tipte obezite, hipertansiyon ve dislipidemi bu faktörler içinde sayılır. PKOS'un uzun dönem sağlık sonuçlarını araştıran iki yayında, karotid arter intima kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz kanıtları üzerinde çalışıldığında, yaşlılarına nazaran daha genç yaşta ateroskleroz geliştiği öne sürülerek kardiyovasküler açıdan artmış hastalık riski saptanmış, ancak morbidite ve mortalitenin kontrol grubu ile benzer olduğu gözlenmiştir.⁸³

Hipertansiyon:

PKOS'ta hipertansiyon gelişimine neden olan durumlar obezite, hiperandrojenemi, insülin direnci, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesidir. PKOS olan kadınlarla yapılan bir çalışmada, total testosteron seviyeleri ya da serum serbest androjen indeksinin hem sistolik hem de diastolik basınç ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.⁸⁴

Yapılan başka bir araştırmada PKOS olgularında tedavi ihtiyacı doğuran yüksek tansiyon %33 saptanırken, kontrol grubunda aynı oran %11 bulunmuştur.⁸⁵

Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet:

PKOS olan kadınlarda Tip-2 diyabet riski artmıştır. Yaş, bel çevresi, VKİ ve bel/kalça oranında artış ve 1. derece yakınlarında diyabet varlığı bu riskin artışında rol oynar. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı sıklığı %31-35; Tip-2 DM sıklığı %7,5-10 bulunmuştur. O yüzden bu kadınlarda diyabet taraması yapılmalıdır. PKOS olanlarda glukoz intoleransının saptanmasında hala ideal metot OGTT kabul edilir. PKOS hastalarının 1. derece akrabalarının da glukoz intoleransı açısından daha fazla risk altında oldukları bulunmuştur.^{67,86}

Obezite:

PKOS hastalarında obezitenin prevalansı %40-60 saptanmıştır. Obezite tipi genellikle BKO>0.85 görülen android obezite tipidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezitenin tanısı ile sınıflandırılmasında VKİ kullanımını önermektedir.⁸⁷

Vücut Kitle İndeksi kg/m²;

Normal 18,5 – 24,9

Kilolu 25 – 29,9

Obez 30 – 39,9

Morbid Obez > 40

Obezite, ovulasyonu bozan 3 etki gösterir ve kilo kaybı sonrası bu etkilerin tamamı iyileşmektedir:

1. Periferik androjen-östrojen aromatzasyonunu artırma.
2. Serbest östrojen ve testosteron düzeylerinde artışa sebep olan SHBG seviyelerinde azalma.
3. Over stromasında androjen üretimini stimüle eden insülin miktarını artırma.

Endometrial Kanseri:

Kronik anovulasyon sebebiyle progesteron ile karşılanmamış östrojene sürekli maruz kalma, hiperinsülinemi ve obezite vb. PKOS'ta sıkça karşılaşılan tüm durumlar artmış endometrial kanser riskiyle ilişkilidir. Endometriyum üzerindeki uzun süreli östrojen stimülasyonu endometriyumun defektif gelişimine sebebiyet verir. PKOS olgularında endometrial hiperplazi ve endometrial kanser genç yaşlarda görülebilir.⁸⁸

Ultrasonda artmış endometrial kalınlık, endometrial hiperplaziyi düşündürse dahi normal görünüm hiperplaziyi dışlamayı sağlamaz. Karşılanmamış östrojene maruziyeti önlemek amacıyla OKS veya siklik progestin kullanılması önerilmektedir. OKSler siklusu düzenlediği, endometrial gelişimi baskıladığı böylelikle disfonksiyonel uterin kanama ile kanser riskini azalttığı için en sık seçilen tedavidir. OKS'nin kontraendike olduğu kadınlarda siklik veya sürekli progestin kullanımıyla aynı etki sağlanabilmektedir.²⁷

İnfertilite:

İnfertilitenin en yaygın sebeplerinden biri kronik anovulasyondur. PKOS hastalarında kronik anovulasyon dışında infertiliteye oosit sayısındaki düşüş, endometrial ve yerleşme bozuklukları yol açabilir.⁸⁹

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu:

PKOS'lu hastalarda artmış izlenen OUAS (obstrüktif uyku apne sendromu) daha çok insülin rezistansı ve santral obeziteyle ilgilidir. Bir çalışmada PKOS'lu olgularda normal sağlıklı kontrol grubuna göre OUAS'nin yaklaşık 30 kat fazla görüldüğü belirtilmiştir. Normalde erkeklerde daha sık görülen OUAS'nin PKOS'lu kadınlarda aynı yaş grubundan erkekler kıyaslandığında neredeyse aynı hatta PKOS'lu kadınlarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir.⁹⁰

Duygudurum Bozuklukları:

PKOS olgularında psikiyatrik bozukluklara ve depresyon belirtilerine sık rastlanmaktadır. Bu hastalarda en sık karşılaşılan psikiyatrik bozukluklar; kaygı bozukluğu ve depresyondur. PKOS kronik bir hastalık olması sebebi ile depresyon ve diğer psikolojik bozukluklar için risk faktörüdür. Hirsutizm, obezite, adet düzensizliği, infertilite riski, insülin rezistansı, uzun dönem komplikasyonların olması ve sürekli doktor kontrolünde olmak gibi durumlar hastaların duygudurumunu olumsuz yönde etkilemektedir.⁹¹

PKOS'lu kadınlar, özellikle aşırı yeme ve bulimia nervoza olmak üzere yeme bozuklukları, hipersomni gibi uyku bozuklukları ve cinsel işlev bozukluğu açısından da risk altındadır.⁹²

PKOS'lu kadınların uygun görüldüğünde psikiyatri kliniklerine yönlendirilmesi yapılmalıdır.

2.1.7 Tedavi

Günümüzde PKOS tedavisi hastanın şikayetine yönelik planlanmaktadır. PKOS için evrensel bir tedavi mevcut değildir ve bu yüzden tedavi her zaman bireyselleştirilmeli ve bireyin ihtiyaçlarına uyarlanmalıdır.

Semptomların yalnızca takibini gerektiren hafif vakalarda (yani PCOM ve hafif oligomenore ile başvuran bir hastada) tedavi gerekmebilir. Farmakolojik tedavi hedefleri androjen fazlalığı, oligoovülasyon ve insülin direncini içerebilir, ancak obeziteyi önlemek veya tedavi etmek için her koşulda yaşam tarzı danışmanlığı sağlamak gerekir. PKOS'un ömür boyu süren bir hastalık olduğu göz önüne alındığında tedavi uzun vadeli, dinamik ve değişen koşullara, bireysel ihtiyaçlara ve beklentilere göre uyarlanmalıdır.

Tedavinin genel hedefleri şunları içerir:^{24,93}

- Hiperandrojenik özelliklerin iyileştirilmesi (akne, hirsutizm, saç dökülmesi)
- Alttaki metabolik defektlerin yönetilmesi ile tip 2 diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerinin minimize edilmesi
- Kronik anovulasyona sekonder oluşabilecek endometriyal hiperplaziyi ve karsinomu önlemek

- Oligomenoreden şikayetçi kadınlar aralıklı ovüle olduğu ve istemsiz gebelikler oluşabileceği için doğum kontrolü
- Gebelik için ovulasyon indüksiyonu

Yaşam Tarzı Değişikliği:

PKOS tedavisinin birinci basamak ve en temel tedavi seçeneğini hastalığın her döneminde yaşam tarzı değişiklikleri oluşturur. Çoğu çalışmada egzersizin ve kilo kaybının PKOS'un kısa dönem ve uzun dönem sonuçları üzerine olumlu etkisi ve tedaviye direnci azalttığı belirtilmiştir. Diyetin faydalı etkileri diyet içeriğindense kalori azaltımı ile ilişkilidir. Bunun yanında düzenli yapılan fiziksel aktivite, kilo kaybını sağlayamasa dahi insülin rezistansında ve lipid profilinde iyileşme sağlamaktadır.⁹⁴

Kilo kaybetmek; insülin direncini, serum androjen düzeylerini, over boyutunu ve polikistik over görünümünü azaltarak fertilite ve ovulasyonu artırır. Ayrıca plazma lipid profilini iyileştirir. PKOS'lu obez hastaların sahip oldukları kilonun sadece %5 oranında düşürülmesi ile yaklaşık 6 ay içinde hormonal ve metabolik bozuklukların düzeldiği ve ovulatuar siklusların geri geldiği belirtilmiştir.⁹⁵

PKOS ve anovulatuar infertilitesi olan obez kadınlarda kilo kaybı teşvik edilse de yaklaşım yaşlı kadınlarda (≥ 37 yaş) veya yumurtalık rezervinin azaldığı laboratuvar testleri ile gösterilenlerde daha farklı olur. Bu durumda, genellikle ya hemen ovülasyon indüksiyonu veya kısa (üç aylık) bir kilo verme girişimi ardından ovülasyon indüksiyonu önerilir.

Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi:

Kronik anovulasyon, endometrial hiperplazi ve karsinoma yol açabileceği için, siklik progesteron ya da OKS kullanımı önerilmektedir, dahası OKS sayesinde azalan androjen sezntezi de PKOS olan kadınlarda yararlı bulunmuştur.⁹⁶

Gebelik istemi olan infertil kadınlarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmasa da, en uygun tedavi şemasında öncelikle maliyeti düşük, noninvaziv tedavi yollarıyla başlamak; ancak yanıt alınamaması durumunda invaziv ve cerrahi seçenekleri denemek önerilir. Obez hastalarda ilk önerilmesi gereken kilo kaybıdır.

- **Klomifen Sitrat:** Klomifen sitrat, alternatif olarak kullanılan metformin ile uzun yıllar birinci basamak ilaç olmuştur. Bununla birlikte hem klomifen hem

de metforminin canlı doğum oranları üzerinde letrozolden daha az etkili olduğu görülmektedir. Ekonomik, yan etkisi az böylece sıkı takibi gerekmeyen bir ilaçtır, ancak ileri yaşta olan ve de VKİ>30 olan hastalarda kullanılması önerilmez. Östrojen reseptör antagonisti olan klomifen sitrat; östrojenin sinyal yolunda negatif feedback yolağına etki ederek FSH'nın aktivitesini artırır. Yükselen FSH folliküllerde büyümeye sebep olur böylelikle LH piki ile ovulasyon meydana gelir. Klomifen sitrat %75-80 oranında ovulasyonu sağlasa da gebelik neredeyse %20 hastada gerçekleşmiştir.⁹⁷⁻⁹⁸

- **Aromataz İnhibitörleri:** Letrozol ve anastrozol gibi ajanlar selektif aromataz inhibitörleri, ovülasyon indüksiyonu için umut vadetmektedir, geri dönüşümlü ve yüksek etkinliği olan bu ilaçlar, hipotalamus-hipofiz aksından östrojen sentezini engellemekte bu sayede GnRH ve FSH seviyelerinde yükselmeye sebep olmaktadır. Artık hastanın VKİ'sinden bağımsız olarak klomifen sitrat yerine birinci basamak tedavi olarak letrozol önerilmektedir. Letrozole başlamadan önce hastaya ilacın bu kullanımının ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından bu endikasyonla onaylanmadığını ve mevcut bir alternatifin (klomifen sitrat) olduğu anlatılmalıdır.⁹⁹
- **Gonadotropinler:** Klomifen sitrata rezistan PKOS'u olan kadınlarda başka bir alternatif; gonadotropinlerdir. Kullanımındaki en önemli dezavantaj, fazla miktarda follikül gelişimini provoke emesi sebebiyle ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riskini artırmasıdır.¹⁰⁰
- **Laparoskopik Ovaryan Diatermi:** Klomifen sitrata rezistan ve gonadotropin uygulaması sonrası sıkı takibe uygun olmayan kadınlarda, laparoskopik olarak elektrokoter ya da lazer ile overi perfore etmek üzere yapılan bir tedavidir ve gonadotropinlerle karşılaştırıldığında daha az çoğul gebelik ve OHSS riski vardır.¹⁰¹ Dezavantajları ise cerrahi risk ve potansiyel adezyon oluşumudur. Hiperandrojenemik, 3 yıldan uzun süredir infertilite öyküsü olan, obez, 35 yaş üstü hastalarda cerrahinin başarısı azalmaktadır.
- **İn Vitro Fertilizasyon Teknikleri:** Bu teknikler; klomifen sitrat, gonadotropinler ve letrozol ile gebelik oluşmamış kadınlarda tercih edilebilir. IVF için kontrollü over hiperstimülasyonu uygulanan PKOS'lu kadınlarda

OHSS riski yüksektir ve IVF sikluslarından önce veya sırasında metformin uygulanması bu riski azaltabilir.¹⁰²

Hiperandrojenizm Tedavisi:

PKOS olan kadınlarda androjene bağlı semptomlar bireysel farklılıklar gösterebilir ve birtakım olgularda hirsutizm ön planda izlenirken, bazılarında ise akne ya da saç dökülmesi mevcuttur. Tedavinin gözle görülebilen sonuçlarının minimum altı ayın sonunda gözlenebileceği anlatılmalı, öte yandan tedavinin başarısı için farmakolojik ajanların kozmetik yöntemlerle beraber kullanımı önerilmelidir.

- **Oral Kontraseptifler:** Fertilite beklentisi olmayan hiperandrojenik kadınlarda hirsutizm tedavisi için ilk seçenek oral kontraseptif ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Tedaviye tipik olarak, noretindron veya noretindron asetat gibi bir progestinle birleştirilmiş 20 mcg etinil estradiol sahip bir OKS ile başlanmaktadır. Kozmetik yanıt optimal değilse altı ay sonra bir antiandrojen eklenir. Bu ilaçlar terapötik etkilerini LH baskılanması, buna bağlı olarak ovaryan androjen sentezinin baskılanması şeklinde gösterirler. Aynı zamanda SHBG miktarını arttırarak dolaşımda serbest testosteron miktarını düşürürler. Ek olarak adrenaldeki androjen üretimini baskırlar ve 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinde inhibisyona yol açarlar. Tüm bunların sonucunda kıl büyümesi ve sebum üretimini azaltarak etki ederler.^{103,104} Hangi OKS'nin seçileceği önemlidir; çünkü çoğu progestinin androjenik etkileri mevcuttur. OKS'de bulunan progesteron etinil estradiol (EE) ile oluşan antiandrojenik etkiyi potansiyelize edebileceği gibi antagonize de edebilir. 3. ve 4. kuşak OKS'ler içerdikleri progesteron sayesinde EE nin sağladığı antiandrojen etkiyi potansiyalize ederler.¹⁰⁵
- **Antiandrojenler:** Spironolakton, flutamid ve siproteron asetat gibi antiandrojenler; androjen bağlayıcı reseptörler üstünde kompetitif inhibisyon yaparak veya androjen sentezine engel olarak etki ederler.

- **Spironolakton:** Potasyum tutucu diüretik olan spironolakton bir aldosteron antagonistidir. Over ile adrenal glanddan androjen üretimini baskırlar, ayrıca androjenlerin periferik reseptörlere bağlanmasını engeller. Bunun dışında 5-alfa redüktaz enzimini inhibe eder. 100-200 mg/gün dozunda antiandrojenik etki gösterir. OKS'ler ile kullanıldıklarında sinerjistik etki sergilemektedir bu yüzden birlikte

kullanılabilmektedirler.¹⁰⁶ Spironolakton genelde iyi tolere edilebilmesine karşın, yüksek dozları; yorgunluk ve postural hipotansiyona sebep olabilir, menstrüel düzensizlik yapabilir. Bazen OKS'lere karşı kontrendikasyonu olan olgularda yalnızca spironolakton kullanılır, ancak doğum kontrol önerilmesi önemlidir; çünkü gebelik oluşması halinde spironolakton gibi bir antiandrojen erkek fetüstedış genital organların normal gelişmesini önleyebilir.¹⁰⁷

- **Siproteron Asetat:** Güçlü bir progestasyonel ilaçtır. Hem gonadotropin salınımını baskılar hem de androjen reseptörlerine bağlanıp androjenlerin etkisini engeller. Genel olarak iyi tolere edilse de olgularda bulantı, baş ağrısı, kilo artışı, libido kaybı, memede hassasiyet ve hepatotoksisite oluşabilir.^{106,108}

- **Flutamid:** T ve DHT'nin reseptör bağlantısını kompetitif olarak bloke eder. Glukokortikoid, progestojenik, androjenik ya da östrojenik etkinliği olmayan ayrıca androjen reseptörünü spesifik inhibe eden tek anti-androjenik ajandır. En önemli yan etkileri arasında hepatotoksisite bulunması sebebiyle tedavi süresince KCFT değerleri yakından izlenmelidir.¹⁰⁹

- **Finasterid:** Bilinen en güçlü androjenik etkiye sahip ve DHT'nin oluşum basamağında etkili olan 5 α -redüktaz enzim blokörüdür. Hastalarda ciddi bir yan etkiye sebep olmadığı savunulmaktadır. Yine teratojenite sebebiyle etkin bir doğum kontrol yöntemi gerekmektedir.¹¹⁰

- **Bikalutamid:** Yapısal olarak testesterona yakın antiandrojen ajandır. Testesteron reseptör ilişkisini inhibe eder.¹¹¹

- **Ketokonazol:** 17-20 desmolaz enzim etkinliğini engelleyerek adrenal glanddan ayrıca overden androjen üretimini inhibe eder. Yan etkileri nedeniyle kullanımı tercih edilmemektedir.

- **GnRH Agonistleri:** Hipofiz baskılanması ile LH baskılanır. LH baskılanmasına bağlı olarak overde androjen yapımı baskılanır ve bu da hirsutizmin gerilemesini sağlar. Ancak bu tedavinin en önemli risklerinden birisi osteoporozdur. Bu sebeple tedavinin 6 aydan uzun tutulmaması önerilir.¹¹²
- **Epilasyon:** Hirsutizm için elektroliz veya lazer seçenekleri mevcuttur, lazer daha masraflı olsa da daha pratiktir ve daha az ağrı hissedilir.

- **Topikal Tedavi:** Eflornitin hidroklorid kıl folikülünün büyümesi için gerekli olan ornitin dekarboksilazı inhibe ederek etki eder. Yüz bölgesine lokal olarak uygulanabilir, lazer tedavisiyle birlikte kullanılabilir. Görünür etkinin oluşması için 6-8 hafta gerekmektedir. En önemli dezavantajı ilacın kesilmesini takiben tedavi öncesi duruma geri dönülme riskidir.¹¹³

İnsülin Direncinin Tedavisi:

PKOS'da insülin direncinin öneminin fark edilmesiyle insülin duyarlılaştırıcı ilaçların önemi ve popülaritesi artmaktadır. Bu endikasyonla; biguanidler, tiazolidinedionlar (glitazonlar), inositol grubu (Myo- inositol, D-Chiro-inositol) kullanılabilir.

- **Metformin:** Günümüzde de en çok kullanılan ve en eski, biguanid sınıfında yer alan oral antidiyabetik bir ilaçtır. Etkisini karaciğerde glikojenolizi arttırıp, glukoneogenezi azaltarak ve böylelikle glukoz üretimini azaltarak; adipoz ve kas dokulara glukoz alımını hızlandırarak ve intestinal sistemde glukoz emilimini azaltarak gösterir. Bunun yanında SBHG yapımını arttırdığı için serbest testosteron düzeyini azaltıp hiperandrojenizm üzerine de olumlu etki sağlar. Sitokrom P450c-17 α aktivitesi üzerinden adrenal glandda ve overde androjen üretimini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.¹¹⁴Bu sayede artmış SHBG ve buna bağlı azalmış serbest testosteron düzeyi; menstrüel sikluslarda düzelme, hirsutizmde azalma ve kilo kaybı gibi faydalar sağlamaktadır. Ayrıca ovulasyona olan pozitif etkisiyle infertilite tedavisinde de kullanılabilir.

Metforminin metabolik sendrom komponentleri üstünde de önemli tesirleri mevcuttur. Azalmış açlık plazma insülin düzeyleri, HDL kolesterolde yükselme, trigliserit ile LDL kolesterolde düşüş, fibrinolitik sistem ile inflamasyon sistemi üzerine de PAI-1 ve lipoprotein a düzeylerini azaltma yoluyla olumlu etkileri gösterilmiştir.¹¹⁵ Diğer taraftan, metforminin tedaviye eklenmesinin, OKS sebebiyle artan kardiyometabolik risklerin önüne geçilmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir. Metformin, aktive protein kinazı aktive ederek ve CRP'yi düşüren pleotropik etkileri ile Tip-2 DM mortalitesini ve kardiyovasküler hastalıkları düşürür, vasküler fonksiyonları düzeltir. Hipertansif kişilerde metformin ile kan basıncının düştüğü ve düzene girdiği

görülmüştür. Bunu nitrik oksit yapımını artırma yoluyla oksidatif stresi azaltarak ve aort direncini iyileştirerek sağladığı öne sürülmüştür.¹¹⁶

Bulantı ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar ise metformin tedavisinin en önemli yan etkilerindendir. Bu yan etkileri birkaç hafta sonra genellikle geçebildiği gibi, doz ile ilişkilidir.¹¹⁷ Kullanım esnasında B12 defisiti izlenebilir. Metforminin kalp, böbrek, karaciğer, solunum yetmezliği ile sepsis gibi organ fonksiyon bozukluklarına sebep olan hastalıklarda laktik asidoza neden olabileceği bilinmekte; bu hastalıklara sahip olan kişilerde kullanılmaması ya da kontrollü kullanımı gerekmektedir. İV iyotlu kontrast madde ile uygulanan radyolojik işlemler ya da cerrahi geçirmiş olanlarda metformin bir süre bırakılmalıdır.

Gebelikte oral antidiyabetik ajanlar teratojen kabul edilseler de metformin kullanmanın güvenli olduğuna yönelik yayınlanan bazı araştırmalar bulunmaktadır.¹¹⁸

- **Tiozolidinedionlar:** Glitazonlar da diyebileceğimiz diğer bir insülin duyarlılığını artıran oral antidiyabetik grubudur. Nükleus reseptörlerinden PPAR- γ 'ya bağlanan sentetik ligandlar olarak görev yaparlar. Bu gruptaki ilaçların etkisiyle özellikle yağ ve kas dokuda insülin hassasiyeti artar ve adipositlerde diferansiyasyon uyarılır.¹¹⁹ Bu grupta değerlendirilen ilk ilaç Troglitazondur ancak hepatotoksisite sebebiyle 2000'de piyasadan kaldırılmıştır. Troglitazonun kaldırılmasından sonra bu grupta yapılan araştırmalar gruptaki diğer ajanlarından pioglitazon ve rosiglitazonla süregelmiştir. Rosiglitazon üzerindeki çalışmalarda, PKOS olgularında overde androjen üretiminde azalma, glukoz toleransı ve insülin direncinde düzelme, androjen düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon oranlarında artma, endotel fonksiyonlarında düzelme, lipid profilinde düzelme sağlanmıştır.¹²⁰ Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda da rosiglitazona benzer etkiler görülmüştür. Ayrıca, klinik veriler sınırlı olsa da potansiyel kilo alımı ve kardiyovasküler yan etkilerle ilişki olasılığı sebebiyle, diyabet yokluğundaki PKOS olgularında tiozolidinedionların kullanılmasını önermemektedir. Bu gruptaki tüm ilaçların kullanımında KCFT değerleri yakından izlenmelidir.¹²¹

- **İnositol Grubu:** Hücre membranı komponenti ve B vitamini grubunun üyesidir. Myo-inositol (MYO) ve D-Chiro-inositol (DCI), bunlardan özellikle bilinen ve PKOS tedavisi için ümit verici görünenleridir. PKOS'u olan ve obez kadınlarda insülin sensitivitesini ve yumurtlama frekansını arttırarak etki göstermektedir.¹²²

2.2 METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom diğer adıyla Sendrom X; santral obezite, glukoz intoleransı, insülin direnci, aterojenik dislipidemi (düşük HDL kolesterol, yüksek TG) ve hipertansiyon komponentlerinden oluşmaktadır. Bunlar kardiyovasküler risk faktörleri şeklinde bilinmektedir. Metabolik sendrom, yüksek vücut ağırlığının ciddi bir komplikasyonu olup obez kadınların %60 kadarına metabolik sendrom bulguları eşlik eder.¹²³

Metabolik sendrom insidansı PKOS'lu kadınlarda normal popülasyona kıyasla 4 kat artmış bulunmaktadır. Metabolik sendrom komponentlerini taşıyan kişilerin kardiyovasküler hastalık ile diabetes mellitus prevalansının arttığı gözlenmiştir.¹²⁴

Etiyolojisinde başta insülin rezistansı olmak üzere; adipoz dokunun sekrete ettiği hormonlar, hipotalamohipofizer ve adrenal aksta defektler, ileri yaş, çevresel ve genetik faktörler sorumlu tutulsa da etiopatogenez hala net anlaşılamamıştır. Metabolik sendroma yol açan temel nedenin insülin direnci olması yanında; insülin direncinin derecesi ile metabolik sendrom gelişim arasında doğru orantı söz konusudur. İnsülin direnci, obeziteye farklı oranlarda eşlik etmektedir. Ancak metabolik sendrom olgularında obeziteden bağımsız insülin direncinin patofizyolojinin temelini oluşturduğu bilinmektedir.¹²⁵

Metabolik Sendromu tanımlamak için NCEP-ATPIII, WHO, IDF tarafından santral obezite, glukoz metabolizması anormallikleri ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini içeren farklı kriterler tanımlanmıştır (Tablo 6). En yaygın kullanılan konsensus National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) tarafından oluşturulmuş olmalıdır.¹²⁶ Bunun yanında 2005 senesinde International Diabetes Federation (IDF) konsensus amacıyla toplanmıştır. Bu yaklaşımda santral obezite (tanımlanmasında bel çevresi ölçümü kullanılır) metabolik sendromun majör komponenti olarak kabul edilmiş olup; kardiyovasküler hastalıklar

ile bel çevresi ölçüsünün artışı arasında güçlü bir korelasyon söz konusudur. Yine bu kılavuza göre VKİ $\geq 30\text{kg/m}^2$ ise santral obezite olarak kabul edildiğinden bel çevresi ölçümüne gerek yoktur.¹²⁷ Genel olarak metabolik sendromun tanısını koymak için; aşağıdaki bulgulardan 3 veya fazlasının saptanması durumunda hastalarda metabolik sendrom varlığından söz edilebilir:

- 1.Santral obezite: Bel ölçüsü ile tanımlanır; kadınlarda $>88\text{ cm}$, erkeklerde $>102\text{ cm}$.
- 2.Hipertiglisideremi: $>150\text{ mg/dl}$ ya da lipit anormalliği nedenli ilaç kullananlar.
- 3.Düşük HDL-Kolesterol: Kadınlarda $<50\text{ mg/dl}$, erkeklerde $<40\text{ mg/dl}$ ya da lipit anormalliği nedenli ilaç kullananlar.
- 4.Hipertansiyon: Sistolik KB $> 130\text{ mmHg}$, diastolik KB $> 85\text{ mmHg}$ ya da antihipertansif ilaç kullananlar.
- 5.Yüksek AKŞ: $> 100\text{ mg/dl}$

Tablo 6. Metabolik Sendrom Kriterleri⁸¹

WHO	NCEP ATP III	IDF
Tip 2 DM/BGT/IR + aşağıdakilerin en az 2si	Aşağıdakilerin en az 3'ü	Santral obezite + aşağıdakilerin en az 2si
VKI $>30\text{kg/m}^2$ ya da BKO >0.85	Bel Çevresi $\geq 88\text{cm}$	TG $\geq 1.7\text{ mmol/L}$ ya da $>150\text{ mg/dL}$
HDL $<1\text{ mmol/L}$ ya da $<40\text{ mg/dL}$	HDL $<1.3\text{ mmol/L}$ ya da $<50\text{ mg/dL}$	HDL $<1.3\text{ mmol/L}$ ya da $<50\text{ mg/dL}$
TG $\geq 1.7\text{ mmol/L}$ ya da $>150\text{ mg/dL}$	TG $\geq 1.7\text{ mmol/L}$ ya da $>150\text{ mg/dL}$	Açlık glukoz $\geq 5.6\text{ mmol/L}$ ya da $\geq 100\text{ mg/dL}$
KB $\geq 140/90\text{ mmHg}$	KB $\geq 135/85\text{ mmHg}$ ya da antihipertansif kullanımı	KB $\geq 135/85\text{ mmHg}$ ya da antihipertansif kullanımı
Mikroalbuminüri $> 20\text{ pg/min}$	Açlık glukoz $\geq 5.6\text{ mmol/L}$ veya $\geq 100\text{ mg/dL}$	
Albumin/kreatin $\geq 30\text{ mg/g}$		

Tedavide başta altta yatan temel defekt olan insülin rezistansının iyileştirilmesi hedeflenmelidir ve metabolik sendromdaki her komponentin kontrolleri ile hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önüne geçilmesi ya da olabildiğince ertelenmesi sağlanmalıdır. İlk olarak hastaların yaşam tarzı değişikliğine yönlendirilmesi (sağlıklı beslenme, egzersiz, kilo verme, sigarayı bırakma vb.) gerekmektedir.¹²⁸



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Etik Kurulu'nun 04.04.2022 tarihli 2022-07-11 karar nolu etik kurul onayı [Ek-1] alınmasının ardından; hastanemiz jinekoloji polikliniklerine Şubat 2022-Şubat 2023 tarihleri arasında başvuran, 18-40 yaş arası, ek medikal özelliği bulunmayan 93 PKOS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Prospektif olan çalışmaya katılan tüm olgular ekte sunulmuş olan hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu [Ek-2] okuduktan sonra imzaları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta Seçimi

Çalışmaya toplam 93 PKOS'lu hasta dahil edildi (ortalama yaş, $26.61 \pm 5,3$ yıl; ortalama vücut kitle indeksi, $28,82 \pm 6.4 \text{ kg / m}^2$). Hastaların hepsi yeni tanı PKOS olmamakla birlikte tüm PKOS tanılı veya ön tanılı hastalarda rutin anamnez sorgulandı(kronik hastalık, ilaç kullanımı, geçirilmiş ameliyat geçmişi, alkol-sigara tüketimi, gravida ve parite sorgulanması vb.) fizik muayenelesi (inspeksiyon, hirsutizm değerlendirmesi, virgo olmayan hastalarda spekulum muayene, USG vb.) uygulandı.

Hastalar çalışmaya Rotterdam ESHRE/ASRM konsensusuna göre 3 kriterden minimum 2 tanesine taşıyor olması halinde dahil edildi. Bunlar ovulasyon bozukluğu, laboratuvar ve/veya klinik hiperandrojenizm ve görüntülemelerde overlerde polikistik görünüm olarak tanımlanmıştır. Ovulatuvar disfonksiyonu 35 günü geçen menstrüel aralıkları olan veya yıl içerisinde 8'den seyrek mens olan kadınlar olarak tanımladık. Kılınma, akne, android alopesi klinik androjen fazlalığının semptomları kabul edildi. Kılınmanın değerlendirmesi Modifiye Ferriman Gallwey skoru ile yapıldı. Biyokimyasal hiperandrojenizm ise en az bir serum androjeninin (total/serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S) yüksekliği ile tanımlandı. USG'de overlerde polikistik görünüm yumurtalık hacminin $>10 \text{ cm}^3$ ya da her overde 2 ila 9 mm aralığında 12'den çok folikül varlığı şeklinde tanımlandı.

Çalışmaya dahil olan bütün kadınlarda hiperandrojeneminin nedeni olabilen Cushing, non-klasik KAH ve androjen salgılayan tümörler gibi başka nedenler dışlandı. Gebe kadınlar çalışmaya dahil edilmedi.

Antropometrik ve Biyokimyasal Ölçümler

Antropometrik ölçümler boy, kilo, kalça çevresi, bel çevresi, boyun çevresini kapsayacak şekilde; hastalar ayakta üzerlerinde ağır kıyafetler ve ayakkabılar olmaksızın mezura ve kalibre edilmiş bir tartı kullanılarak alındı. VKİ kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğuna bölünmesi ile hesaplandı. Bel-kalça oranı santimetre cinsinden bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne bölünmesi ile elde edildi.

Ölçümler:

1. **Bel Çevresi:** En alt kosta ile iliak krestin ortasından
2. **Kalça Çevresi:** Büyük trokanter seviyesinden
3. **Boyun Çevresi:** Hasta ayakta karşıya bakarken tiroit kıkırdağı hizasından

Hastalardan sabah yemek yemeden kan alınarak lipit-hormon profili, insülin, AKŞ ile HOMA-IR bakıldı.

İnsülin rezistansı HOMA-IR skoru yani “açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L) x glikoz (mmol/L) /22.5” formülüyle hesaplanmıştır. HOMA-IR>2,5 olan kadınlar insülin direncine sahip olarak tanımlanmıştır.

Çalışmada kullanılan hormonal ve metabolik parametreler Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

Tablo 7. Çalışmada Kullanılan Parametreler ve Birimleri

Parametre	Birim
Glukoz	mg/dL
İnsülin	mU/L
Trigliserit	mg/dL
HD-L	mg/dL
LD-L	mg/dL
Total Kolesterol	mg/dL
Total Testosteron	ng/mL
LH/FSH	-
HOMA-IR	-

İstatistiksel Analizler

Çalışmaya kaç hastanın dahil edileceği E-Picos programı kullanılarak belirlenmiştir. Konu ile ilgili yayınlanmış “*Neck circumference is a good predictor for insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome* Yun. Chen, M.D., *a Fertility and Sterility® Vol. 115, No. 3, March 2021 0015-0282*”⁶ isimli çalışmada tespit edilen korelasyon katsayısı 0,33 ve bu katsayı ile yapılan güç analizinde ($\alpha=0.05$ ile power (1-beta) = 0.8) toplam 70 PKOS hastasının çalışmaya katılmasının yeterli olacağı tespit edilmiştir. Drop-out oranının %10 olması durumu göz önüne alınarak 77-80 hasta planlanmıştır.

Veriler analiz edilirken SPSS versiyon 25.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı histogram grafikleriyle Kolmogorov-Smirnov testi yardımıyla incelenmiştir. Definitif analizler ortaya konulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerlerden yararlanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında incelenirken Mann Whitney U Testinden yararlanılmıştır. Ölçümsel dataların birbirleriyle analizinde Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır. Boyun çevresi eşik değerlerinin insülin direncini ön görebilmesi 2’li gruplarda karşılaştırılmış ve duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) ile gösterilmiştir. Ayrıca Boyun çevresi eşik değeri saptamak için ROC analizi uygulanmış ve eğri çizilerek gösterilmiştir. p-değerinin 0.05’te küçük olduğu durumlarda istatistiksel sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma total 93 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılanların yaşlarının ortalaması ($26,61 \pm 5,3$), parite ortalaması ($0,46 \pm 0,76$)'dır. PKOS dışı ek hastalığı (medikal özgeçmiş) olan 15 kişi (%16,30), sigara kullanan 27 kişi (%29,35) ve alkol kullanan 5 kişi (%5,43). Bunlar Tablo 8.'de özetlenmektedir.

Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri

		n	%
Yaş*		$26,61 \pm 5,3$	26 (18-40)
Parite*		$0,46 \pm 0,76$	0 (0-3)
Medikal özgeçmiş	Yok	77	(83,70)
	Var	15	(16,30)
Sigara	Yok	65	(70,65)
	Var	27	(29,35)
Alkol	Yok	87	(94,57)
	Var	5	(5,43)

*n: ortalama±standart sapma; %: medyan (Min-Max)

Çalışmaya katılanların antropometrik ölçümlerinin ortalamaları hesaplanmıştır bunlar aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Tablo 9. Olguların Antropometrik Ölçümleri

	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)
Boy	$161,24 \pm 6,75$	162 (147-175)
Kilo	$75,02 \pm 17,72$	72 (42-140)
VKİ	$28,82 \pm 6,4$	27,7 (17-47,47)
Bel çevresi	$89,5 \pm 16,09$	92 (51-125)
Kalça çevresi	$108,17 \pm 13,11$	107 (69-142)
Bel-kalça	$0,82 \pm 0,09$	0,83 (0,64-1,09)
Boyun çevresi	$36,4 \pm 4,48$	36 (27-48)

Katılımcıların AKŞ, insülin, trigliserit, HD-L, LD-L, total kolesterol, total testosteron, LH/FSH ve HOMA-IR ortalamaları aşağıdaki tabloda (Tablo 10.) verilmiştir. Bunların HOMA-IR değerine göre 27'sinde insülin direnci saptanmazken 66 olguda insülin direnci saptanmıştır (%70,9).

Tablo 10. Olguların Metabolik Parametreleri

	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)
AKŞ	97,39±15,05	94 (69-165)
İnsülin	17,8±17,88	13 (1,1-113)
Trigliserid	128,14±78,55	107 (27-428)
HDL	51,97±13,98	52 (25-90)
LDL	101,82±28,43	99 (49-173)
Kolesterol	178,8±31,01	177 (117-270)
Testosteron	0,49±0,25	0,47 (0,04-1,48)
LH/FSH	2±1,18	1,8 (0,17-7,5)
HOMA-IR	4,87±5,21	3,55 (0,26-32,7)

Yaş, parite ve antropometrik ölçümler ile metabolik parametreler arasındaki korelasyon incelenmiştir (Tablo 11.). Yaş ile AKŞ pozitif korelasyon göstermektedir (p: 0,003). Parite ile trigliserit arasında aynı yönlü ilişki saptanmıştır (p: 0,033). Boy ve trigliserit negatif korelasyon göstermektedir (p:0,019). Kilo ile AKŞ, insülin, trigliserit, total testosteron ve HOMA-IR arasında aynı yönlü, HDL ile ters yönlü korelasyon vardır. VKİ ile AKŞ, insülin, trigliserit, total testosteron ve HOMA-IR arasında aynı yönlü, HDL'yle ters yönlü ilişki vardır. Karın çevresiyle AKŞ, insülin, trigliserit ve HOMA-IR arasında aynı yönlü, HDL ile ters yönlü korelasyon vardır. Kalça çevresi ile AKŞ, insülin, trigliserit, total testosteron ve HOMA-IR aynı yönlü, HDL ile ters yönlü korelasyon göstermektedir. BKO'yla insülin, trigliserit ve HOMA-IR arasında aynı yönlü, HDL ile ters yönlü korelasyon vardır. Boyun çevresi ile AKŞ, insülin, trigliserit ve HOMA-IR arasında aynı yönlü, HDL ile ters yönlü korelasyon vardır.

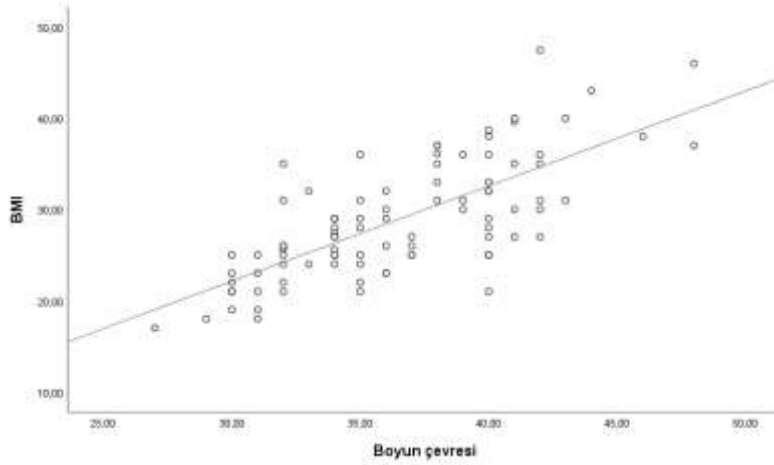
Tablo 11. Antropometrik Ölçümler ile Metabolik ve Hormonal Parametrelerin İlişkisi

		Yaş	Parite	Boy	Kilo	VKİ	Bel çevresi	Kalça çevresi	Bel-kalça	Boyun çevresi
AKŞ	r	0,308	0,157	-0,180	0,302	0,432	0,379	0,359	0,188	0,280
	p	0,003	0,136	0,085	0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,073	0,007
İnsülin	r	0,171	0,103	-0,001	0,507	0,558	0,520	0,480	0,388	0,376
	p	0,102	0,331	0,994	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Trigliserid	r	0,133	0,222	-0,245	0,386	0,447	0,474	0,354	0,467	0,360
	p	0,207	0,033	0,019	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
HDL	r	-0,041	-0,171	0,079	-0,321	-0,340	-0,418	-0,314	-0,382	-0,283
	p	0,700	0,104	0,452	0,002	0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,006
LDL	r	0,138	-0,009	0,026	0,114	0,141	0,071	0,108	0,038	0,012
	p	0,190	0,931	0,807	0,280	0,180	0,500	0,304	0,718	0,912
Kolesterol	r	0,127	-0,054	0,015	0,102	0,119	0,051	0,078	0,014	0,018
	p	0,228	0,608	0,885	0,331	0,257	0,631	0,458	0,894	0,868
Testosteron	r	0,090	0,198	0,039	0,285	0,300	0,163	0,292	-0,027	0,134
	p	0,391	0,058	0,714	0,006	0,004	0,121	0,005	0,797	0,203
LHFSH	r	-0,150	0,055	-0,002	-0,150	-0,112	-0,173	-0,157	-0,030	-0,168
	p	0,154	0,603	0,985	0,155	0,287	0,100	0,134	0,773	0,110
HOMAIR	r	0,115	-0,032	0,069	0,454	0,467	0,496	0,452	0,314	0,331
	p	0,273	0,761	0,513	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,001

Boyun çevresi ve VKİ arasında korelasyon incelenmiştir. Buna göre Boyun çevresi ile VKİ arasında aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($p < 0,001$).

Tablo 12. Boyun Çevresi VKİ Korelasyonu

VKİ	Boyun çevresi	
	r	p
	0,709	<0,001

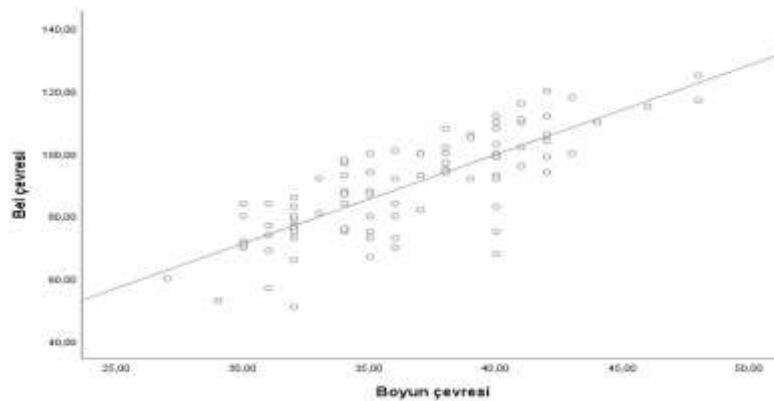


Şekil 3. Boyun Çevresi ve VKİ Arasındaki Pozitif Korelasyon

Boyun çevresi ve Bel çevresi arasında korelasyon incelenmiştir. Buna göre Boyun çevresi ile Bel çevresi arasında aynı yönlü korelasyon vardır ($p < 0,001$).

Tablo 13. Boyun Çevresiyle Bel Çevresi Korelasyonu

Bel çevresi	Boyun çevresi	
	r	p
	0,774	<0,001



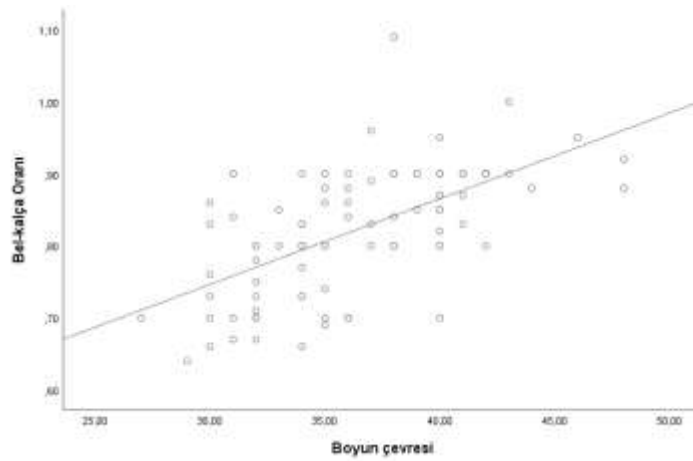
Şekil 4. Boyun Çevresi ve Bel Çevresi Arasındaki Pozitif Korelasyon

Boyun çevresiyle Bel-kalça oranı arasında korelasyon incelenmiştir. Buna göre Boyun çevresi ile Bel-kalça oranı arasında aynı yönlü korelasyon vardır.

(p: <0,001)

Tablo 14. Boyun Çevresiyle Bel-Kalça Oranı Korelasyonu

Bel-kalça Oranı	Boyun çevresi	
	r	0,629
	p	<0,001

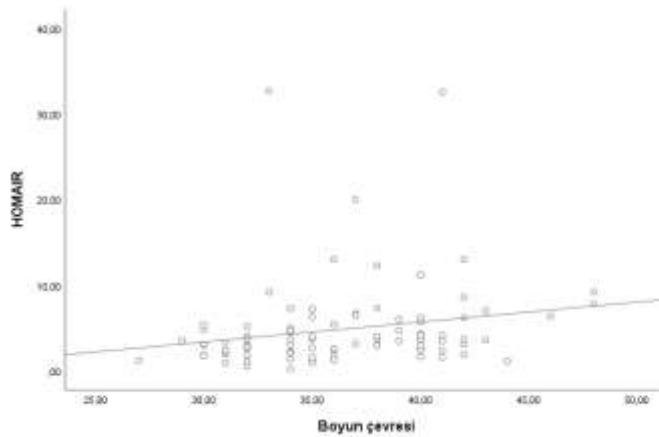


Şekil 5. Boyun Çevresi ve Bel- Kalça Oranı Arasındaki Pozitif Korelasyon

Boyun çevresi ve HOMAIR arasında korelasyon incelenmiştir. Buna göre Boyun çevresi ile HOMAIR arasında aynı yönlü korelasyon vardır (p:<0,001).

Tablo 15. Boyun Çevresi ve HOMA-IR Korelasyonu

HOMAIR	Boyun çevresi	
	r	0,331
	p	0,001

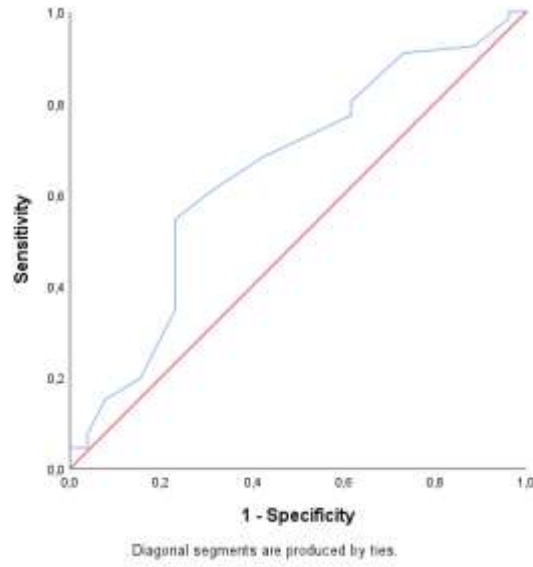


Şekil 6. Boyun Çevresi ve HOMA-IR Arasındaki Pozitif Korelasyon

Boyun çevresi değerinin insülin direncini predikte edebilecek anlamlı bir cut-off değeri incelenmiştir. Cut-off >36,00 alındığında, %30,77 sensitivite, %39,39 spesifisite, %16,67 PPD ve %59,09 NPD elde edilmiştir.

Tablo 16. *Boyun Çevresinin İnsülin Direnci İçin Cut-Off Değeri*

Area	p	Cut-Off	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
0,651(0,522-0,779)	0,025	>36,00	%30,77	%39,39	%16,67	%59,09



Şekil 7. *Boyun Çevresinin İnsülin Direnci için Sensitivitesi ve Spesifitesi*

5. TARTIŞMA

PKOS reproduktif çağıdaki kadınları en çok etkileyen endokrin bozukluklardan birisi olup prevelansı değişik kaynaklara göre %4 ila %21 aralığında değişmektedir. Sıklıkla adölesan dönemde başlayan; hiperandrojenizm ve ovulasyon bozukluğu bulgularıyla seyreden hastalık fazlasıyla heterojendir.¹ Bunun yanında PKOS teşhisinde birtakım metabolik ve endokrin parametrenin önemli olduğu; obezite, insülin direnci gibi problemi olanlarda prevelansının yükseldiği çalışmaların sonucunda gösterilmiştir. Çalışmamızda uzun dönem komplikasyonların başlangıç noktası kabul edilen insülin direncini kolay yoldan öngörebilmek adına kullanılan boyun çevresi ölçüm değeri; insülin direncini saptamak amacıyla bakılan rutinde en sık tercih edilen metot HOMA-IR değeriyle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.

PKOS ile metabolik sendromun ilişkisini değerlendiren birçok araştırma ve meta-analizlerde PKOS'ta yükselmiş metabolik sendrom riski gösterilmiştir.¹²⁹ Yine başka bir çalışmada, PKOS'ta metabolik sendrom prevelansı %25,7 olarak saptanmıştır.¹³⁰ Daha geniş hasta popülasyonunda yapılan diğer bir araştırma sonucu da metabolik sendrom prevelansını %27,2 olarak göstermiştir.¹³¹

Metabolik sendroma; PKOS'ta sıkça rastlanmaktadır ve insulin rezistansının hem PKOS hem de eşlik eden diğer bozukluklarla ortaya çıkabilecek metabolik sendromun ortaya çıkmasına sebep olan ortak bir durum olduğu öne sürülmektedir.¹³²

Metabolik sendromun kilit noktası kabul edilen insulin direnci; genel popülasyonun %10 ila 25, PKOS olanların ise %12 ile 60'ini^{133,1} etkileyen önemli bir durumdur ve erken saptanması hastalığın ileri dönem komplikasyonlarının önüne geçilmesi açısından değerlidir. Günümüzde insülin direncini saptamak için başta HOMA-IR, OGTT, FGIR ve öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği gibi birçok metot var olmasına rağmen bunlar pratik ve ekonomik olmamaları, ekipman ve personel gerektirmeleri nedeniyle rutine girmemişlerdir.

Bunun yanında non-invaziv antropometrik ölçümlerin metabolik sendromu öngörme ve takip etmede kullanılan çok daha pratik ve ucuz teknikler olmalarından ötürü metabolik sendromu başlatan insülin direncini de öngörebilecekleri öne sürülmüştür.⁶ Boyun çevresi ölçümü ayrıca lokalizasyonunun standardize olması, daha az mobilizasyon gerektirmesi, giysileri çıkarma ihtiyacı olmadan ölçülebilmesi,

solunum hareketleri, açlık ve pozisyondan etkilenmemesi gibi avantajları düşünülerek klinik uygulamada daha pratik ve güvenilir sonuçlar amaçlanmıştır.

Çalışmaya eski ya da yeni tanı almış 93 PKOS'lu kadın katılmış olup; HOMA-IR > 2,5 hesaplamasına göre bu kadınların 66'sında insülin direnci saptanmıştır ki bu da %70,9 oranına tekabül etmektedir. İnsülin direnci saptanan grupta ortalama olarak metabolik ve antropometrik parametrelerin daha yüksek olduğu önceki bilgilerle de uyumlu olarak görülmektedir. Spearman korelasyon analizi uygulanarak boyun çevresi ile bel-kalça oranı, bel çevresi, VKİ ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (Şekil-3,4,5,6). Bu da eski çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu gözükmektedir.⁶

Çalışmanın sonuçlarına göre Tablo 11'de gördüğümüz üzere boyun çevresi ölçümü anlamlı olarak insülin direnci ile aynı yönlü ilişki içerisinde bulunmuştur ($p < 0,001$). Dahası yapılan ROC analizi boyun çevresi > 36 cm değerinin PKOS tanılı kadınlarda insülin direncini öngörmeye cut-off değeri olarak ortaya koymuştur. (Tablo 16) Hastalarımızın 42'sinin boyun çevresi ölçümü 36 üzerindedir ve bunların 38'sinin HOMA-IR değeri 2,5 üzerinde bulunmuştur (%90,47). Bu durumda Tablo 16'da gördüğümüz %30,77 sensitivite, %39,39 spesifisite, %16,67 PPD ve %59,09 NPD elde edilmiştir. *Area under ROC curve* (AUROC) değeri 0,651 olup bu durum bize boyun çevresi ölçümü insülin direnci (HOMA-IR) korelasyonunun zayıf-orta derecede olduğunu ifade etmektedir.

Çalışmanın ana referans kaynağı kabul edebileceğimiz *“Neck circumference is a good predictor for insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome.”*⁶ isimli çalışmada 143 hasta önce insülin direnci olan (92-%64,3) ve olmayan (51-%35,6) şeklinde iki gruba ayrılmış bu iki gruptaki hastaların metabolik parametreleri karşılaştırılmıştır. Genel kanıyla ve bizim çalışmamızla da benzer şekilde insülin rezistan grubun metabolik parametreleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC analizinde AUROC değeri 0,831 olarak saptanmış ve boyun çevresi için cut-off değeri 34,25 cm hesaplanmıştır.

Sonuçlar arasındaki bu fark örneklem sayılarının farklı olmasından kaynaklanabileceği gibi çalışmamızda hastaları insülin direnci varlığına göre gruplandırmamış olmamız ve hastaların nispeten büyük kısmında (%70,9) insülin direnci varlığı etkili olabilir. İnsülin direnci olanlarda halihazırda metabolik ve

antropometrik ölçümlerin yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca her iki popülasyon arasındaki antropolojik ve sosyokültürel farkları da göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Brezilya'da yapılan geniş çaplı başka bir çalışma da boyun çevresiyle insülin direnci ilişkisinin anlamlı olduğunu gösterdi ve IR'nin tahmini için boyun çevresinin eşik değerini belirledi.⁸ Çalışmaya hem kadın hem erkekler katılmış olsa da kadınlar için saptanan insülin direnci ve metabolik sendromu öngörebilecek boyun çevresi ölçümü cut-off değeri 36,1 cm bulunmuştur. Bu sonuç bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Güncel yapılmış bir meta analize göre, boyun çevresi ile kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve boyun çevresi ile iki glisemik indeks (AKŞ, HOMA-IR) arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar olduğu gösterilmiştir.¹³⁴

Bu çalışmada da boyun çevresi ile AKŞ, insülin, trigliserit, HOMA-IR ilişkisinin aynı yönlü, HDL ile ters yönlü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular da boyun çevresi ölçümünün metabolik sendrom parametreleriyle olan ilişkisini açıklamaktadır ve önceki çalışmalarla uyumaktadır.

PKOS'lu genç kadınlarda kardiyovasküler hastalıkların ve tabii obezite ile ilişkili diğer uzun dönem komplikasyonların önlenmesi için IR'nin erken tanınması gereklidir. HOMA-IR bu bağlamda temel test olmasına rağmen yukarıda bahsedilen sebepler dolayısıyla antropometrik ölçümler son yıllarda klinik pratikte tercih edilebilir görünmektedir.¹³⁵ Mevcut çalışmada; yenilikçi, basit ve hızlı bir metot olan boyun çevresi ölçümü, IR değerlendirmesinde alternatif ve güvenilir bir antropometrik parametre olarak önerilmektedir.

Ayrıca başka bir çalışmada; farklı antropometrik göstergelerin HOMA-IR ile korelasyonu karşılaştırılmış ve sonuçlar, boyun çevresi ölçümünün IR tahmininde diğer antropometrik ölçümleri geride bıraktığını göstermiştir.^{9,134,136} Önceki çalışmalar gibi mevcut çalışmamız da boyun çevresi ölçümünün insülin direncini ve metabolik sendromu öngörmede iyi ve güvenilir bir parametre olarak göstermiş olsa da daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır ayrıca boyun çevresi ölçümünün PKOS'lu kadınlarda ve hatta diğer hasta popülasyonlarında insülin direncini öngörmede klasik ölçümleri tamamlamak üzere yeni bir yöntem halinde kabul edilip edilemeyeceğini belirlemek

daha çok çalışma yapılmalıdır. Eşik değerlerin belirlenmesinde toplumsal farklar göz önüne alınmalıdır.

Çalışmada birtakım sınırlayıcılar mevcut olup bunların başında PKOS olmayan kadınları içeren bir kontrol grubu bulunmaması ve PKOS fenotiplerini sınıflandırarak her fenotipte ayrı ayrı IR prevalansı hesaplanmaması gösterilebilir. Örneklem sayımızın önceki çalışmalara göre görece az olması da sayılabilir. Bu sebeple verilerin kanıt düzeyini arttırmak için büyük ölçekli çalışmaların yapılması gerekmektedir.



6. SONUÇ

- Çalışmaya toplam 93 PKOS tanılı hasta katılmış olup bunların %70,9'unda HOMA-IR değerine göre insülin direnci mevcuttu ve literatüre göre IR sendromun da uzun dönem komplikasyonların da yapıtaşıydı. Bu durum insülin direncinin erken teşhisinin, PKOS'lu hastalarda endokrin ve metabolik bozuklukları iyileştirmek ve uzun vadeli sağlık risklerini azaltmak için önemini göstermiştir.
- Pek çok yönetime nazaran daha güvenli, ekonomik ve pratik bir antropometrik ölçüm olan boyun çevresi ölçümünün diğer antropometrik metabolik sendrom parametreleriyle arasında anlamlı aynı yönlü korelasyon vardır.
- Aynı şekilde boyun çevresi ölçümü ile insülin direncini saptamak için kullanılan temel test olan HOMA-IR ve AKŞ, insülin ve trigliseritlerle aynı yönlü ilişki olduğu bulunmuştur. Böylece boyun çevresi ölçümünün metabolik sendromun parametreleri olan laboratuvar ve antropometrik ölçümlerle uyumlu olduğu görülmüştür.
- Boyun çevresi ölçümünün insülin direncini saptayabileceği eşik değer olarak 36 cm üstü bulunmuştur. Çalışmaya katılan hastaların %45'i bu değeri sağlarken bu kişilerin %90,47 sinde insülin direnci saptanmıştır. Bu durumda daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Tüm bunların sonucunda bu çalışma, PKOS'lu kadınlarda boyun çevresi ölçümüyle insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi; bu durum basit, hızlı ve güvenilir bir ölçüm yöntemi olarak boyun çevresinin PKOS'lu kadınlarda IR'nin erken yakalanmasına yardımcı olduğu anlamına gelmektedir. Daha geniş ölçekli çalışmalar yapılarak desteklenmesi durumunda klinik pratikte ekonomik olması ayrıca girişimsel olmaması nedeniyle öne çıkması hatta rutin pratiğe girmesi mümkün görünmektedir.

- Böylelikle hastalar her iki taraf için de zahmetsiz ve her iki tarafa da maddi zararı olmaksızın uzun dönem komplikasyonlar gelişmeden yaşam tarzı değişikliklerine yönlendirilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. Greenwood EA, Huddleston HG. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: concept versus cutoff. *Fertil Steril* 2019; 112:827–8.
2. Saini, Shailly, et al. "Gaps in knowledge in diagnosis and management of polycystic ovary syndrome." *Fertility and Sterility* 106.3 (2016): e100.
3. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 2012: Final report. http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/PCOS_Final_Statement.pdf (Accessed on April 29, 2013).
4. De Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Jul-Aug;17(4):495-500. doi: 10.1093/humupd/dmr001. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21335359.
5. Szczuko M, Malarczyk I, Zapalowska-Chwyc M. Improvement in anthropometric parameters after rational dietary intervention in women with polycystic ovary syndrome as the best method to support treatment. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny* 2017; 68:409–17.
6. Chen Y, Zheng X, Ma D, Zheng S, Han Y, Su W, Liu W, Xiao F, Lin M, Yan X, Zhao T, Liu C. Neck circumference is a good predictor for insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2021 Mar;115(3):753-760. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.027. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32917381.
7. Patnaik L, Pattnaik S, Rao EV, Sahu T. Validating neck circumference and waist circumference as anthropometric measures of overweight/obesity in adolescents. *Indian Pediatr* 2017; 54:377–80.
8. Stabe C, Vasques ACJ, Lima MMO, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:874–81.
9. Joshipura K, Munoz-Torres F, Vergara J, Palacios C, Perez CM. Neck circumference may be a better alternative to standard anthropometric measures. *J Diabetes Res* 2016; 2016:6058916.

10. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2): 247.e1-247.e11. doi 10.1016/j.ajog.2015.12.013
11. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res*. 2010; 1364:186–197. doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.088
12. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril*. 2006;86(5 SUPPL.): S241–S247. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.042
13. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31:2841.
14. Dumesic DA Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2014;32(3):159–165. doi:10.1055/s-0034-1371087
15. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14:2720.
16. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JJ, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166:2081.
17. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1050.
18. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671.
19. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75:53.
20. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia. *Med J Aust* 2012; 196:62.
21. Isojärvi JJ, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383.

22. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2100.
23. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745.
24. Teede HJ, Misso ML, Costello MF ve diğerleri. Polikistik over sendromunun değerlendirilmesi ve yönetimi için uluslararası kanıta dayalı kılavuzdan öneriler. *Fertil Steril* 2018; 110:364.
25. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. 2009. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility* 91;456-88.
26. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. 2013. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update* 20;334-52.
27. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (Eighth Edition).; 2011.
28. Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, et al. 2011. Epidemiology, diagnosis, and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Human reproduction update* 18;146-70.
29. Escobar-Morreale HF. 2018. Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*.
30. DRAFT-PCOS-Guideline-2023-for-public-consultation_22-2-23.
31. Sam S, Dunaif A. 2003. Polycystic ovary syndrome: syndrome X *Trends in Endocrinology & Metabolism* 14;365-70.
32. Chen Z-J, Zhao H, He L, et al. 2011. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16. 3, 2p21 and 9q33. 3. *Nature Genetics* 43;55.
33. Padmanabhan V 2009. Polycystic ovary syndrome— “A riddle wrapped in a mystery inside an enigma”. Oxford University Press.
34. Day FR, Hinds DA Tung JY, et al. 2015. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature Communications* 6;8464.

35. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. 2003. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88;2031-6.
36. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. 1997. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)* 12;2641-8.
37. Unluturk U, Harmanci A, Kocafe C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPARgamma. *PPAR Res.* 2007 Feb 21; 2007:49109
38. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. 1992. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 41;1257-66.
39. Acien P, Quereda F, Matallín P, et al. 1999. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertility and sterility* 72;32-40.
40. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. 2012. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews* 33;981-1030.
41. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2004;18(5):685-706.
42. De Leo V, la Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor I and IGF-binding protein 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab.* 2000; 85:1598-1600.
43. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993;59:323-331.
44. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c17alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53(5):785-791.
45. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003;7(2): 023-26.

46. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. 1998'a. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95;14956-60
47. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, et al. 2013. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 32;14.
48. Wallace IR, Mckinley MC, Bell PM, Hunter SJ. 2013. Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical endocrinology* 78;321-9.
49. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86:5457-5464.
50. Rosenfield RL, Ehrmann DA. 2016. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews* 37;467-520.
51. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004; 53:358-71.
52. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens [review] *Hum Reprod*;12 Suppl 1997; 1: 53-62
53. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 72-9.
54. Tsilchorozidou T, Overton C, Convey S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 1-28.
55. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. 2003. The difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Human Reproduction* 18;2289-93.
56. Çeçil Y. 2009. Polikistik over sendromlu hastalarda hormon düzeyleri ile insülin düzeylerinin araştırılması.
57. Pişinkaya S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005; 36:168-74.

58. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.
59. Williams 2016, PKOS, syf:464.
60. 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.
61. Fasletti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecological Endocrinology* 2002; 16:275-284.
62. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism*. 1986;35(3):197-205
63. Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome. *Int J Trichology*. 2017;9(1):7–13. doi: 10.4103/out.ijt_93_16
64. Curry Jr TE, Dean DD, Sanders SL, Pedigo NG, Jones PB. 1989. The role of ovarian proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 54;501-21
65. Bako AU, Morad S, Atiomo WA. Polycystic ovary syndrome: an overview. *Reviews in Gynaecological practice*. 2005;5(2):115-22.
66. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007; 18(7): 266-72.
67. Ehrmann DA Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 22;141-6.
68. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237-45

69. Chang WY, Knochelhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717-1723.
70. Knochelhauer ES, Key TJ, Kashar- Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3078-3082.
71. Norman RJ, Clark AM. Lifestyle factors in etiology and management. In Kovacs (ed) *Polycystic Ovarian Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
72. Aydos A, Öztemur Y, Dedeoğlu BG. Polycystic ovary syndrome and molecular approaches.
73. Hall JE, Whitcomb RV, Rivier JE et al. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone: evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:328-335.
74. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 57:505-513, 1992.
75. Dietschy JM, Brown MS. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterologenesis. *Journal of lipid research*. 1974;15(5):508-16
76. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online*. 2004;8(6):649-56
77. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-el R. Insulin Resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated homocysteine. *Human Reproduction*, 2003;18; 721-727.
78. Moradi S, Mollabashi M, Jafarian Kerman SR. Relation between C-reactive protein and body mass index in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(7): 480-5.
79. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffei C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-

reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 737-45.

80. Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Chang RJ. Serum anti-mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle-stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(5):1871-4.

81. Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):227-37.

82. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 14:445-49,1996.

83. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 8:231-241,2002.

84. Chen M-J, Yang W-S, Yang J-H, Chen C-L, Ho H-N, Yang Y-S. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. 2007;49(6):1442-7

85. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 51:581-586,1998.

86. Legro RS, Kusanman 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. *The Journal of clinical endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):165-9

87. Alp B. Obezite ve tedavisi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri Ltd. Şti,2002.

88. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504- 508

89. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 295-304

90. Nitsche K, Ehrmann DA. 2010. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24;717-30

91. Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ. Duygusal sıkıntı, polikistik over sendromlu kadınlarda yaygın bir risktir: 28 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. *Hum Reprod Güncellemesi* 2012; 18:638.
92. Thannickal A, Brutocao C, Alsawas M, et al. Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda yeme, uyku ve cinsel işlev bozuklukları: Sistematik bir gözden geçirme ve meta-analiz. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 92:338.
93. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Polikistik over sendromunun tanı ve tedavisi: Endokrin Derneği klinik uygulama kılavuzu. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.
94. Moran LJ, Brinkworth GD, Norman RJ, editors. Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Seminars in reproductive medicine*; 2008: © Thieme Medical Publishers.
95. Williams 2016, PKOS, syf:473.
96. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update*. 2001; 7:522-5.
97. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007; 356:551-66.
98. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Polikistik over sendromunda kısırlık için klomifene karşı Letrozol. *N İngilizce J Med* 2014; 371:119.
99. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2009; 92:849-52.
100. Sastre ME, Prat MO, Checa MA, Carreras RC. Current trends in the treatment of polycystic ovary syndrome with desire for children. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5:353-60.
101. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, et al. Efficacy of laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: relationships with chronological and ovarian age. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22:329- 35.
102. Palomba S, Falbo A, Carrillo L ve ark. Metformin, gonadotropin ile uyarılan in vitro fertilizasyon döngüleri sırasında polikistik over sendromlu hastalarda over hiperstimülasyon sendromu riskini azaltır: randomize, kontrollü bir çalışma. *Fertil Steril* 2011; 96:1384.

103. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011; 3:25-35.
104. Azziz R. Use of combination estrogen-progestin contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. *UpToDate*. Clinical Reference Library; 2012. Accessed Dec 2, 2010.
105. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. 2006. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Human Reproduction* 22;317-22.
106. Kelestimur F. Diane 35 and spironolactone combination in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54:699-700.
107. Young RL, Goldzieher JW, Elkind-Hirsch K. The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen. *Fertil Steril* 1987; 48: 223–8
108. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril*. 1986; 46:1015-20
109. Paradisi R, Fabbri R, Battaglia C, Venturoli S. 2013. Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* 29;391-5.
110. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate79 estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1304-1310,1999
111. Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 63–6
112. Steingold K, Ziegler DD, Cedars M, et al. 1987. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 65;773-8.
113. Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M. Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41:972-8.
114. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, et al. 2014. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* 510;542.

115. Pasquali R, Gambineri A. 2006. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology* 154;763-75.
116. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, et al. Effect of metformin administration on plasma advanced glycation end product levels in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2007; 56:129-34.
117. Goodarzi MO, Korenman SG: The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 255–8
118. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002; 17:2858-64.
119. Glintborg D, Andersen M. 2010. Thiazolidinedione treatment in PCOS—an update. *Gynecological Endocrinology* 26;791-803.
120. Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. 2007. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology* 156;263-9
121. Tarkun IL, Çetinarslan B, Türemen E, Şahin T, Cantürk Z, Komsuoğlu B. 2005. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 153;115-21.
122. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: 3053–72
123. 123. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427–436. doi:10.1001/archinte.163.4.427
124. Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(10): 2352-8
125. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88(4): 837-46

126. Executive Summary of The 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). *JAMA* 200; 285(19): 2486-97
127. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Metabolic factors and non-alcoholic fatty liver disease as co-factors in other liver diseases. *Dig Dis*. 2010;28(1):186–191. doi:10.1159/000282084
128. TEMD Klavuzu Metabolik Sendrom, 2009
129. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, vd. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(2):339–352. doi:10.1111/obr.12762
130. Altintas KZ, Dilbaz B, Cirik DA vd. The incidence of metabolic syndrome in adolescents with different phenotypes of PCOS. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):289– 295. doi:10.5603/GP. a2017.0055
131. He Y, Lu Y, Zhu Q, vd. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2): 138.e1-138.e12. doi 10.1016/j.ajog.2019.03.011
132. Ehrmann DA Liljenquist DR, Kasza K, vd. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48–53. doi:10.1210/JC.2005-1329
133. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1095–1105. Doi:10.1016/S0015-0282(02)03111-41
134. Saneei P, Shahdadian F, Moradi S, Ghavami A, Mohammadi H, Rouhani MH. Neck circumference in relation to glycemic parameters: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11:50.
135. Jamar G, Pisani LP, Oyama LM, Belote C, Masquio DCL, Furuya VA, et al. Is the neck circumference an emergent predictor for inflammatory status in obese adults? *Int J Clin Pract* 2013; 67:217–24.
136. Yang L, Samarasinghe YP, Kane P, Amiel SA, Aylwin SJB. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:197–200