

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

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENİYLE TEDAVİ ALAN POLİKİSTİK
OVER SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK,METABOLİK VE
ULTRASONOGRAFİK PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. UFUK ATLIHAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. ÖMER ERBİL DOĞAN

İZMİR 2016

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

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENİYLE TEDAVİ ALAN POLİKİSTİK
OVER SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK, METABOLİK VE
ULTRASONOGRAFİK PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. UFUK ATLIHAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. ÖMER ERBİL DOĞAN

İZMİR 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ.....	6
2. GENEL BİLGİLER	10
2.1. Tanım ve Tarihçe	10
2.2. Tanı Kriterleri.....	10
2.2.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Tanı Kriterleri-1990	10
2.2.2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003	11
2.2.3. AES Tanı Kriterleri-2006.....	11
2.2.4. AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009	12
2.3. Patogenez	13
2.3.1. Genetik	13
2.3.2. İntrinsik Over Patolojisine Bağlı olarak ovarian androjen üretim artışı	14
2.3.3. Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı	14
2.3.4. Hipotalamohipofizer Aksta Primer Nöroendokrin Bozukluğa Bağlı Olarak LH Sekresyon Frekansında ve Amplitüdünde Artış.....	16
2.3.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi.....	17
2.4. Klinik Bulgular.....	20
2.5. PCOS ve uzun dönem etkileri	24
2.5.1. Abdominal Obesite ve Dislipidemi	24
2.5.2. Kemik Metabolizması	25
2.5.3. Kanser Riskleri	25
2.5.4. Kardiyovasküler Hastalık ve Metabolik Sendrom	27
2.5.4.1. PCOS’da Kardiyovasküler Risk ve Hiperinsülinizmi Değerlendirmek için biyolojik markerler	28
2.6. Laboratuar Bulgular	29
2.7. PCOS’ta Ayırıcı Tanı	32

2.8. PCOS Tedavisi	33
2.8.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı	33
2.8.2. Kombine Oral Kontraseptifler	34
2.8.3. Antiandrojenler	37
2.8.3.1. Spironolakton	37
2.8.3.2. Flutamid	38
2.8.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar	38
2.8.4.1. Metformin	38
2.8.4.2. Thiazolidinedionlar	39
2.8.5. Diğer Tedaviler	40
2.8.5.1. Finasteride	40
2.8.5.2. Eflornithine hidroklorid %13.9	40
2.8.5.3. Glukokortikoidler	40
2.8.5.4. Ketokonazol	40
2.9. PCOS ve D Vitamini	41
3. AMAÇ	46
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
4.1. Hasta Seçimi	47
4.2. Çalışma Protokolü	47
4.3. İstatistik	49
5. BULGULAR	50
6. TARTIŞMA	59
7. SONUÇ	65
8. KAYNAKLAR	67

ÖNSÖZ

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

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocam Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ile ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

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

Dr. Ufuk Atlıhan

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Konsensusların Tanı Kriterleri	12
Tablo 2. Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular	21
Tablo 3. PCOS'ta görülen hormon değişiklikleri	29
Tablo 4. PCOS'un ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler.....	33
Tablo 5. KOK'ların kullanım kontrendikasyonları.....	37
Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki klinik parametreleri.....	50
Tablo 7. Hastaların başvuru anındaki klinik ve demografik parametreleri	51
Tablo 8. Hastaların başvuru anındaki biyokimyasal ve hormonal parametreleri.....	52
Tablo 9. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik değişim değerleri.....	55
Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametre değişim değerleri.....	55
Tablo 11. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormonal ve ultrasonografik parametre değişim değerleri	56
Tablo 12. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun antropometrik değişim değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 13. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun metabolik parametre değişim değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 14. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun hormonal ve ultrasonografik parametre değişim Değerlerinin karşılaştırılması	58
Tablo 15. 25-OH D vitamini, LH/FSH oranı, total antral folikül sayıları, ferriman gallwey skoru, serbest andojen indeksi, DHEAS değişiminin karşılaştırılması	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Seks Steroid Sentezi.....	16
Şekil 2. İnsülin Reseptörü	18
Şekil 3. Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in polikistik over sendromundaki olası rolleri.....	20
Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.....	22
Şekil 5. Android Tip Obezite	23
Şekil 6.Drospirenon ve spironolakton molekül yapısı	36
Şekil 7.Vitamin D2 ve D3'ün moleküler yapısı.....	42
Şekil 8.Aktif D vitamini yapımı ve hedef organları.....	43
Şekil 9.PCOS patolojisinde D vitamini eksikliğinin rolü	45

KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

5 α R: 5 α Redüktaz

17OHP: 17 hidroksi progesteron

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AES: Androjen Excess Society

AMH: Anti müllerian hormon

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

CPA: Siproteron asetat

cAMP: siklik adenozin monofosfat

CRP: C-reaktif protein

CYP450: Sitokrom p45

DAG: Diaçil gliserol

DCI: D-chiro inositol

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

DM: Diabetes mellitus

DRSP: Drospirenon

ELİSA: enzyme linked immuno-sorbent assay

EE: Etinil Estradiol

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embriology

FDA: Food and drug administration

FSH: Folikül stimülan hormon

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GLUT: Glukoz transporter protein

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HMGCOA: Hidroksi 3 metil glutaril coenzim A

HOMA: Homeostasis model assesment

HSD: Hidroksisteroid dehidrogenaz

IDF: Internasyonel Diabet Federasyonu

IGF: İnsulin like growth factor

IGFBP: İnsulin like growth factor binding protein

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı
LH: Luteinize edici hormon
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
KVS: Kardiovasküler sistem
NIH: National Institutes of Health
NCEP: National Cholesterol Education Program
OAB: Ortalama arter basıncı
OGTT: oral glukoz tolerans testi
PGI₂: Prostasiklin
PKC: Protein kinaz C
PRL: Prolaktin
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin
TGF β : Transforming growth factor β
TG: Trigliserid
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
TZD: Thiazolidinedion
VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein
VKI: Vücut kitle indeksi

ÖZET

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENİYLE TEDAVİ ALAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK, METABOLİK VE ULTRASONOGRAFİK PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Polikistik over sendromlu hastaların (PCOS) farklı tedavi yöntemleri vardır. Bunlardan en sık kullanılan kombine oral kontraseptif (KOK) tedavisidir. Son yıllarda PCOS tedavisinde D vitamini içeren preparatların besin desteği olarak kullanımı giderek artmaktadır. Bu çalışmada, D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromlu hastaların klinik, metabolik, ultrasonografik parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/12/2013-01/12/2014 tarihleri arasında başvuran Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konulan toplam 95 hasta çalışmaya alınmıştır. D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromlu hastaların 3 aylık tedavi sonrasındaki klinik, metabolik, ultrasonografik parametreleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olguların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ve modifiye Ferriman Gallwey skor hesaplamaları yapılmıştır. Serum açlık glukoz, açlık insulin, homeostatik insülin rezistans (HOMA-IR), prolaktin (PRL), tiroid stimülan hormon (TSH), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estradiol, total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 25-OH D vitamini, 17-OH progesteron, OGTT, androstenedion parametreleri seviyeleri ölçülmüştür. Hastaların serbest androjen indeksi, vücut kitle indeksi ve LH/FSH oranı hesaplanmıştır. Hastaların hastane veritabanında kayıtlı ultrasonografik bulguları ve klinik parametreleri tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırılmıştır. Tüm hastaların İstatistiksel analizi için The statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 22) kullanıldı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Vitamin D3 verilen 95 hastanın sonuçları incelendi. Olguların yaşları 18-34 yaş arasında olup, ortalama yaş 23.26 ± 4.22 olarak saptandı. Olguların başlangıç kiloları 45-81 kilo arasında olup, ortalama kilo 57.54 ± 8.5 olarak saptandı. 95 hastanın 81'inde adet düzensizliği (%85.3), 87'sinde hirsutizm (%91.6), 5'inde alopesi (%5.3) ve 52'sinde akne

(%54.7) yakınması mevcuttu. Tedavi bitiminde hastaların 69'unda adet düzensizliği(%72.6), 84'ünde tüylenme (%88.4), 5'inde alopesi (%5.3) ve 48'inde (%50.5) akne yakınması mevcuttu. Vitamin D3 kullanımı sonrasında 0.ay ve 3.ay arasında kilo,bel çevresi,kalça çevresi,bel/kalça oranı, LH, FSH, estradiol, total testosteron, PRL, TSH, OGTT düzeyi, insülin, 17-OH progesteron, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri düzeyi, ortalama arteriyal kan basıncı, androstenedion, SHBG, VKİ, HOMA-IR, total over volümü değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ferriman gallwey skoru 0.ay ortalaması 10.6 ± 2.01 , 3.ay ortalaması ise 10.44 ± 1.76 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.016$). Adet düzeni 0. ay ortalaması 41.65 ± 5.7 , 3. ay ortalaması ise 40.16 ± 5.31 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.001$). 25-OH D vitamini düzeyi 0.ay 12.20 ± 6.11 ng/ml, 3.ay ortalaması ise 22.42 ± 10.87 ng/ml olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı($p < 0.001$). DHEAS düzeyi 0.ay ortalaması 291.26 ± 106.21 ug/dL, 3.ay ortalaması ise 281.60 ± 95.33 ug/dL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.013$). Free testosteron 0.ay ortalaması 1.92 ± 0.70 pg/mL, 3.ay ortalaması ise 1.83 ± 0.66 pg/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.001$). LH/FSH oranı 0.ay ortalaması 1.22 ± 0.75 , 3.ay ortalaması 1.15 ± 0.60 olarak saptandı ve bu degerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.024$). Total antral folikül sayısı 0. ay ortalaması 23.7 ± 2.68 , 3.ay ortalaması ise 23.25 ± 2.48 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.002$). Free androjen indeks düzeyi 0.ay ortalaması 1.33 ± 0.87 , 3.ay ortalaması ise 1.15 ± 0.70 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p < 0.002$). 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile LH/FSH oranı düzeyi, total antral folikül sayısı, serbest androjen indeksi düzeyi, DHEAS düzeyi azalması korelasyonu, pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı[($p < 0,05$),($r: \pm 1$)]. 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile Ferriman Gallwey skoru azalması pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır($p < 0.024$, $r: -0,232$).

SONUÇ: Polikistik over sendromlu hastalarda vitamin D3 kullanımı sonrasında lipid parametreleri ve insülin rezistansında anlamlı bir azalma saptanmamıştır. Hiperandrojenizmin biyokimyasal parametrelerinde tedavi sonrası dönemde anlamlı azalma saptanmıştır. Hastaların menstrual sikluslarında tedavi sonrası anlamlı düzelme saptanmıştır. Hastaların tedavi sonrası yapılan ultrasonografisinde, tedavi öncesi döneme göre total antral folikül sayısında anlamlı azalma saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Polikistik over sendromu,25-OH D vitamini

SUMMARY

EVALUATION OF CLINICAL, METABOLIC AND ULTRASONOGRAPHIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME RECEIVING VITAMIN D TREATMENT

OBJECTIVE:

There are a variety of treatment options for patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). In recent years, the usage of pharmaceuticals containing Vitamin D as nutritional supplements is consistently increasing. The aim of the study is the evaluation of clinical, metabolic and ultrasonographic parameters of patients with polycystic ovary syndrome, who are receiving treatment because of with vitamin D deficiency.

MATERIALS & METHOD:

This retrospective study was conducted after the permission was granted from the Ethics Committee for Clinical Studies of Dokuz Eylul University School of Medicine. 95 patients, who visited the reproductive endocrinology and infertility outpatient clinic of Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynaecology between December 1, 2013 and December 1, 2014 and were diagnosed with polycystic ovary syndrome according to Rotterdam Criteria. The clinical, metabolic and ultrasonographic parameters of the patients with polycystic ovary syndrome ,who received treatment due to vitamin D deficiency, were evaluated retrospectively. Anthropometric measurements, blood pressure measurements and calculations according to modified Ferriman-Gallwey scores were done for every case. The blood tests for the following parameters were done: serum fasting glucose, fasting insulin concentration, HOMA-IR, prolactin, thyroid stimulating hormone (TSH), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG), total cholesterol, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, total testosterone, free testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), 25-OH vitamin D, 17-OH progesterone, oral

glucose tolerance test, androstenedione. Free androgen indexes, body mass indexes and LH/FSH ratios for all patients were calculated. The recorded ultrasonographic findings and clinical parameters of the patients were compared as before treatment and after treatment. The Statistical Program for Social Sciences (SPSS™ version 22, by IBM®) was used for the statistical analysis. $p < 0,05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS:

The results of 95 patients, whom received vitamin D₃ treatment, were examined. Patients were between 18 and 34 years of age; the mean age was 23.26 ± 4.22 . The initial weights of patients were between 45 and 81 kgs; mean weight was 57.54 ± 8.5 . 81 of the 95 patients (%85.3), were complaining of irregular menses, 87 (%91,6) of hirsutism, 5 (%5.3) alopecia, 52 (%54.7) of acnes. After treatment, 69 (%72,6) of the patients had irregular menses, 84 (%88.4) has hirsutism, 5 (%5.3) had alopecia, 48 (%50.5) had acnes. Between the weight, waist circumference, waist to hip ratio, LH, FSH, estradiol, total testosterone, prolactin, thyroid stimulating hormone, oral glucose tolerance test, insulin, 17-OH progesterone, HDL, LDL, triglyceride, total cholesterol, fasting blood glucose level, mean arterial blood pressure, androstenedione, SHBG, VKI, HOMA-IR, total ovarian volume values of the patients in the 0th and 3rd months, the difference was insignificant. The mean Ferriman-Gallwey score was 10.6 ± 2.01 in the 0th month and 10.44 ± 1.76 in the 3rd month. It was found statistically significant ($p < 0.001$). Mean menstrual period was 41.65 ± 5.7 in the 0th month, 40.16 ± 5.31 in the 3rd month ($p < 0.001$) and this value was found statistically significant. The mean 25-OH Vitamin D level was 12.20 ± 6.11 ng/mL in the 0th month; 22.42 ± 10.87 ng/mL in the 3rd month ($p < 0.001$) and this value was found statistically significant. Mean DHEAS level was 291.26 ± 106.21 µg/dL in the 0th month, 281.60 ± 95.33 µg/dL in the 3rd month and the difference was statistically significant ($p < 0.013$). The mean free testosterone concentration was 1.92 ± 0.70 pg/mL in the 0th month and 1.83 ± 0.66 pg/mL in the 3rd month ($p < 0.001$) and it was found statistically significant. The mean LH/FSH ratio was 1.22 ± 0.75 in the 0th month, whereas it was 1.15 ± 0.60 in the 3rd month ($p < 0.024$) and the p value showed statistical significance. The mean of total number of antral follicles was 23.7 ± 2.68 in the 0th month and 23.25 ± 2.48 in the 3rd month ($p < 0.002$) and the difference was found statistically significant. The mean free androgen index for all patients was 1.33 ± 0.87 in the 0th month, while it was 1.15 ± 0.70 in the third month ($p < 0.002$) and it was found statistically significant.

The correlation among the increase in the concentration of 25 - OH Vitamin D, the level of LH to FSH ratio, total antral follicle count, level of free androgen index and the decrease in DHEAS levels was evaluated with Pearson Correlation Analysis and no statistically significant difference was detected [($p < 0,05$), ($r: \pm 1$)]. The increase in 25 - OH vitamin D level and the decrease Ferriman-Gallwey scores were evaluated with Pearson Correlation Analysis and the correlation was found statistically significant ($p < 0.024$, $r: -0,232$).

CONCLUSION:

After treatment with vitamin D3; no statistically significant difference was found between the lipid parameters and insulin resistance in patients with PCOS. The biochemical parameters of hyperandrogenism showed statistically significant difference after treatment. The clinical findings of the patients showed improvement after treatment; the difference in menstrual periods between before and after treatment was significant. The post-treatment ultrasonography of patients revealed significant decrease in total number of antral follicles when compared to the pre-treatment examination.

KEYWORD: Polycystic ovary syndrome, 25-OH D vitamin

1.GİRİŞ

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

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

Polikistik over sendromu tedavisinde başta kombine oral kontraseptifler olmak üzere farklı birçok ajan kullanılmaktadır. Polikistik over sendromu tanılı hastalarda 25-OH D vitamini eksikliğinin bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve tip-2 DM için önemli bir risk faktörü olduğuna ve düşük 25-OH D vitamini düzeyi ile insülin ve glikoz metabolizması arasındaki ilişkiye dair kanıtlar giderek artmaktadır(7-11). Düşük 25-OH D vitamini konsantrasyonları, paratiroid hormonu serum seviyesinin artışına neden olmaktadır. Artan parathormon konsantrasyonlarının başta glikoz metabolizması dahil olmak üzere insülin duyarlılığını azalttığından bahsedilmektedir(12-14). D vitamini, insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyarmakta ve böylece glukoz taşınması için insülin duyarlılığını arttırabilmektedir(15-16). 25-OH D vitamini düzeyi ve metabolik bozukluklar arasında ters ilişki PCOS hastalarında bildirilmiştir(17-29).

D vitaminin, glukoz ve insülin metabolizması dışında kadın ve erkek fertilitesi üzerindeki etkileri popüleritesini koruyan ve günümüzde sıkça değerlendirilen bir konudur. Fertilité üzerindeki etkilerinin reseptör aracılıklı etkiler olduğu üzerinde durulmaktadır. Vitamin D reseptörü(VDR), D vitaminin aktif rol aldığı tüm dokularda bulunmaktadır. Vitamin D

reseptör mRNA molekülünün, yumurtalıklarda eksprese edildiği gösterilmiştir(30). Overlerde ve granüloza hücrelerinde sex hormon stereidogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir(31). Bununla birlikte, Vitamin D reseptörü, insan hipofiz bezi ve endometriumda tespit edilmiştir(30-32). Çalışmalar ayrıca 1 α -hidroksilaz geninin aktif formunun menstrual fazdan bağımsız olarak, insan endometriyal stromal hücrelerinde eksprese edildiğini de göstermiştir(32). Bununla birlikte deneysel hayvan çalışmalarında erkek genital traktusunda ; epididim düz kasları, spermatogonia ve sertoli hücrelerinde D vitamininin spermatogenezis ve sperm maturasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir(33-34).

D vitamini kadın reproduktif sisteminde biyolojik olarak akla yatkın bir role sahiptir.D vitamininin reproduktif etkilerini kalsiyum metabolizmasındaki rolü ile ilişkilendirmek mümkündür. Deneysel hayvan çalışmaları oosit aktivasyonu ve olgunlaşmasında kalsiyumun rolüne dikkat çekmektedir. Özellikle folikül gelişiminin aktivasyonu ve sürdürülmesi üzerindeki etkileri dikkat çekmektedir(35). Yapılan bir çalışmada 1,25(OH) D3 vitaminin, desidual reaksiyonu tetiklediği, endometriyal hücre farklılaşmasında rolü olduğu ve blastokist implantasyon sürecinde anlamlı rolü olduğunu göstermiştir(36).

D3 vitamini kullanımının kadınlarda steroidogenezisin yanı sıra IVF sonuçları, PCOS ve endometriozis dahil olmak üzere kadın reproduktif sistemi üzerine etkilerine dair kanıtlar vardır. D vitamini düzeyi ile IVF sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda sonuçlarda tutarsızlık saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada serum ve foliküler sıvıda 25-OH D seviyesi yüksek olan hastalarda gebelik oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(37). Buna karşın yapılan benzer bir çalışmada serum ve foliküler sıvıdaki 25- OH D seviyeleri ile gebelik oranları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(38).

25-OH D vitamini düzeyinin polikistik over sendromu metabolik parametreleri ile arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada obez PCOS tanılı hastalarda 25-OH D vitamini düzeyleri ile testosteron ve DHEAS seviyeleri ve LH / FSH oranı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır(39). Benzer bir çalışmada 25-OH D vitamini düzeyleri ile seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(18). Bununla birlikte düşük 25-OH D vitamini düzeyleri ve insülin direnci ilişkisinin altında yatan mekanizmalar; polikistik over sendromu ve insülin direnci ilişkisinde de olduğu gibi tam olarak anlaşılmış değildir. D vitamini eksikliği ile obezite arasındaki ilişki daha fazla tartışmayı ve araştırmayı hak etmektedir. Şimdiye kadar 25-OH D vitamini eksikliği mi obeziteye yol açmaktadır ya da obezitenin kendisi mi 25-OH D vitamini eksikliğini tetiklemektedir sorusu güncelliğini korumakla birlikte sebep-sonuç ilişkisi birçok çalışmaya konu olmaktadır. Obez hastalarda adipoz dokuda D vitamini birikiminin sonucu

olarak düşük serum 25-OH D vitamini seviyelerine yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur(40). 24 saatlik güneş ışığı maruziyeti sonrasında obez hastalarda obez olmayan hastalara göre 25-OH D vitamini serum düzeyi %57 daha düşük saptanmıştır(40). Bunun yanında obez hastalarda 25-OH D vitamin düzeyinin düşük olmasını, hastaların mevcut fenotipini nedeniyle dış ortamda daha az zaman geçirmeleri ve güneş ışığına daha az maruz kalmalarına bağlı geliştiğini savunan çalışmalar da mevcuttur(41). 25-OH D vitamini düzeyinin, obezite ve polikistik over sendromu ilişkisini değerlendiren kimi çalışmalarda ise mevcut eksikliğin sadece obez fenotipe sahip polikistik over sendromlu hastalarda saptandığı, vücut kitle indeksi (VKİ) normal sınırlarda saptanan polikistik over sendromlu hastalarda eksikliğin saptanmadığı gösterilmiştir(17,18,20). D vitamininin, insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak ; insülin duyarlılığını arttırıcı yararlı bir etkiye sahip olduğu bunun yanında iskelet kası ve adipoz dokusu gibi insüline duyarlı dokularda insülin kaynaklı hücre içi işlemleri için gerekli olan hücre dışı ve hücre içi kalsiyumu düzenlediği ileri sürülmektedir(42). Yapılan bir çalışmada anovulatuvar menstrual sikluslara sahip ve bununla birlikte hiperandrojenizm bulguları olan bayanlarda haftalık ya da 2 haftada bir 50000 U ergokalsiferol uygulaması ve beraberinde günlük 1500 mg kalsiyum kullanımı sonrası menstrual düzensizliğin gerilediği ve gebelik oranlarının arttığı saptanmıştır(43). Mevcut etkilerin bu çalışmada kalsiyum ve D vitamini tedavisinde temel olarak hangisinin etkisi olduğunu tahmin etmek mümkün değildir. Bununla birlikte polikistik over sendromu tanılı 13 obez kadında 300000 IU D3 vitamini tek doz oral uygulaması sonrasında; body mass indeksi, Dedidroepiandrostenedionsülfat, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri ve androstenedion düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte insülin direnci üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(21).

Yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi normal saptanan hastalarda in vitro fertilizasyon sonrası gebelik oranlarının D vitamini eksikliği olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandığı gösterilmiştir(37,44). Buna karşı D vitamini kullanımının, polikistik over sendromu tanılı hastalarda intrauterin inseminasyon başarı oranlarını gösteren bir çalışmada, tedavi edilen grupta endometrial kalınlıkta anlamlı fark saptanmasına rağmen; gebelik oranları, dominant folikül sayısı, human menopozal gonadotropin dozu arasında anlamlı fark saptanmamıştır(45).

D vitamini eksikliğinin kadın ve erkek infertilitesinde yaratabileceği etkiler; bunun yanında polikistik over sendromu ve endometriozis te açıklanamayan net etkileri, invitro fertilizasyon ve intrauterin inseminasyon üzerinde yarattığı etkilere dair çalışmalar popüleritesini ve güncelliğini korumakta ve birçok araştırmaya konu olmaktadır. Mevcut

birçok etkisine dair sebep-sonuç ilişkisinin net olarak ortaya koyulamamış olması araştırmacıların ilgisini bu konuya çekmektedir. D vitamininin stereidogenezisdeki rolü konusunda birçok çalışmada hemfikir olunmasına rağmen yarattığı direk ve indirek etkilerin mekanizması ve sonuçlarına dair şüpheler güncelliğini korumaktadır. Mevcut çalışmamızda birincil olarak 25-OH D vitamini eksikliği olan hastalara sadece mevcut eksikliğin giderilmesine yönelik tedavi verilmiştir. Yapılan güncel çalışmalarda D vitamini eksikliğin yarattığı ikincil etkilere dair çarpıcı ve zıt sonuçların ortaya çıkması çalışma grubu olarak, tedavi verdiğimiz hastalarda yaratmış olduğu etkileri retrospektif olarak sorgulama ihtiyacı doğurmuştur.

Çalışmadaki amacımız hastanemiz dosya ve arşiv sisteminde bulunan bu hasta grubunun retrospektif olarak klinik, metabolik, ultrasonografik olarak bilgilerinin taranması ve D vitamini eksikliği tedavi edilen PCOS tanılı hastalarda elde edilen verilerin güncel literatür ile ilişkisini saptamak ve yeni çalışmalara öncülük yapabilmesi için katkı sağlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

Reprodüktif dönemde herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen polikistik over sendromu, heterojenik bir kliniğe sahip olup ovarian hiperandrojenizm, polikistik görünümde overler, insülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi varlığı ve fekunditenin azaldığı kronik seyirli bir sendromdur(46). Tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, meme kanseri ve over kanseri PCOS ile ilişkili olabilen uzun dönemde görülen en önemli hastalıklardır(4). Ayrıca PCOS anovulasyona bağlı infertilitenin de en sık nedenidir(5). Polikistik over sendromu ve polikistik over birbirlerinden farklı kavramlar olup ultrasonografik olarak polikistik over yapısı herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Polikistik over sendromu ise oligo-amenore, anovulasyon, hirsütizm, akne ve yağlı cilt gibi hiperandrojenizm bulgularını içeren semptomlar bütünüdür. Literatürde ultrasonografik olarak polikistik over prevalansı %32 olarak verilmektedir(47).

2.2 Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu tanı kriterlerinde günümüze kadar bildirilmiş 4 konsensus bulunmaktadır. Bunlar; National İnstitute of Health (NIH)(49), Rotterdam Consensus-2003(2), Androjen Excess Society (AES)-2006(50), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS Society 2009(46). Bu konsensuslar tablo 1'de özetlenmiştir.

2.2.1 Ulusal Sağlık Enstitüsü(NIH) Tanı Kriterleri-1990

Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore,hirsütizm,anovulasyon ve büyük polikistik overlerde karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır(48). 1990 yılında ise National İnstitute of Health'in (NIH) PCOS tanısı için kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler;

1.Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

2.Kronik anovulasyon

3.Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PCOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin ekarte edilmesidir.

NIH kriterleri daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbit edilmesi tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen bunun nedeni 1990'lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasındandır(51).

2.2.2.Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003

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

1.Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon

2.Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları

3.Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması

2.2.3. AES Tanı Kriterleri-2006

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

1-Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olmayan ancak ovulatuvar bozukluğu ile beraber ultrasonografik olarak polikistik overleri olan hasta profili

2-Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olan ve ultrasonografik olarak polikistik overe sahip hasta profilidir.

Polikistik over sendromu tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES tanı kriterleri yayınlanmıştır(50). AES, PCOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etiyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS tanısı için aşağıdaki kriterlerin olması gereklidir.

- 1.Hiperandrojenizm(biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)
- 2.Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)
- 3.Prolaktinoma,klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesidir(46).

2.2.4.AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009

En yeni geniş katılımlı konsensus 2009 yılında Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri ovulatuar ve menstruel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi,ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler;idiopatik hirsutizm vakaları;ovulatuar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinoma ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır(46).

Tablo 1.Konsensusların Tanı Kriterleri

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

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

2.3. Patogeneze

Normal bir ovulasyon oluşabilmesi için menstrual siklusun gerçekleşmesinde etkili tüm birimler düzgün ve koordineli çalışmalıdır. Hipotalamohipofizer aks, feedback sinyaller ve over içindeki lokal cevapların normal olması gerekmektedir. Ovulasyon kaybı bu birimlerin herhangi birinde normalden sapma olması halinde gerçekleşebilmektedir. Sonuçta disfonksiyonel bir durum oluşmakta ve anovulatuvar polikistik bir tablo ortaya çıkmaktadır. Polikistik over sendromu etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörler ile bunların etkileşimi suçlanan etkenlerdir. Fizyopatolojisinde hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır(52).

Polikistik over sendromunun etiyopatogenezi açıklamak için öne sürülen 5 farklı teori bulunmaktadır(53).

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

2.3.1.Genetik

Polikistik over sendromu ve ilişkili fenotiplerin aynı aile bireylerinde artmış sıklıkta görülmesi sendromda genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur(54). Genetik faktörler sendromun gerek reprodüktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve

erkek kardeşlerinde serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir. Ayrıca tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır(55). Testosteron seviyelerinin dağılımı bimodal olup, otozomal lokusta bulunan bulunan iki alel ile kontrol edildiği öne sürülmüştür. İnsülin direnci de aynı şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir(56). Yapılan bir ikiz çalışmasında PCOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır(57). Dolaşımdaki androjen seviyeleri tek bir genin farklı ifadenmesini ya da iki veya daha fazla genin etkileşmesini yansıtabilir. İnsülin geninin INS-VNTR lokusunun alel değişiklikleri ve PCOS arasında bir ilişki saptanmış olup, bu durum insülin üretiminde kalıtsal bir değişikliğin olabileceğini akla getirmektedir(58). Polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir(59).

2.3.2.İntrinsik Over Patolojisine Bağlı olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı

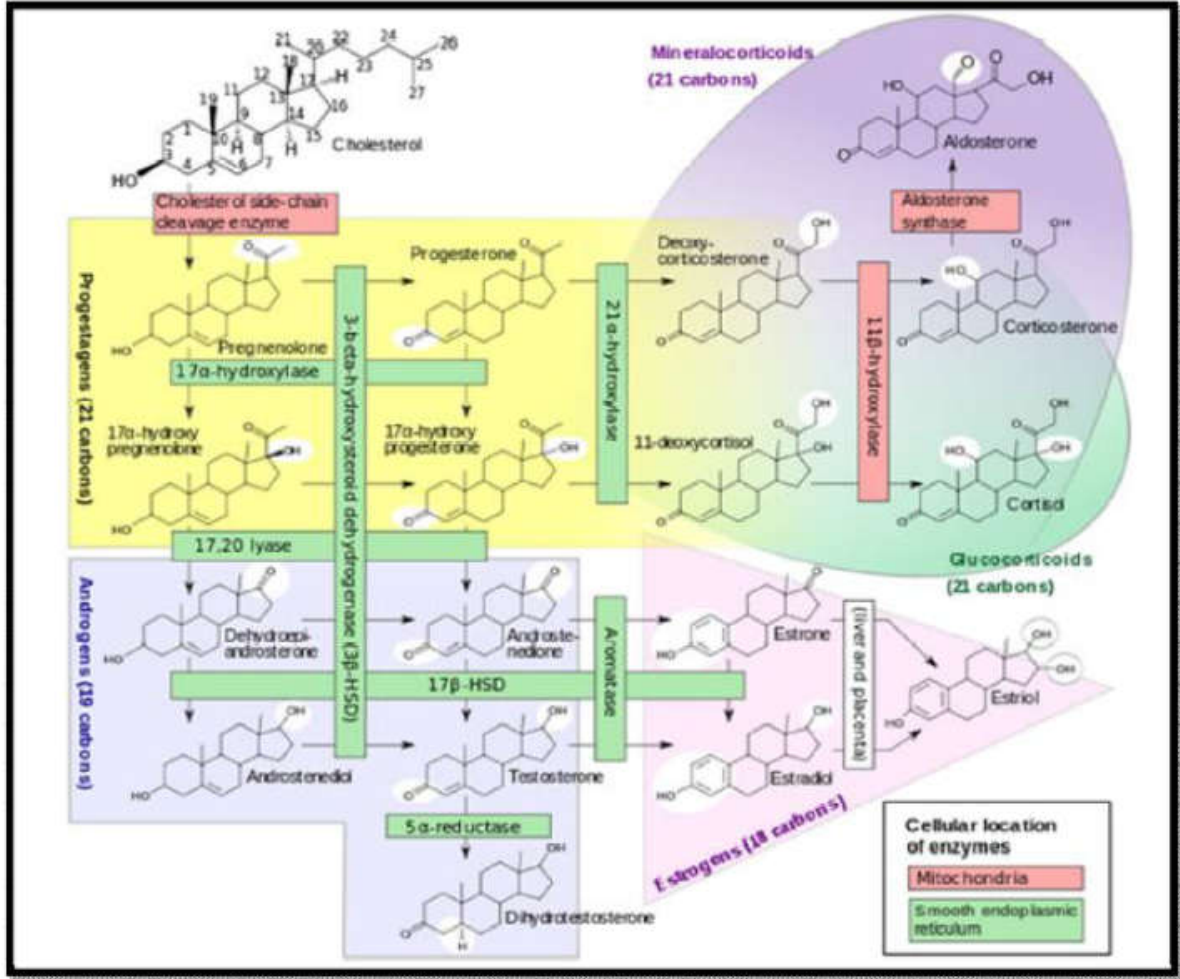
Polikistik over sendromlu hastaların overleri, benzer yaş grubunda normoovuluar bireylerin overleri ile kıyaslandığında; ultrasonografik olarak over hacimlerinin, tunika albuginea ve subkortikal stromal kalınlığının artmış olduğu, gelişmekte olan folikül sayısının ve atreziye uğramış folikül sayısının ise daha fazla olduğu görülür.

Birçok araştırmacı PCOS'da temel patolojinin artmış intraovaryen androjen düzeyi olduğunu iddia etmişlerdir. Yakın zamandaki çalışmalar PCOS bağlantılı hiperandrojenizmin, overyan teka hücre steroidogenezi intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir. PCOS'da teka hücrelerinde, 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesi etkilenmeksizin P450c17 ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesi sırasıyla %500 ve %1000 den fazla artmış bulunmuştur(53). Değişik büyüme faktörlerinin FSH yanıtını engellemesi sonucu mikroçevre androjen baskınlığından östrojen baskınlığına başarılı dönüşüm yapamaz ve bu durum folikül gelişmesini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla çok sayıda peptid gonadotropin bağımlı overyan folikülogenez ve steroidogenezi düzenler(60).

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

Adrenal androjen üretiminde artış PCOS'lu kadınların %25 inde bulunur(61). Bu durum olasıkla overyan hormonal salgıya sekonder veya genetik bir yatkınlığa bağlıdır(62). Kortizol

ve seks steroid sentez basamakları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kortizol metabolizmasındaki temel yollar, kortizolün karaciğerde 5-alfa-redüktaz ve 5-beta-redüktaz enzimleri tarafından inaktivasyon yoluyla ve yağ dokusunda ve karaciğerde 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından kortizon ile geri dönüşümlü interkoversiyon yoluyla gerçekleşir. Polikistik over sendromlu hastaların idrarlarında kortizol metabolitlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla beraber tüm androjenik hormonların ve bunların androjenik prekürsörlerinin de serum seviyelerinde yükselme görülmektedir. Bunlar arasında 17-alfa hidroksisteroidler (dihidrotestosteron, testosteron, delta 5 α -diol) ve bunların daha az androjenik etkili olan prekürsörleri (DHEA, DHEAS, delta α -dione) bulunmaktadır. Bu teoriye göre androjenlerin periferik metabolizmasını sağlayan 5 α -redüktaz enzim aktivitesi dolayısıyla kortizol inaktivasyonu artmaktadır(63) veya bozulmuş 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi sonucu kortizol rejenerasyonunda azalma olmaktadır(64). Bunun sonucunda da normal serum kortizol seviyelerini temin etmek için ACTH salınımı kompensatuar artmıştır. Bozulan bu denge adrenallerden artmış steroid sentezi ile kompanze edilmeye çalışılmakta ancak bu sirkülasyon PCOS ile sonuçlanmaktadır(65). Bununla beraber PCOS'da 5 α -redüktaz veya 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesindeki etkilenme hala kesin değildir. PCOS'lu kadınların %50 'si aşırı kilolu olup, obezite kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabilmektedir. Sonuçta PCOS 'da değişmiş kortizol metabolizmasını bu enzim aktiviteleri ile açıklamak için daha fazla veriye gereksinim vardır.



Şekil 1.Seks Steroid Sentezi(66)

2.3.4.Hipotalamohipofizer Aksta Primer Nöroendokrin Bozukluğa Bağlı olarak LH Sekresyon Frekansında ve Amplitüdünde Artış

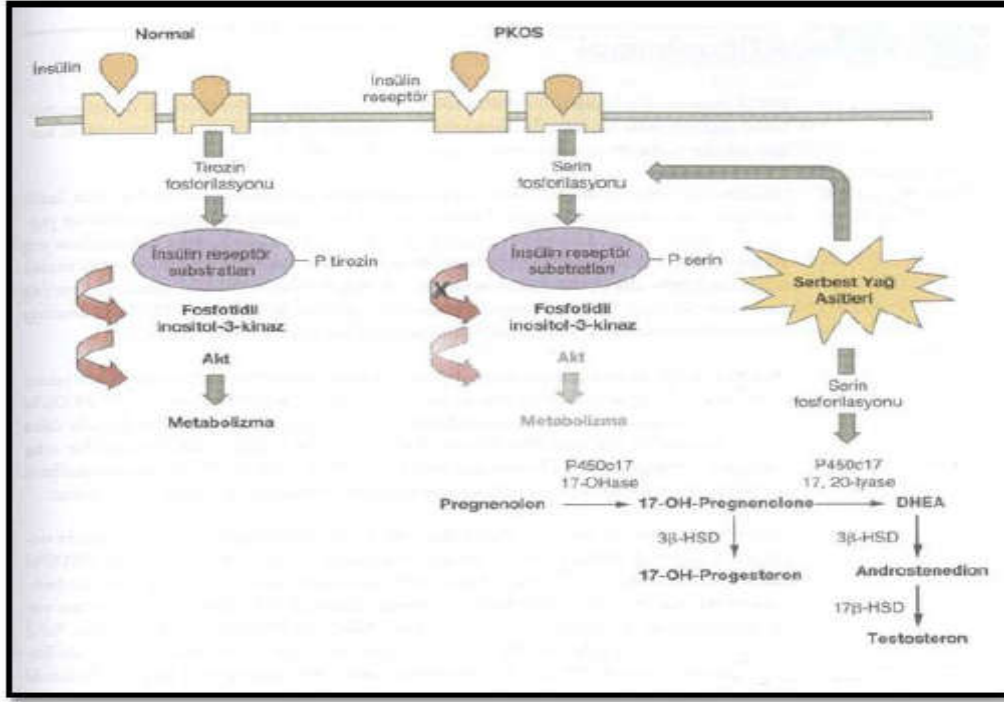
Normal menstrüal bir siklusta hipotalamustan salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. Polikistik over sendromu hastalarında ise östrodiol ve progesteronun negatif feedback etkisine karşı GnRH duyarlılığı azalmış olup artan GnRH salınım frekansı özellikle LH salınımının artmasına neden olur. LH ise teka hücrelerinde androjen sentezini artırır. PCOS'lu olgularda izlenen bu santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler primer olarak veya periferik hormonal bozukluklara sekonder olarak gerçekleşebilir(67). Diğer taraftan artmış LH konsantrasyonları ovaryan disregülasyon açısından mutlak şart değildir(61).

Nitekim LH aşırı salınımı, özellikle obez olmayan hastalarda daha belirgin olmak üzere PCOS'lu kadınların yaklaşık olarak 1/3'ünde görülmektedir(68). Bunun da ötesinde ultrasonografide PCO görünümlü hipogonadotropik hastaların pulsatil GnRH ile oluşan over yanıtı PCOS'lu kadınlara benzer saptanmıştır. Bu grupta östrodiol seviyelerinde fark bulunmazken, daha yüksek LH seviyeleri saptanmış olup, PCOS'da primer lezyonun overde olduğu ve pituiter aşırı LH salınımının nedeninin bozulmuş ovaryan geri bildirim sinyal iletimi olduğu öne sürülmüştür(69).

2.3.5.İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insülinin herhangi bir konsantrasyonuna karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır ve glukoz metabolizması parametreleri ile yakından ilişkilidir(65). İnsülin direncini ölçmede kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Ölçülen biyolojik cevaplar teorik olarak metabolik(karbonhidrat, lipid, protein metabolizması) ve mitojenik süreci (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyon regülasyonu) yansıtmaktadır(70). Öglisemik insülin klemp testi ile yapılan çalışmalarda, sağlıklı popülasyonda insülin direnci %25 olarak bildirilmiştir(70). Normal şartlarda insülin; karaciğerde glukoz yapımını baskılar, kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını artırır. İnsülin etkisine direnç gelişmesi halinde, karaciğerden glukoz salınımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesinin sağlanması için pankreastan insülin salgısı artmakta ve hiperinsülinemi meydana gelmektedir. İnsülin direnci ile diyabet eğilimi artarken, hiperinsülinemi; akantozis nigrikans, ovaryan hiperandrojenizm gibi çeşitli klinik durumlara neden olur(71). İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi PCOS'un önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PCOS hastalarında gözlenebilir(72). İlk kez 1980 yılında obez PCOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyonunun saptanması sonrası bir çok çalışmada zayıf ve obez PCOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PCOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır(3). Epidemiyolojik çalışmalar PCOS hastalarında %70'e varan oranda insülin direnci olduğunu saptamıştır(73). Obez olmayan PCOS'lu kadınların %30'u, obez olan PCOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir ve obez PCOS'lu kadınlarda obez olmayan PCOS'lu kadınlara göre insülin direncinde artış gözlenmiştir(74). Ayrıca obez olmayan PCOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda; PCOS'lu kadınların normal kadınlara kıyasla serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı ise azalmış olarak bulunmaktadır(53,74).

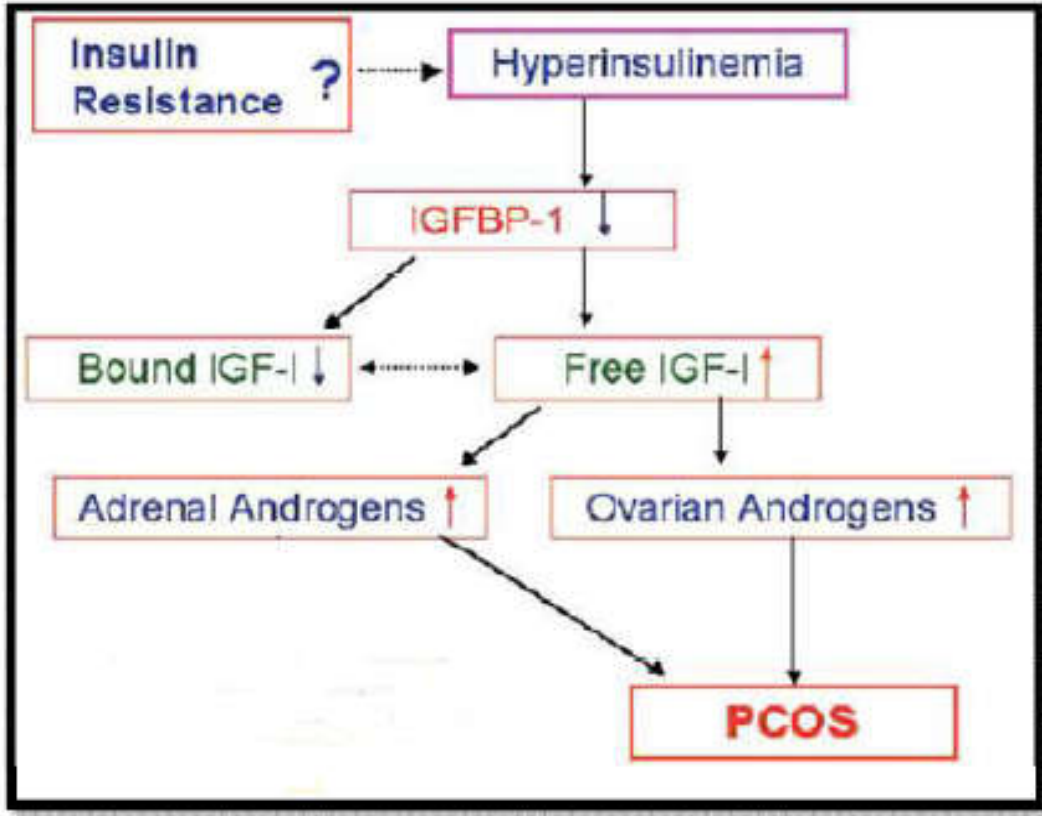
Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin rezistansının ve hiperinsülinemisinin patofizyolojisi henüz net değildir. Bu hastalarda insülin reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma gözlenmemektedir(75). Polikistik over sendromlu hastalarda insülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğu ve serin otofosforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir(76).



Şekil 2.İnsülin Reseptörü(77)

İnsülin rezistansının postreseptör defekte bağlı olarak meydana geldiği de öne sürülmüştür(78). İnsülin-reseptör kompleksi oluştuğunda normalde gerçekleşmesi gereken; tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu takiben diğer hücre içi substratların fosforilasyonunun meydana gelmesidir. Sonuç olarak adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein 4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu sağlanır. Tirozin rezidüleri fosforile olamayıp serin rezidüleri fosforilasyona uğradığında ise postreseptör etki inhibe olmaktadır(76). Polikistik over sendromunda insülin rezistansının mekanizmalarını açıklamak için öne sürülen diğer bir teori ise GLUT-4 glukoz transport molekülünün anormal yapıda olmasıdır(65). Polikistik over sendromlu hastalarda, tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi pankreas beta hücrelerinde sekretuar bir bozukluk olduğu gösterilmiştir(79). Polikistik over sendromlu kadınlarda beta hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı gelişmeden de

belirlenebilir. İnsülin direnci varlığında, pankreas beta hücrelerinin bu tempoya yanıt verememesi sonucu gelişen insülin düzeylerindeki azalma ilk başta glukoz tolerans bozukluğuna, daha sonra da tip 2 DM gelişimine neden olmaktadır(80). Polikistik over sendromlu kadınlarda kilo kaybı ile insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanabilir ancak kalıcı olduğu düşünülen beta hücre defekti devam eder(81). Obez PCOS'lu hastalarda insülinin etkilerine overlerdeki sitokrom p450c17- α enzim aktivitesinin artışının da aracılık ettiği gözlenmiştir(53). Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) reseptörleri mevcuttur(82). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörlerini stimüle eder ve böylece steroidogenezi, aromataz enzim aktivitesini ve overdeki gonadotropin reseptörlerini artırır. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını artırır ve böylece LH'nın bağlanma kapasitesi artar. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) aktivitesi, insülin ile düzenlenir ve IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır ancak artmış olan insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılar ve IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Bu sinerjistik etki ile sitokrom p450c17- α enzim aktivitesi artar ve ovaryan androjen salınımı artar(53). IGF-1 artışının ayrıca endometriumda büyümeye ve endometrium kanserine yol açtığı da iddia edilmiştir(83). IGF-1, IGFBP-1 ve hiperinsülineminin PCOS'taki olası rolü şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.Hiperinsülinemi,IGF-1 ve IGFBP-1’in polikistik over sendromundaki olası rolleri(84)

Artmış insülin, seks steroidleri üzerine bir etki yapmaksızın karaciğerde SHBG sentezini inhibe eder. İn vitro çalışmalar hem insülin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiğini göstermiştir. SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesine neden olur(85).

2.4.Klinik Bulgular

Polikistik over sendromlu hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler(oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular(hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır(86). Tablo 2 de bu belirti ve bulgular ile görülme sıklıkları gösterilmektedir.

Tablo 2. Polikistik Over Sendromunda Semptom Ve Bulgular(87-89)

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

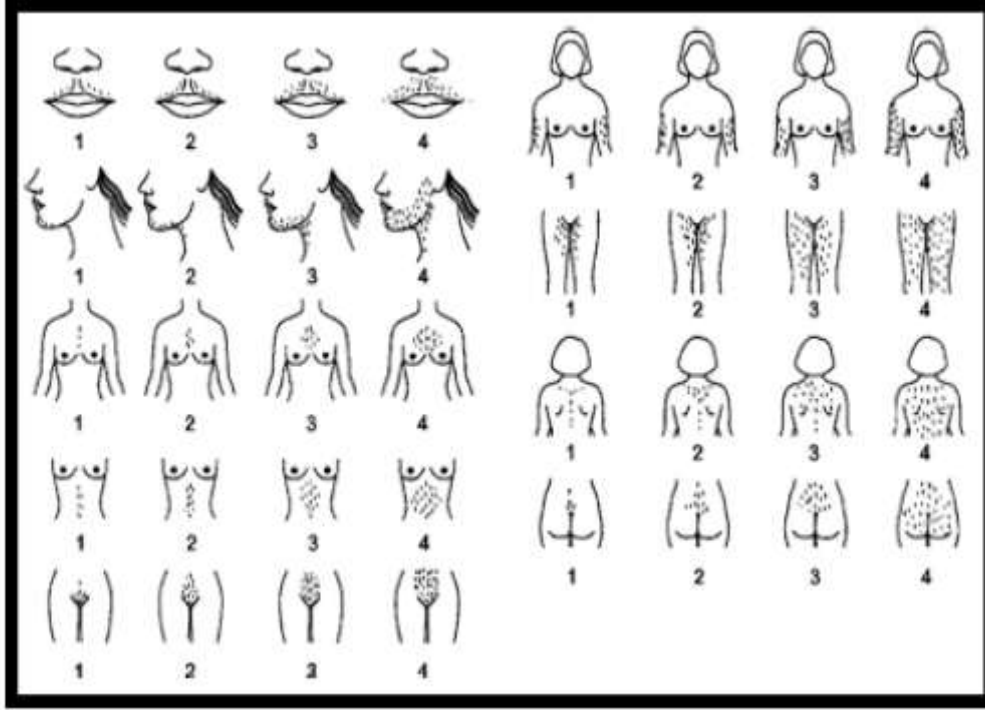
Kronik Anovulasyon, Menstrüel düzensizlikler

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

Hirşutizm

Polikistik over sendromunda en belirgin klinik belirtilerden birisi de değişen şiddetlerde hirşutizmdir. Hirşutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplanır. Bu değer ≥ 8 ise hirşutizm olarak tanımlanır. Hiperandrojenizm ayrıca akne, androjenik alopesi ve ciltte yağlanmaya da neden olmaktadır(91). Kadınlardaki hirşutizmin en az %80'inin nedeni PCOS olmasına rağmen hirşutizme yol açabilecek diğer nedenlerin(hipertekozis,klasik olmayan adrenal hiperplazi, cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler)ekarte edilmesi zorunludur(92). Polikistik over sendromundan şüphelenilen hastalarda Total testosteron ve DHEAS ölçümleri sırasıyla over ve adrenal

androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektedir(92). Hırşutizm değerlendirilmesinde kullanılan modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması aşağıdaki şekilde gösterilmektedir(91).



Şekil 4.Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması(91)

İnfertilite

Polikistik over sendromlu hastalarda FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulması sonucu anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyon sorun oluşturmaktadır(93-94).

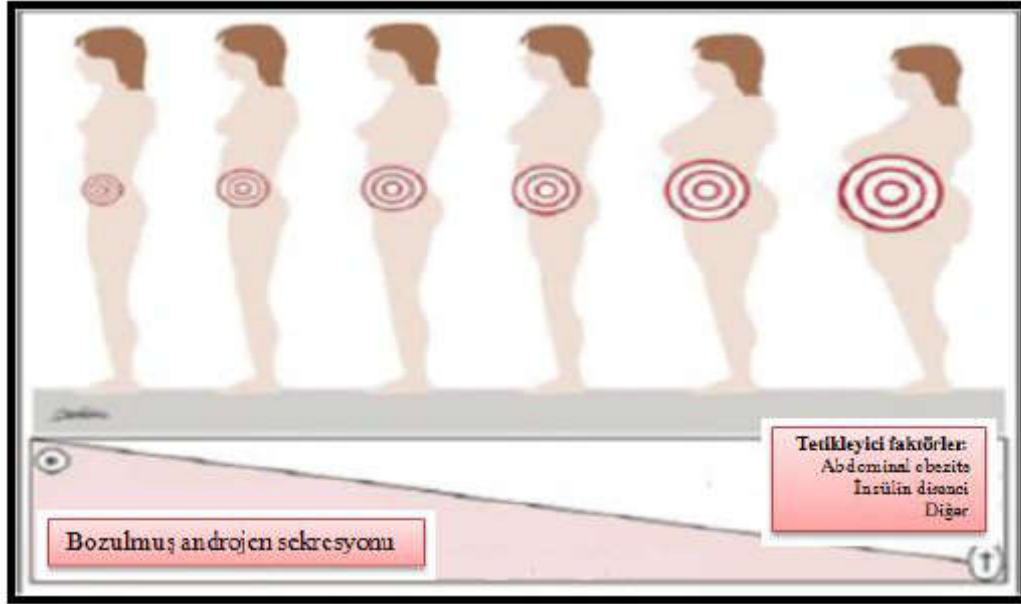
Akantozis Nigrikans

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

Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır(95).

Obezite

Polikistik over sendromunda obezitenin görülme sıklığı %30-75 olarak bildirilmektedir. Bu obezite tipik olarak bel-kalça oranının arttığı android obezitedir(Şekil 5). Hastaların %30-50'si normal kiloda ve zayıftır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PCOS'larda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Polikistik over sendromlu hastaların ağırlıklarının %10-15'ini verdiklerinde adetlerinin başladığı görülmüştür(96).



Şekil 5. Android Tip Obezite (96)

Ultrasonografi

Polikistik over sendromunda ultrasonografik kriterlere göre PCO her bir overde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla sayıda folikül ve/veya over volümünde artış (>10 ml) olarak tanımlanmaktadır(2). Stromal volümde veya ekojenitede artış PCO'ya spesifik bulgular olsa da over volümü klinik pratikte daha kullanışlıdır. Tek bir PCO varlığı tanı için yeterlidir. Düzenli menstrüel siklusları olan bir kadında overleri değerlendirmek için en uygun zaman siklusun 3-5.günleri arasındadır. Bu tanımlamalar oral kontraseptif kullanan kadınlar için geçerli değildir, çünkü oral kontraseptif kullanımı over morfolojisini değiştirebilir. Dominant folikül(>10 mm) veya korpus luteum varlığında değerlendirme bir sonraki siklusda tekrarlanmalıdır(2).

2.5.PCOS ve uzun dönem etkileri

Kadın sağlığıyla ilişkili bu metabolik ve endokrin bozukluğun uzun dönem etkilerinin ortaya çıkması ve sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşması nedeniyle PCOS'lu hastaların uzun süreli takipleri çok önem kazanmıştır.

2.5.1. Abdominal Obesite Ve Dislipidemi

PCOS'da ortaya çıkan obezitenin nedeni hala bilinmemekle beraber farklı serilerde %10 ile %75 arasında değişebilen oranlarda obezite varlığı bildirilmektedir. Obez olan hastaların daha düşük LH, SHBG, DHEAS, dihidrotestosteron, IGF-1 ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerine, buna karşılık daha yüksek LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (99). Epidemiyolojik çalışmalarda PCOS'lu hastalarda yağ dağılım paterni, vücut ağırlığından bağımsız olarak diabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından risk göstermektedir. PCOS'lu kadınlarda menopoza yaklaşırken santral bir obezite görülür. Bu Santral / visseral obezite de; insülin direnci ve aterojenik lipoprotein paterni ile ilişkilidir. PCOS'lu kadınlarda artan yaş ile ilişkili artmış kardiyovasküler risk nedeniyle kan basıncı, serum lipitleri ve insülin ölçümleri üzerinde durulmalıdır. Klasik PCOS'da hiperandrojenizm ve diğer hormonal bozukluklarla beraber bozulmuş lipid profili görülür (97-98). PCOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu grup kadınların düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir(100). Bununla birlikte Legro ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, PCOS'lu kadınlarda, HDL düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir(101). Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterojenik lipid profili olarak anılan, yüksek trigliserid, LDL ve VLDL düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin arteriyel doku ve yağ dokusunda asetil-KoA'nın yapımını ve glukoz ile trigliseridin girişini arttırarak lipogenezi uyarmaktadır. Kardiyometabolik sendromda ortaya çıkan yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri, insülinin kolesterol ester transfer proteini üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu protein kolesterolün HDL'den VLDL'ye transferini ortaya çıkarmakta ve sonuçta Apolipoprotein A katabolizması gelişmektedir (102-103). İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir. Vurgulanması gereken bir önemli nokta, insülin direnci gibi dislipideminin de

PCOS'da yalnızca obezite varlığında değil, obez olmayan PCOS'lu kadınlarda da görülebilmektedir (104).

2.5.2. Kemik Metabolizması

Hipotalamik orjinli amenorelerde osteopeni sık bir bulgudur. PCOS'lu kadınlarda normal iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. PCOS'lu kadınlarda düşük östradiol seviyelerine rağmen hiperandrojenemi ve ilgili metabolik prosesler kemik kütlesini korur. PCOS'lu kadınlarda kilo fazlalığı eğilimi vardır ve vücut ağırlığı kemik kütlesinin güçlü bir belirteçidir. Androjen fazlalığı olan popülasyonlarda vücut kitle indeksi ve androjenler arasındaki ilişki trabeküler kemikte (lumbar spina, femur başı) kortikal kemikten (radius, total kalça) daha güçlüdür. En yüksek kemik dansitesi PCOS ve hirsutizmi olan normal adet gören kadınlarda gözlenmiştir. Yeterli östrojen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yaparlar. Östrojen seviyelerinin düşük olduğu bazı oligomenoreik ve amenoreik PCOS'lu kadınlar osteopeni riski altında olabilir. Hiperandrojenik kadınlarda görülen yüksek kemik dansitesi androjenlerin bir sonucudur demek için henüz erkendir. Kemik dansitesindeki artış dolaşımdaki fazla androjenlerin periferik konversiyonu sonucu oluşan östronun zayıf östrojenik etkileri ile ilgili olabilir. Alternatif olarak düşük veya normal total östradiol seviyesine rağmen serbest östradioldeki artış, SHBG supresyonu nedeniyle de olabilir. Bu durum özellikle obez hiperinsülinemik PCOS'lu kadınlarda görülür.

PCOS'da kemikteki pozitif etkilerden kısmi olarak sitokinler (interlökin-6), growth faktörler (IGF-1 ve 2, TGF-beta) veya diğer hormonlar (insülin) da sorumlu olabilir (105).

2.5.3. Kanser Riskleri

Çalışmaların birçoğunun kontrollü çalışma olmaması ve sendromu tanımlamak için kullanılan tanı kriterlerinin farklılıklar içermesi nedeni ile şu ana kadar PCOS ile kanser ilişkisini destekleyen güçlü kanıtlara rastlanmamıştır. Ancak mevcut veriler ışığında özellikle başta endometrial kanser olmak üzere PCOS ile jinekolojik kanserlerin ilişkisini göz ardı etmek mümkün değildir. Obezite, uzun süreli anovulasyon nedeni ile karşılanmamış östrojen maruziyeti, nulliparite, infertilite endometrium kanseri riskini arttıran faktörlerden bazılarıdır. DM ve HT hastalarında endometrium kanseri daha fazla görülmektedir. Bu yüzden amenoreesi olan hastalara en az üç ayda bir endometrial dökülmenin sağlanması önerilmiştir(106).

PCOS'lu kadınlarda artmış endometrium kanseri riskinden sorumlu olduğu düşünölen mekanizma uzamış anovulasyon ve takibinde progesteron ile karşılanmayan, devam eden östrojen sekresyonudur. Karşılanmamış östrojene maruziyet endometrial hücrelerde mitotik aktivitenin artmasına, DNA replikasyon hatalarının artmasına ve sonucunda malign fenotip ortaya çıkmasına neden olmaktadır (107). PCOS'un bir özelliği olan LH hipersekresyonunun endometrium kanseri gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir. Endometrium adenokarsinomlarında LH ve hCG reseptörleri aşırı eksprese edilirler (108). Konishi ve ark. yaptığı çalışmada, LH ve hCG reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun, genç anovulator kadınlarda gelişen endometrial hiperplazi ve kanser ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (109).

Diabetes mellitusun endometrial kanser için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki nisbeten obeziteye bağlı olabilir fakat hiperinsülineminin spesifik etkisine dair kanıtlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda endometrial kanserli kadınlarda, endometrial stromada insülin bağlanma bölgeleri bulunmuş ve plazma insülin konsantrasyonları artmış olarak gösterilmiştir(110). PCOS'da artan insülin ve IGF-1 konsantrasyonları in vitro olarak endometrial kanser hücrelerinin büyümesini hızlandırır(111).

PCOS ile over kanserleri arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koymaya yönelik çok az sayıda çalışma vardır. Over kanseri gelişmiş 31 kadın, yaş ve menopozal durum olarak eşleştirilmiş 62 kontrol vakası ile karşılaştırıldığında tanı öncesi androstenodion ve dehidroepiandrosteron seviyelerinin belirgin olarak yüksek saptanması androjenlerin ovaryan karsinogenezde rol oynadığını desteklemektedir(112). Obezite ve epitelyal over kanseri arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan çalışmaların sonucu çelişkili olup bazı çalışmalarda pozitif bir korelasyon saptanmışken diğer bazı çalışmalarda saptanmamıştır. Meme kanseri ve PCOS arasındaki doğrudan ilişkiye dair literatür verileri oldukça çelişkilidir. Androjenin AR-pozitif kanser hücrelerini direkt uyarması, östrojen pozitif hücrelerin uyarımı, aromatazin insülin tarafından uyarılması ile testosteronun doku içinde östradiole aromatzasyonu ve hiperandrojenik kadınlarda azalmış SHBG düzeyleri nedeni ile artmış serbest östrojen düzeyleri PCOS'da artmış meme kanseri riskini açıklayabilir. 'Cholesterol sidechain cleavage enzyme' kodlayan CYP11A geni promoter bölgesindeki bir polimorfizmin meme kanseri ve PCOS ilişkisinden sorumlu olabileceği bulunmuştur(113). Sonuç olarak mevcut veriler ışığında genel bir tarama veya önleyici tedavi önermek doğru gözükmemektedir. Bu konuda yapılması gereken risk faktörlerini ortaya koymak ve yüksek risk altındaki hastaları belirlemektir.

2.5.4. Kardiyovasküler Hastalık Ve Metabolik Sendrom

PCOS; insülin direnci, obezite, aterosklerotik dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Metabolik sendrom; artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM riski ile ilişkilidir (114). Metabolik sendrom prevalansı, PCOS olan kadınlarda %45, yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubundaki kadınlarda ise %4 olarak bildirilmiştir(115). PCOS'lu kadınlarda artmış KVH sıklığı için kesin kanıtlar olmasa da; PCOS, metabolik sendrom için çeşitli endokrin özellikleri paylaşır(116-117). Ancak, Dahlgren ve arkadaşları PCOS olan kadınlardan oluşan küçük bir grupta, miyokard infarktüsü için relatif riski 7.4 saptamışlardı(118). Başka bir 10 yıllık izlem çalışması, aşırı kilolu PCOS olan beyaz ırkta kadınlarda KVH için relatif riski 5,91 olarak göstermişlerdir(119). Böylece kanıtlar PCOS olan kadınların tanımlanabilir ve tedavi edilebilir KVH faktörleri olabileceğini göstermektedir(120). Kardiyolojik, kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul gören plazma asimetrik dimetilarginin, retinol bağlayıcı protein-4 ve leptin düzeyleri, genç ve obez PCOS'lu kadınlarda artmıştır (121). İnsülin direnci / hiperinsülinemisinin bir sendrom topluluğu olduğu bulunması ile günümüzde bu bozukluğa metabolik sendrom ya da dismetabolik sendrom denilmektedir. Kardiyovasküler hastalık açısından bir risk faktörü olması nedeniyle tanısal kriterlerin belirlenmesi önemlidir. Aşağıda belirtilen kriterlerden en az 3 kriterin varlığında tanı doğrulanmaktadır(122). İnsülin düzeyini azaltan ilaçlarla tedaviye aday olacak hastalar aşağıdaki tanısal kriterler takip edilerek seçilebilir.

Kadınlarda metabolik sendromun tanı kriterleri:

- Bel çevresi >88 cm
- Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl
- HDL kolesterol < 50 mg/dl
- Açlık glukoz düzeyi : 110-126 mg/dl
- HT > 130/85 mmHg

Metabolik sendrom bileşenlerine ek olarak, diğer subklinik hastalık belirteçleri de PCOS ve KVH arasında bağlantı oluşturur. PCOS'lu kadınların sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için artmış sıklığa ve artmış internal ve eksternal karotid arter sertliğine sahip oldukları bulunmuştur(123). Ayrıca birçok çalışma ateroskleroz gelişiminde erken olay olarak tanımlanan endotel disfonksiyonun, etkilenmiş kadınlarda daha fazla olduğunu göstermiştir (124-125). PCOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalar bu kadınlarda makrovasküler hastalık ve tromboza yatkınlık bulunduğunu göstermiştir(124). Bu hastalarda artmış Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) düzeyleri bildirilmiştir(126). PCOS'da görülen PAI-1 artışı, VKİ'den bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve obez olmayan PCOS'lu kadınlarda da görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda artmış PAI-1 düzeyleri doğrudan insülin direnci ile orantılı bulunmuştur(127). Nitekim hiperinsülineminin PAI-1 düzeylerini artırarak ve fibrinolizisi azaltarak protrombotik bir duruma neden olduğu daha öncede bildirilmiştir(128). PCOS'da aterosklerozun ilk bulgularından olan endotel hasarının gelişiminde insülin direnci anahtar rol oynar. Bunun sonucu olarak PCOS'lu kadınlar ileri yaşlarında hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler risklerle PCOS'lu olmayan kadınlara göre daha sık karşı karşıyadırlar (129).

2.5.4.1 PCOS'da Kardiyovasküler Risk Ve Hiperinsülinizmi Değerlendirmek İçin Biyolojik Markerlar:

- a. Açlık hiperinsülinemisi
- b. OGTT esnasında artmış insülinemi
- c. Düşük glukoz / insülin oranı
- d. Azalmış serum HDL–kolesterol seviyesi ve lipid profili, artmış TG
- e. Serum SHBG seviyesinde azalma

Artmış oksidatif stresin PCOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmiştir. Oksidatif stresin doku hasarına yol açma mekanizmalarından biri de lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonunu yansıtan malondialdehid (MDA), hücrenin yapı ve fonksiyonunu bozabilir. Paraoksinaz-1 (PON1), okside lipoproteinler üzerindeki lipid peroksidleri hidrolize edip HDL ve LDL' yi oksidatif stresin etkilerinden koruyan ve HDL'nin antioksidan etkilerinden kısmen sorumlu bir enzimdir. Yapılan bir çalışmada PCOS'lu hastalarda uygulanan metformin tedavisinin, PON1 aktivitesini artırıp, MDA

düzenini düşürerek kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (130).

PCOS doğurganlık çağındaki genç kadınların hastalığı olup, bu dönemdeki hastalar yüksek kardiyovasküler riske sahip olsalar da, bu dönemde major kardiyak olay beklenmemektedir. Hastaların uzun yıllar boyunca takibi ise, pek çok zorluk taşımasının yanı sıra, bu uzun süreç boyunca hasta kontrol edilemeyecek başka risk faktörlerine maruz kalabileceğinden, tek başına PCOS'a ait riskin belirlenmesi mümkün olamayabilir. Asemptomatik PCOS'lu hastaları kardiyovasküler hastalık için takibe almak, monitörize etmek uygun ve ekonomik görülmemekle birlikte diyet, egzersiz, sigara bırakımı teşvik edilmeli, serum lipidleri sıkı takip edilmelidir. Östrojen-progesteron tedavisi ve insülin sensitize edici ajanlar kullanılabilir.

2.6.Laboratuvar Bulgular

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

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

-Artmış Androjenler(Testosteron,DHEAS,Androstenedion)
-Artmış LH
-Azalmış SHBG
-Artmış Östrodiol
-Artmış İnsülin
-Azalmış 25-OH D vitamini? (son yıllarda)

Androjen fazlalığını saptamada erken foliküler dönemde dolaşımdaki total testosteron seviyesinin yüksek kalite immunoassay, gaz veya sıvı kromatografi ve spektrometri yöntemiyle ölçülmesi yeterlidir. Bazı çalışmalarda serbest testosteron seviyesinin klinik bulgular ile daha uyumlu olduğu savunulmuştur. Serbest testosteron seviyesini ölçmek için önerilen metodlar denge dializi, amonyum sülfat çöktürme, total testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) değerlerini kullanarak serbest androjen indeksinin (FAI) hesaplanmasıdır(131). Polikistik over sendromunda bu laboratuvar bulgular arasından en belirgin olarak izlenen LH/FSH oranının 2/1 veya 3/1 olmasıdır. Polikistik over sendromlu hastaların %30-50'sinde LH/FSH oranı 2/1'den daha fazla olma eğilimindedir. Bu durum zayıf PCOS hastalarında daha belirgindir(132). Serum testosteron, anovulasyon ve hirsutizmi olan hastaların % 70'inde yüksek izlenir(133). Polikistik over sendromunda serbest testosteron seviyeleri de artmıştır. Normalde fizyolojik olarak siklus ortasında 1-2 gün testosteron yüksek seyredebilir. Östrojen üretimi de testosteronu yükseltebilir. Amerikan Endokrinologlar Cemiyeti PCOS'u olan hastaların 75 gram glukoz yükleme testi ile taranmasını önermiştir(134). Bu hastalarda sıklıkla 110-126 mg/dl arasında glukoz seviyeleri bulunur, yani bozulmuş glukoz toleransı tespit edilir. Bu kişilerde 10 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişeceği anlamına gelmektedir. Polikistik over sendromlu bayanlar aynı zamanda kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı gelişimi için risk faktörlerine sahiptirler. Bunlar; hiperandrojenemi, artmış insülin direnci, glukoz intoleransı ve obeziteye bağlıdır. Bu nedenlerle PCOS sadece kozmetik ve infertilite problemlerine neden olan endokrin bir bozukluk değil aynı zamanda uzun dönemde metabolik risk ve komplikasyonların öncüsü olarak da görülmelidir(135). İnsülin direncini klinik olarak değerlendirmede yaygın olarak kabul görmüş bir klavuz, bir kriter ya da sayısal bir değer bulunmamaktadır. Polikistik over sendromu tanısında ve rutin klinik takipte de insülin direnci ölçümü önerilemez.

Polikistik over sendromunda insülin direnci ölçümleri, sendromun patofizyolojisini, uzun dönem sağlık risklerini, genetik özelliklerini ve PCOS 'lu hastaların değişik tedavilere yanıtlarını değerlendiren çalışmalarda araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci ölçüm metotları arasında hiperinsülinemik glukoz klembi, sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi, insülin infüzyon duyarlılık testleri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bazı insülin duyarlılık testleri sayılabilir. Oral glukoz tolerans testi, diabetes mellitus tanısı için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu test esnasında eğer insülin konsantrasyonları da ölçülürse insülin duyarlılığı hakkında bilgi edinilebilir. İnsülin duyarlılığı glukoz eğrisinin altındaki alan ve insülin eğrisinin altındaki alan kullanılarak hesaplanabilir(136). OGTT, uygulanması kolay ve ucuz bir testtir. Bu metotla insülin duyarlılığını oldukça doğru bir

şekilde ölçmek mümkündür. En çok kullanılan açlık tabanlı insülin duyarlılık indeksleri ise homeostatik model-insülin direnci (HOMA-IR), açlık glukozunun insüline oranı, kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi (QUICKI) ve açlık insülin konsantrasyonudur. HOMA-IR'de açlık glukoz ve insülin değerleri kullanılarak insülin duyarlılığı hesaplanır(137). Bu değer hesaplanırken aşağıdaki formülden yararlanılır.

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

Açlık kan şekeri/açlık insülin oranı insülin duyarlılığını açlık durumlarında değerlendiren kolay ve yararlı bir metottur. Normal açlık kan şekeri aralığında açlık insülin seviyesinin yüksek olması insülin direncini gösterir. Açlık insülini konsantrasyonu insülin duyarlılığını test etmek için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsülin değerleri eş zamanlı kan şekeri değerleri de göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. Polikistik over sendromu çalışmalarında hangi insülin direnci ölçümünün kullanılması gerektiğine dair ortak bir görüş yoktur. Yukarıda bahsedilen metotların tümü avantaj, dezavantaj ve model sınırlılıkları bilinmek kaydıyla geçerlidir. Hangi metodun kullanılacağına hipoteze, amaçlara deneysel kısıtlılıklara ve yapılacak çalışmanın tipine ve büyüklüğüne göre karar verilir. Hiperinsülinemik glukoz klemp ve sık örneklemeli intravenöz glukoz tolerans testi az sayıdaki hastada periferik insülin duyarlılığını ölçmek amaçlı intensif fizyolojik çalışmalarda tercih edilirken, geniş katılımlı klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda açlık ya da OGTT bazlı ölçümler gibi daha basit metotlar kullanılabilir(138).

Dislipidemi PCOS hastalarında sık rastlanan bir metabolik bozukluktur ve prevalansı %70 lere ulaşabilmektedir. PCOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu kadınların düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid(TG) düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir. Daha az sıklıkla yüksek LDL ve yüksek total kolesterol düzeylerine rastlanır(139). Özellikle aterojenik küçük yoğun LDL seviyeleri artmıştır. Dislipidemi hem obez hem zayıf PCOS'lu hastalarda izlenebilmektedir(104).

Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterojenik lipid profili olarak anılan yüksek TG, LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin arteriyal doku ve yağ dokusunda acetyl-CoA'nın yapımını ve glukoz ile TG'in hücre içine girişini arttırarak lipogenezi uyarmaktadır(140). Kardiyometabolik sendromda ortaya çıkan yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri insülinin kolesterol ester transfer protein

üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu protein kolesterolün HDL'den VLDL'ye transferine neden olmakta ve sonuç olarak apolipoprotein A katabolize edilmektedir(103). Dietschy ve Brown tarafından, insülinin kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan hidroksi-3-metil-glutaril-Coenzim A (HMG CoA) redüktaz düzeylerini arttırdığı ve bunun da hiperinsülineminin neden olduğu kolesterol artışında etkili olabileceği belirtilmiştir(141). İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir.

2.7.PCOS'ta Ayırıcı Tanı

Polikistik over sendromu tanısı konurken benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar dışlanmalıdır. Hiperandrojenizme, menstrüel düzensizliğe ve hirsutizme neden olabilecek hipofizer ve adrenal hastalıklarda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bazı ilaçlarda hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir(androjenler, steroidler, antiepileptikler, progesteron ajanları gibi). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızla gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin >200 ng/dl ve DHEAS düzeyinin >7000 ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir(2,86).

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, %90-95 vaka da 17-OHP düzeyinin erken foliküler fazda <2 ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile ölçülen 17-OHP düzeyinin >10 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromu düşündüren klinik bulgular varlığında, 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi veya bir gecelik deksametazon süpresyon testi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da düşünülmesi gereken durumlardır. Polikistik over sendromunda %30 oranında hafif-orta düzeyde prolaktin yüksekliği gözlemlenebilir(142). Tiroid hastalıklarında da menstrüel düzensizlikler görülebilmektedir(2,86).

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

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

2.8.PCOS Tedavisi

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

2.8.1.Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı

Polikistik over sendromlu hastalarda kilo kaybı ile insülin direncinde azalma ve insülin düzeylerinde düşüş saptanmıştır.Kilo kaybı, fertilite ve menstrüel döngüde de düzelmeler sağlamakta, serbest testosteron düzeylerini azaltarak ve SHBG düzeylerini artırarak hirsutizmi azaltmaktadır. Polikistik over sendromunda bozulmuş glukoz toleransı(IGT) olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar gibi erken tedavi seçenekleri ile tip 2 diyabete progresyonunu geciktirilebilir ya da önlenabilir. Genellikle obez PCOS'lu hastalarda kilo kaybı en etkili tedavidir. IGT'si olan üç binden fazla bireyin değerlendirildiği bir diyabet önleme çalışmasında, tip 2 diyabet gelişmesini plaseboya göre egzersiz ve diyetten oluşan yaşam tarzı değişikliklerinin %58, metformin tedavisinin %31 oranında azalttığı gösterilmiştir(143). Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır(144).

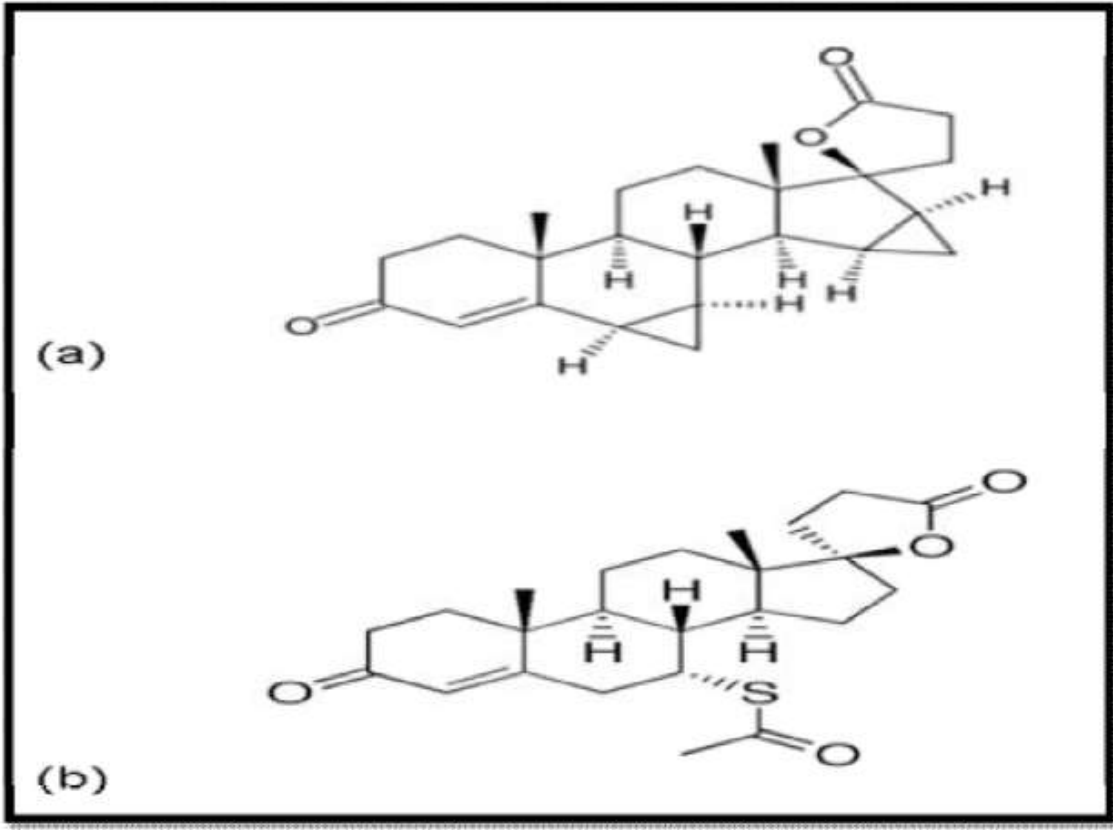
Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelme sağlamaktadır. Yine kilo kaybı lipid profilinde düzelme sağlar(145).

2.8.2 Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler, gebelik düşünmeyen PCOS'lu hastalarda hiperandrogenizmin düzeltilmesi ve adetlerin düzenlenmesi için tedavinin temelini oluştururlar. Kombine oral kontraseptifler GnRH salınımını direk inhibe ederler. Kombine oral kontraseptiflerin içindeki östrojenik bileşen LH'yı ve dolayısıyla LH'nin neden olduğu ovaryen androjen üretimini baskılar. Progesteron LH artışını baskılayarak ovulasyonu engeller. Ayrıca östrojen karaciğerdeki SHBG yapımını artırır ve bu şekilde serbest ya da bağlanmamış testosteron düzeyini azaltır. Progesteron deride androjen reseptörünü ve 5 α -redüktaz enzimini inhibe eder, DHT seviyelerini düşürür(146). Kombine oral kontraseptifler albümin seviyesini düşürerek dolaylı olarak albümine kuvvetli bağlanan DHEAS seviyelerini azaltırlar(148). Ayrıca KOK'lar bilinmeyen bir mekanizmayla muhtemelen ACTH seviyelerini azaltarak adrenal androjen üretimine de baskırlar (148).

Kombine oral kontraseptiflerin progesteron bileşeni, farklı androjenik etkilere sahip değişik progesteronlardan biri olabilmektedir. Bu nedenle PCOS tedavisinde kullanılacak KOK seçimi önemli bir husustur. İkinci jenerasyon KOK'lar olarak adlandırılan tabletler sentetik progesteron olarak; norgestrel, levonorgestrel, norgestimate ve norethindrone içermektedir. Üçüncü jenerasyon KOK'larda ise desogestrel ya da gestoden bulunmaktadır. Norgestimate, gestodene ve desogestrel, levonorgestrel ile kıyaslandığında daha az androjenik etki sahip progesteronlardır(149). İkinci jenerasyon grubunda piyasada; 2 mg östrodiol valerat/0.5 mg norgestrel, 0.03 mg EE/0.15 mg levonergestrol, 0.02 mg EE/0.1 mg levonergestrol içeren formları bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyonda ise 0.03 mg EE/0.15 mg desogestrel, 0.02 mg EE/0.15 mg desogestrel ve 0.003 mg EE/0.075 mg gestoden içeren formları bulunmaktadır. Oligomenore ve amenore şikayetiyle başvuran ve hirsutismus yakınması olmayan hastalarda menstrual düzenlemek amacıyla antiandrojenik özelliği olmayan preparatlar tercih edilebilir. Kombine oral kontraseptifler ayrıca monofazik, bifazik, trifazik ve kuadrofazik olarak sınıflandırılırlar. Monofazik KOK'larda her bir tablette sabit miktarda östrojen ve sentetik progesteron bulunur. Multifazik olan preparatların amacı doğal siklusu taklit etmek ve yan etkileri azaltmaktır. Bifaziklerde sabit miktarda östrojen, siklusun 2.fazında artan miktarda sentetik progesteron bulunur. Trifazik KOK'lar ise sabit veya değişken dozda östrojen içerirken ,sentetik progesteron dozu 3 eşit fazda giderek artar(150). Siproterone asetat(CPA), dienogest ve drospirenolone(DRSP) ise anti-androjenik etkiye sahip progesteronlardır(149). DRSP spironaloktan benzeri bir progesteron olup, antimineralokortikoid ve androjenik etkilere sahiptir(151).

Kombine oral kontraseptifler dismenore, menoraji, anemi, osteoporoz ve ektopik gebelik riskini azaltırlar. Ayrıca uzun dönemde over ve endometrium kanserlerine karşı koruyucudurlar(152-153). Kombine oral kontraseptifler gebelik istemeyen PCOS hastalarında hirsutizm ve akneyi düzeltirler, östrojenik uyarının endometrium üzerindeki istenmeyen etkilerine karşı da koruyucudurlar. Yukarıda bahsedilen etkilerinden dolayı PCOS'ta klinik hiperandrojenizm tedavisinde antiandrojenik etkisi olan progesteron içeren preparatlar tercih edilmelidir. EE ve CPA kombinasyonu PCOS'da oldukça sık kullanılmaktadır(154-155). Siproteron asetat hirsutizm ve akne tedavisinde oldukça etkilidir. CPA hem testosteron hem de onun daha potent olan dönüşüm ürünü 5 α -DHT ile yarışarak, bunların androjen reseptörlerine bağlanmalarını inhibe eder ve LH'yı azaltarak dolaşımdaki testosteron ve androstenedion düzeylerini azaltır. Siproteron asetat kuvvetli bir progesteron ve orta derecede kuvvetli bir antiandrojendir. Adrenal yetmezlik ve libido kaybına neden olabilir(156). Tedavide tek başına CPA için kullanılan günlük doz(25-100 mg/gün), CPA içeren KOK'lardaki doz (2 mg)ile kıyaslandığında oldukça yüksektir. EE/DRSP kombinasyonu PCOS tedavisinde kullanılan bir KOK'tur. Diğer KOK'lar gibi gonadotropinleri baskılayarak ovulasyonu inhibe eder. Drospirenonun biyoyararlanımı %76 dır ve %20'si gastrointestinal sistemden, %45'i renal sistemden atılır. Drospirenonun yarılanma ömrü 30 saattir. Diğer KOK'lardan hem antimineralokortikoid hem antiandrojenik etki göstermesiyle ayrılır. Yapı ve fonksiyon olarak spironolaktona benzerlik gösterir(Şekil 6). Spironolakton potasyum tutucu diüretik özelliği gösteren bir aldosteron antagonistidir. Drospirenon bu benzerliğinden dolayı antimineralokortikoid etki gösterir(157). Bu sayede daha az su ve tuz tutulumu görülür ve bu KOK preparatını kadınlar diğer KOK ilaçlarını kullananlara göre daha az memelerde şişlik ve hassasiyetten şikayetçi olurlar. İn vivo çalışmalarda DRSP'nin androjenik, östrojenik, glukokortikoid ve antiglukokortikoid etkisi gösterilmemiştir. Antiandrojen etkisinden dolayı da hirsutizm tedavisinde etkili şekilde kullanılabilir. Potasyum seviyelerini artırma olasılığından dolayı böbrek, karaciğer ve adrenal hastalıkları olan kişilerde kullanılmamalıdır. Drospirenonun, 3 μ g DRSP +20 μ g EE/tablet ve 3 μ g DRSP +30 μ g EE/tablet olmak üzere iki preparatı bulunmaktadır. Ayrıca postmenopozal semptomları azaltmak için kullanılan 0.5 μ g DRSP+1 μ g EE/tablet formu da FDA onayı almıştır.



Şekil 6.Drospirenon(a) ve spirinolakton(b) molekül yapısı

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

Tablo 5.Kombine Oral Kontraseptiflerin Kullanım Kontrendikasyonları(158-159)

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

2.8.3. Antiandrojenler

Hirsutizm tedavisinde ovaryen/adrenal androjen sentezinin inhibisyonunun yanısıra dolaşımdaki androjenlerin etkilerinin bloke edilmesi de gereklidir. Antiandrojen ilaçlar arasında spironolakton, CPA, finasterid, flutamid en sık kullanılanlardır(160).Antiandrojen ilaçların hepsi teratojenik olduğundan etkin bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Antiandrojen tedavi uzun zaman alır ve tedavinin etkinliğini anlamak için 6-9 ay beklemek gerekebilir.

2.8.3.1.Spironolakton

Aldosteron antagonisti olup androjen reseptör düzeyinde androjenlerle yarışır ve testosteronun östrodiol dönüşümü de artırır. 100-200 mg/gün dozunda anti-androjenik etkisi ortaya çıktığı için genellikle bu dozlarda kullanılır(161). Günlük 100 mg spironolakton kullanımıyla 6 ay içinde hirsutizmde %50-70 oranında düzelme bildirilmiştir. İdiopatik hirsutizmde de oldukça yararlıdır(162). Spironolakton'un özellikle PCOS'lu hastalarda KOK'lara ilave edilmesi, tedaviye cevabı arttırdığı gibi siklusları da düzeltir. Yan etkileri oldukça az görülmekle beraber, yüksek dozlarda progesteron benzeri etkiler ortaya çıkaracağından beklenmeyen vajinal kanamalara neden olabilmektedir. Hem bu ara kanamaların önlenmesi, hem sinerjistik etki göstermeleri, hem de gebelikte spironolakton kullanılmaması gerektiği için sıklıkla KOK'lar ile kombine edilerek kullanımı önerilmektedir.

2.8.3.2. Flutamid

Prostat kanser tedavisinde endikasyon almış bir anti-androjendir. Etkinlik bakımından spironolakton ve CPA'ya benzerdir. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek antiandrojendir. Eğer ilaç gebeliğin başlangıç döneminde kullanılmış olursa erkek fetusun feminizasyon riski vardır ve bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Bu yüzden etkili bir kontrasepsiyonla birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir. Diğerlerine göre daha pahalı olup nadiren görülen karaciğer toksisitesi yönünden yakın izlem gereklidir. Hırşutizm tedavisinde 500mg/gün dozunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte düşük doz (250 mg/gün) flutamid tedavisinin güvenilir ve etkili olduğu da gösterilmiştir(163).

2.8.4.İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

2.8.4.1.Metformin

İnsülin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan ovaryan ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu gösterilmiştir(164,165). 1996'da ilk kez PCOS hastalarında metformin tedavisinin insülin seviyesini düşürdüğü ve ovaryan 17,20-liyaz aktivitesini azaltıp ovaryan androjen sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir(166). Bazı çalışmalarda PCOS hastalarında metforminin insülin ve androjen seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir(167-168). Metforminin androjen üretiminde azalmayı sağlayan asıl etkisi,glukoneogenezi ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak insülin düzeylerini düşürmesi ve muhtemelen bu sayede teka hücrelerindeki androjen yapımını azaltmasıdır. Metformin tedavisinin hırşutizm tedavisi üzerindeki etkinliğine yönelik yapılan iki çalışmada metformin tedavisinin insülinin direncini azaltarak modifiye Ferriman Gallwey skorlarını anlamlı şekilde düşürdüğü saptanmıştır(169-170). Yine yapılan bir metaanalizde metformin tedavisinin hırşutizm üzerinde KOK'lar kadar etkin olduğu görülmüştür(171). Ancak bazı çalışmalarda metformin tedavisinin serbest ve total androjen seviyelerini düşürmesine rağmen hırşutizm üzerinde fazla etkili olmadığı saptanmıştır(172-173). Bu çalışmalar kısa süreli çalışmalar olduğundan metforminin hırşutizm üzerindeki etkisini görmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Metforminin PCOS'daki kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda katılımcıların özellikleri, kilo değişimine etkileri için yapılan ölçümler ,kullanılan ilaç dozu ve sonuçlar oldukça büyük değişiklikler göstermektedir. Metformin kilo kaybına neden olmakta, bel-kalça oranını düşürmekte, LDL ve TG düzeylerini azaltmakta ve HDL düzeylerini arttırmaktadır (174-175). Ayrıca açlık insülin düzeyi ve kan basıncı üzerinde kilo kaybından bağımsız olarak, yararlı etkileri gösterilmiştir. Metformin aynı zamanda etkileri sadece plazminojen

aktivatör inhibitör -1 ve lipoprotein A düzeylerinde düşüşe neden olur(175) ve bu etkileri sadece obez hastalarda sınırlı değildir, metabolik faydaları normal kilolu hastalar üzerinde de gösterilmiştir(176). Ancak metforminin tipik olarak tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkan yararlı etkilerinin kalıcı olup olmadığı ve bu etkilerin kilo değişikliğinden tamamen bağımsız olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Ayrıca PCOS ve bozulmuş glukoz toleransı(IGT) olan hastalarda insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar diyabet gelişimini önleme veya geciktirme amacı ile kullanılabilir. Nitekim Diyabet Önleme Programı çalışmasında (DPP) metformin tedavisiyle IGT'si olan hastalarda diyabet gelişme riski %31 azalmıştır(177). Polikistik over sendromu hastalarında daha sık görülen gestasyonel diyabet riskinin metformin tedavisiyle azaldığı saptanmıştır(178).

Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır. Bu yan etkileri engellemek için tedavi düşük dozlardan başlanmalı (500 mg/g), yavaş yavaş tam doza çıkılmalıdır(2*850 mg/g). Laktik asidoza neden olabileceğinden dolayı böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, ciddi pulmoner hastalıkları olan hastalarda ve alkoliklerde kullanımı kontrendikedir.

2.8.4.2.Thiazolidinedionlar

Çekirdek steroid süper ailesinden peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ)'ya bağlanırlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu karaciğer, iskelet kas ve yağ dokusunda insülinin etkisini arttırmaktadır. Metformin gibi bu gruptaki ilaçların da ovaryan steroid sentezi üzerine doğrudan etkilerinin olduğu bildirilmiştir(179). Ancak eldeki bulgular dolaşımdaki androjen düzeylerinin azalmasından daha büyük oranda insülin düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğunu göstermektedir. Polikistik over sendromunda TZD'ler açlık glukozu, insülin, eğrinin altında kalan glukoz ve insülin, glikolize hemoglobin seviyelerini azaltırlar(180). Polikistik over sendromu dışı çalışmalarda IGT olan hastalarda diyabet gelişimini önleme açısından faydalı olabilecekleri gösterilmiştir(148). Yapılan çoğu çalışmada TZD'lerin total testosteron seviyesinde belirgin azalma yapmadığı(181), buna karşılık androstenedion ve DHEAS düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır(182). Ancak insülin duyarlılaştırıcı ilaçların hirsutizm üzerine etkisi oldukça sınırlıdır ve bugün sadece hirsutizm amaçlı kullanımları tartışmalıdır. TZD'lerin en önemli yan etkileri periferik ödem ve kilo alımı yapmalarıdır, bu yüzden kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımları sakıncalıdır(183).

2.8.5.Diğer Tedaviler

2.8.5.1.Finasteride

5 α –Redüktaz tip 2'nin inhibitörü olup steroid yapıda bir ajandır(184). Testosteronun aktif metaboliti olan DHT'ye dönüşümünü inhibe etmektedir. 5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır ve kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir(162). Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. Hirsütizm tedavisinde kullanılmakla beraber(185), pilosebaceöz ünite de asıl önemli olan 5 α –Redüktaz tip 1 olduğu için androjen ilişkili kutanöz bulguların tedavisinde optimal tedavi gibi görünmemektedir.

2.8.5.2.Eflornithine hidroklorid %13.9

FDA tarafından lokal olarak hirsütizm tedavisinde onaylanmış bir ajandır. Kıl büyüme ve proliferasyonunda önemli bir enzim olan L-ornitin dekarboksilaz inhibitörüdür. Kıl dökülmesine yol açmamakta ancak küçültüp görünmemesini sağlamakta, kılı zayıflatmaktadır. Dört aylık bir tedavi ile fayda görülmez ise ilaç bırakılmalıdır. Bu ilaçla ilgili olarak henüz yeterince tecrübe yoktur(186).

2.8.5.3.Glukokortikoidler

Adrenal androjen düzeyleri yüksek kadınlarda kullanıldıklarında ovulatuvar disfonksiyon üzerinde olumlu etki gösterebilirler(187). Buna ek olarak akne ve hirsütizmde de glukokortikoid kullanımı ile bir miktar gerileme olabilir. Ancak adrenal androjen fazlalığı olsun ya da olmasın bu ajanların özellikle yan etkileri nedeniyle PCOS hastalarında uzun süreli kullanımları önerilmez.

2.8.5.4.Ketokonazol

Ketokonazolün in vitro ovaryan androjen seviyesini azalttığı daha önce gösterilmiştir(188). Sonrasında yapılan çalışmalar ketakonazolün hirsütismus üzerine etkili olduğunu göstermiştir(160,189). Hirsütizm tedavisinde ketakonazol 400 mg/gün olarak kullanılabilir. Gökmen ve arkadaşları 141 hastayı dahil ettikleri ve 4 farklı tedavi ajanı kullanarak yaptıkları çalışmada hirsütizm tedavisinde ketokonazolün spironolakton ve CPA'dan üstün olduğunu bulmuşlardır(160).

2.9.D Vitamini

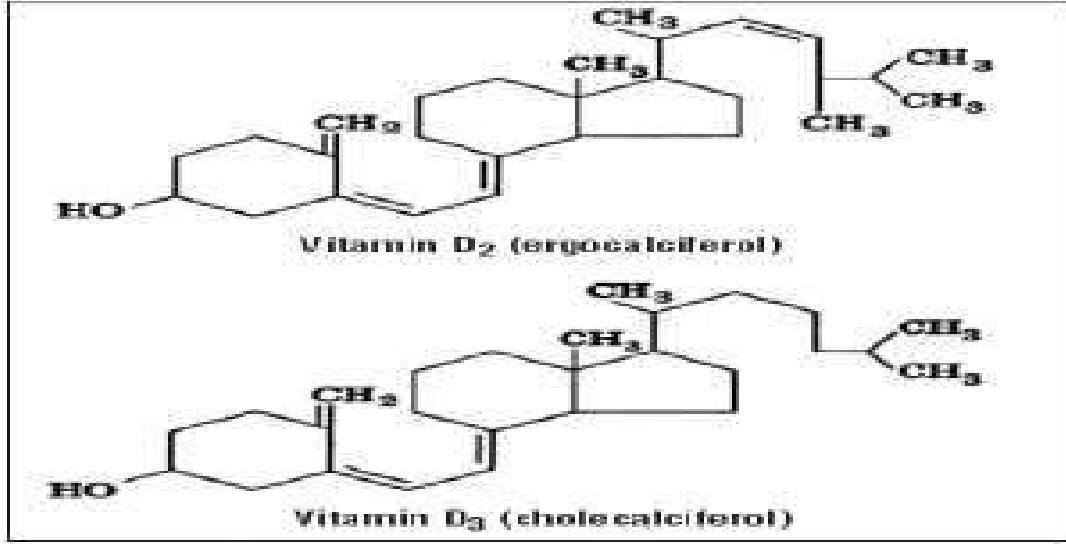
Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayıp dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. D vitamini ise farklı olarak vücutta yapılabilen bir vitamindir (190). D vitamini vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır:

- 1) Vitamin D3 veya kolekalsiferol (güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle deride yapılan şekli)
- 2) Vitamin D2 veya ergokalsiferol (güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri ve yiyeceklerle alınan şekli).

Her iki D vitamini şeklinin moleküler yapısı Şekil 7’de gösterilmiştir. Vitamin D3 yaz aylarında ciltte yapılmakta veya besinsel kaynaklar ile alınmaktadır. İleri yaş, koyu cilt, güneş koruyucuların kullanımı ya da kapalı giyim yapımını kısıtlamaktadır. Vitamin D3 önce karaciğerde 25-OHD3 şekline ve ardından böbreklerde 1,25(OH)2D3 (kalsitriol)’e hidroksillenmektedir. Bu aktif bir metabolittir ve barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Kalsitriol yeterli düzeye eriştiğinde, bunun üzerine eklenen kısmı böbreklerde 24,25-dihidroksivitamin D3, (24,25(OH)2D3) şekline dönüştürülerek metabolize edilir (191).

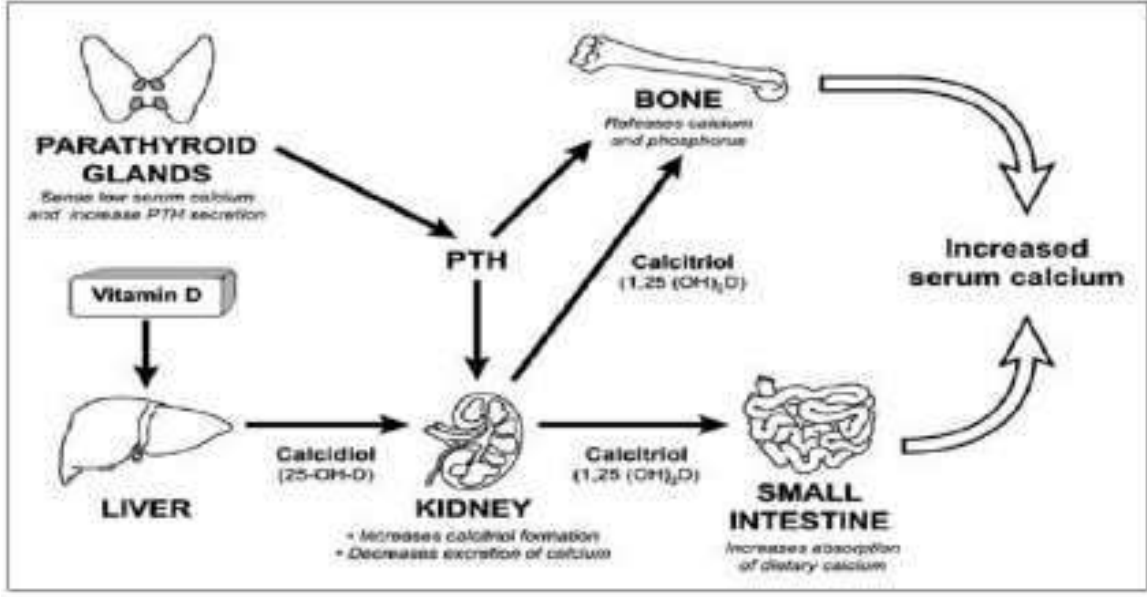
D vitamini karaciğerde depo edilmekte ve yapımı negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. Kalsitriol D vitamini eksikliğinde etkisiz halde bulunan ve kalsitriol ile tetiklenen sitokrom P-450 enzimleri ve 24 hidroksilaz enzimi ile metabolize edilir. Dolaşımda uzun süre kalsitriol bulunduğunda kalsitriolü metabolize eden enzimlerin aktivitesi artar ve gelişen hipokalsemi sonucu PTH yükselir (192).

Dünya sağlık örgütü tarafından, 25-OH D vitamini düzeyi <20 ng/ml olan hastalar D vitamini eksikliği grubunda, 25-OH D vitamini düzeyi 20-29 ng/ml olan hastalar ise D vitamini yetersizliği grubunda olarak tanımlanmıştır. 25-OH D vitamini düzeyi >30 ng/ml olan populasyon ise normal olarak sınıflandırılmıştır



Şekil 7. Vitamin D₂ ve D₃'ün moleküler yapısı

D vitamini ve metabolitleri albumine yapısal olarak benzeyen ve 25-OHD, 24,25(OH)₂D ve 1,25(OH)₂D'ye karşı yüksek ilgi gösteren D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşımda taşınırlar. Aktif metabolit olan kalsitriol hücre içine girer ve vitamin D reseptörüne bağlanır. Bu bileşim retinoid reseptörleri ile heterodimer şeklindedir ve kalsiyum bağlayıcı protein, osteokalsin veya 24 hidroksilaz gibi D vitaminine duyarlı gen ve elementlere bağlanır. Bunu transkripsiyon ve translasyon sonucu osteokalsin veya kalsiyum bağlayıcı protein gibi proteinlerin yapımı izler. Kalsitriolün klasik etkisi barsak hücrelerinden kalsiyumun aktif emilimidir. Kalsiyum hücre zarı proteinlerine bağlanarak hücre içine girer. Barsak hücreleri içinde kalsitriol VDR'ye bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteini yapar, böylece hücre içine aktif geçiş sağlanır. Kalsiyumun hücre dışı sıvılardan hücre içine geçişi adenozin trifosfat (ATP) bağımlı mekanizmalarla (aktif geçiş) olurken, hücreler arası geçişi pasif yolla olur. En fazla kalsiyum emilimi D vitaminine bağımlı aktif geçiş ile olur. D vitamininden bağımsız olan pasif geçiş ise, kalsiyum alımıyla orantılı gelişen kalsiyum yoğunluğundaki farklılığa bağlıdır. 1,25(OH)₂D klasik etkisini hedef organları olan kemik, böbrek ve barsakta bu organlardan kana kalsiyum geçişini uyarak göstermektedir. 1,25(OH)₂D üretimi PTH yapımını uyarmaktadır ve PTH üzerine doğrudan veya kalsiyum aracılıklı PTH azalması yolu ile negatif geri bildirim etkisi vardır(191). D vitamini temelde karaciğerde olmak üzere yağ dokusunda da depo edilmektedir ve bu bölgelerde doymun miktara eriştiğinde 25-OH D şekliyle zehirleyici etkileri ortaya çıkabilir(192). Şekil 8'de D vitamininin aktif şekli olan kalsitriolün yapımı ve etki gösterdiği hedef organları şematize edilmiştir.

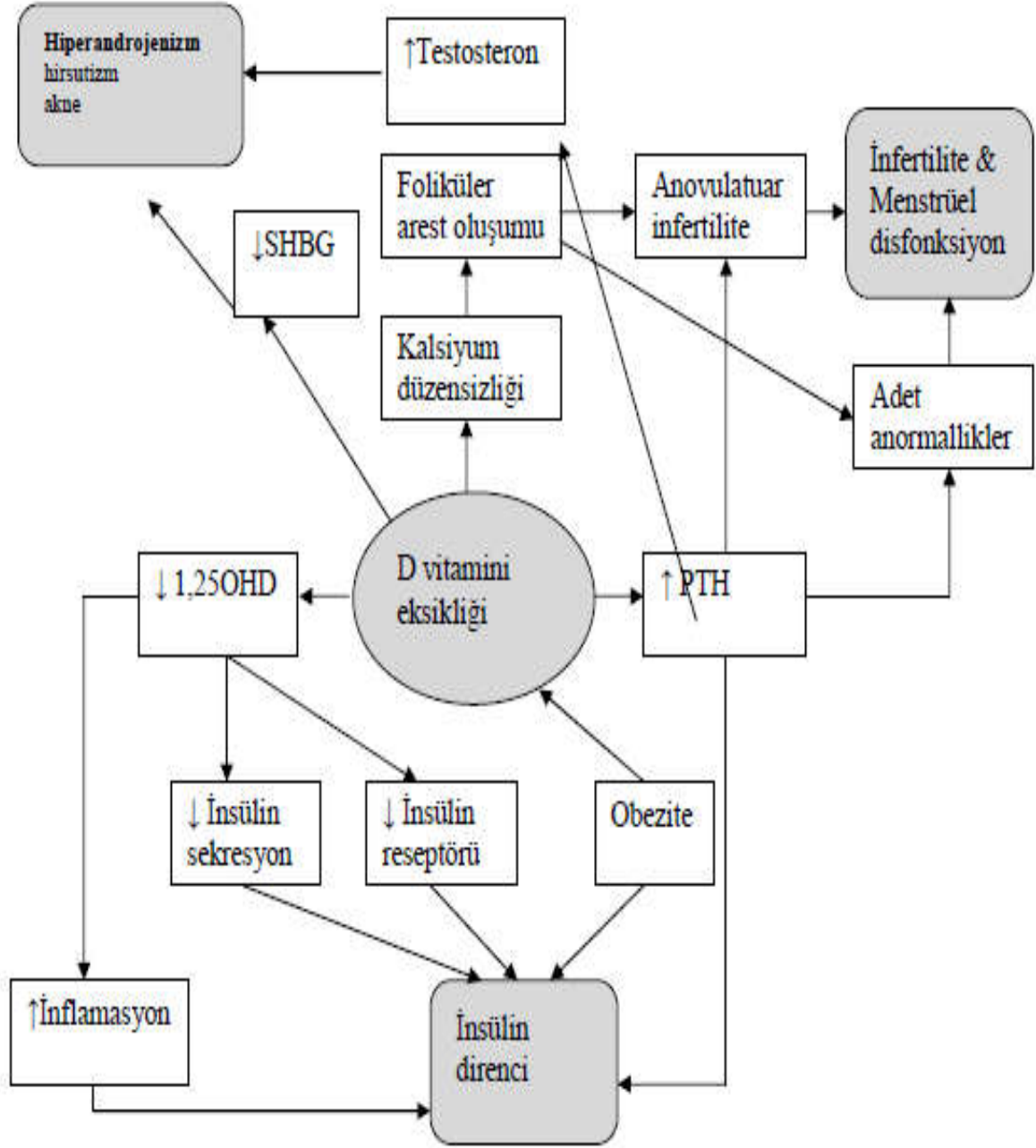


Şekil 8. Aktif D vitamini yapımı ve hedef organları

Doğal olarak D vitamini içeren az sayıda besin vardır(190,193). D vitamini kaynağı hayvansal besinler, karaciğer ve yağlı balıktır. Diğer ana kaynaklar; makarna, tahıllar, meyve suyu, süt gibi besinlerdir. D vitamini sağlıklı yaşam için gerekli bir vitamindir ve hazırlanan diyet listelerinde yeterli miktarda bulunmadığından kolaylıkla eksikliği gelişir. Günümüzdeki beslenme planlarında D vitamini için 400-800 IU günlük alım önerilmektedir. D vitamini eksikliği mide-barsak sistemi hastalığı olanlarda daha fazla görülür ve bu hastalar osteomalazi ve ağır D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar(192). Avrupa’da günlük ürünler dahil olmak üzere pek çok yiyecek D vitamini ile güçlendirilmiştir(190). D vitamini yetersizliğinin glukoz tolerans bozukluğu için risk faktörü olduğu uzun süredir bilinmektedir. Tip 2 diabetiklerde 25-OH D vitamini düzeyi diabetik olmayanlardan düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda glukoz toleransı normal olan normal kilolu kişilerde de 25-OH D vitamini düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır ve 25-OH D vitamin düşük düzeylerinin geniş populasyonlarda metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır(194).DM açısından riskli hastalarda 25-OH D vitamin düzeyi risk taşımayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. D vitamini yetersizliği diabet için yüksek risk faktörü olan bozulmuş insülin salınımı ile ilişkilidir(195). Bir çalışmada D vitamini yetersizliğinin β hücre işlevlerine olumsuz etkisi ile birlikte 25-OH D vitamin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir(194). D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır.

Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip 2 DM için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve β hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (194-195). D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1,25(OH)2D kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir(196). D vitamini yalnızca β hücrelerinin yapım kapasitesini arttırmakla kalmayıp, proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır(197). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 25-OH D vitaminin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye artışıyla insülin duyarlılığında %60 oranında düzelme olabildiği gözlenmiştir. Bununla birlikte insülin duyarlılığında %60 düzelme görülmesi D vitamini tedavisinin troglitazon veya metformin tedavisine göre daha etkili olduğuna işaret etmektedir (198). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada D vitamini yetersizliği olan olgularda D vitamini yetersizliği olmayanlara göre metabolik sendrom sıklığı daha fazla bulunmuştur. Yine erişkinlerde yapılan bir diğer çalışmada 25-OH D vitamini düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki, insülin duyarlılığı ile PTH düzeyleri arasında negatif ilişki gösterilmiştir(12) ve insülin direnciyle ilişkili D vitamini eksikliğinin hafif derecede hiperparatiroidiye yol açtığı görülmüştür(13). D vitamini eksikliği için tek başına hastalıkların patogenezinde rol oynadığı söylenemese de, tip 2 DM, metabolik sendrom veya her ikisi için yardımcı bir etmen olduğu belirtilmektedir(194). İnsan ve hayvan deneylerinde PTH infüzyonunun hücre içi kalsiyum düzeyine önemli etkileri olurken insülinin vücutta yaptıkları üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür(199). PTH yağ dokusu ve iskelet kası gibi insülinin önemli hedef organlarında hücre içi serbest kalsiyum yoğunluğunu artırabilir ve yağ birikimine yol açarak şişmanlıkta önemli rol oynar(200). Bununla birlikte ne kalsiyum ne de PTH glukoz metabolizmasında birincil etkili değildir. β hücresi işlevlerine bakıldığında normal insülin salınımı için D vitaminin etkisi gösterilmiştir ancak kalsiyumun etkisi gösterilememiştir. Hipokalsemiyle uyarılan PTH artışı insülin direnci ve diabetle ilişkisizdir. Glukoz hücre içi serbest kalsiyum artışına neden olmaktadır ve hipergliseminin uyardığı hücre içi kalsiyum artışı tip 2 diabette temel etkindir(201).

PCOS patolojisinde D vitamini eksikliğinin insülin direnci ve metabolik sendrom patogenezinde rol oynadığını öngören bazı kanıtlar vardır(Şekil 9)(19,23).



Şekil 9.PCOS Patolojisinde D Vitamini Eksikliğinin Rolü

3.AMAÇ

Mevcut çalışmamızda birincil olarak 25-OH D vitamini eksikliği olan hastalara sadece mevcut eksikliğinin giderilmesine yönelik tedavi verilmiştir. Yapılan güncel çalışmalarda D vitamini eksikliğinin yarattığı ikincil etkilere dair çarpıcı ve zıt sonuçların ortaya çıkması çalışma grubu olarak,tedavi verdiğimiz hastalarda yaratmış olduğu etkileri sorgulama ihtiyacı doğurmuştur.

Çalışmadaki amacımız hastanemiz dosya ve arşiv sisteminde bulunan bu hasta grubunun klinik, metabolik ve ultrasonografik olarak bilgilerinin taranması ve D vitamini eksikliği tedavi edilen PCOS tanılı hastalarda elde edilen verilerin güncel literatür ile ilişkisini saptamak ve yeni çalışmalara öncülük yapabilmesi için katkı sağlamaktır.

4.GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1.Hasta Seçimi

Çalışma; 01/12/2013-01/12/2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan 09/07/2015 tarihli ve 2181-GOA numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan, 25-OH D vitamini düzeyi dünya sağlık örgütü tarafından normal değerin altında kabul edilen(<30 ng/ml) 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise aşağıda belirtilmiştir:

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

Tüm hastalar adet 2. veya 3.gününde değerlendirildi ve 3 ay süreyle devit -3 damla 2000 IU/gün tedavi verildi. 3 ay sonrasında adet 2. veya 3.günü kontrole çağrıldı.

4.2 Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların, menstrüel düzen, hirsutizm, medikal hastalık özgeçmişleri ve ilaç kullanımı öyküleri sorgulandı ve sonuçları kaydedildi. Tüm hastaların fizik muayeneyi takiben, antropometrik ölçümleri yapıldı, Ferriman Gallwey skoru belirlendi, serbest androjen indeksi hesaplandı, laboratuvar testleri değerlendirildi.Tüm olgular sırası ile aşağıdaki prosedürlerden geçirilerek değerlendirildi:

1. Antropometrik ölçümler; kilo, boy, vücut kitle indeksi (kg/m^2), bel ölçüsü (lateral iliak crest ve normal ekspirasyonda en alttaki kostanın alt kenarı hizası arasındaki mesafenin orta noktası), kalça ölçüsü (majör trochanterler hizasındaki en geniş seviye), bel-kalça oranı kaydedildi (180).

2. Ferriman-Gallwey skoru klinik olarak değerlendirildi. Sistolik ve diastolik kan basıncı belirlenip, ortalama arter basınçları hesaplanıp kaydedildi. Ortalama arter basıncı; Diastolik Kan basıncı + (Sistolik Kan Basıncı-Diastolik Kan Basıncı)/3 formülü ile hesaplandı. Serbest androjen indeksi; (total testosteron/seks hormon bağlayıcı globulin) * 100 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR; (açlık insülin * açlık glukoz)/405 formülü ile hesaplandı.

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

4. 25-OH D vitamini eksikliği olan ve daha öncesinde polikistik over sendromu tanısı alan 95 hastaya devit -3 damla 2000 IU/gün dozuyla 3 ay süresince tedavi verilmiştir.

5. Hasta grubu başvuru sırasında ve 3 ay sonra tedavi bitiminde adet 2. veya 3. günü alınan kan örneklerinde çalışılan parametreler ve laboratuvarımızda kabul edilen normal değer aralıkları belirtilmiştir. Açlık kan şekeri (70-100 mg/dL), açlık insülin (1-25 $\mu\text{IU/mL}$), OGTT (<140 mg/dL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (40-60 mg/dL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (0-130 mg/dL), total kolesterol (<200 mg/dL), trigliserit (0-200 mg/dL), folikül stimüle edici hormon (FSH) (3.85-8.78 mIU/mL), lüteinize edici hormon (LH) (1.68-15 mIU/mL), estradiol (E2) (20-150 pg/mL), total testosteron (0.1-0.75 ng/mL), serbest testosteron (0.29-3.18 pg/mL), androstenedion (0.3-3.3 ng/mL), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) (19-379 ug/dL), prolaktin (PRL) (3.8 -26.7 ng/mL), tiroid stimulan hormon (TSH) (0.34-5.6 $\mu\text{IU/mL}$), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) (19.8-155.2 nmol/mL), 17-OH progesteron (0.15-1.1 ng/mL), 25-OH D vit (30-100 ng/mL) plazma düzeylerine bakıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. Glukoz, LDL, HDL, total kolesterol ve trigliserid ve 25-OH D vitamini kemoüminesans yöntemi ile Abbott Architect C 1600 analizatöründe orijinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, USA). Serbest testosteron,

radioimmunoassay yöntemi ile İmmulite 2000xp analizatöründe orijinal beekman couite kitleri kullanılarak ölçüldü. FSH, LH, TSH, prolaktin, DHEAS, SHBG ve insülin kemoiminesans yöntemi ile İmmulite 2000xp cihazı immulite 2000 kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için The statistical Program for Social Sciences(SPSS,version 22) veriler, ortalama $\pm$ SD ($\pm$ Standart Deviasyon) değerler şeklinde bildirildi.Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri bağımlı gruplardaki eşdeğer veriler için paired-t test, bağımsız gruplarda ise independent-t test kullanıldı. İki değişken arasındaki doğrusal ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek için pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Vitamin D3 verilen 95 hastanın sonuçları incelendi. Olguların yaşları 18-34 yaş arasında olup, ortalama yaş 23.26 ± 4.22 olarak saptandı. Olguların başlangıç kiloları 45-81 kilo arasında olup, ortalama kilo 57.54 ± 8.5 olarak saptandı. 95 hastanın 81'inde adet düzensizliği (%85.3), 87'sinde hirsutizm(%91.6), 5'inde alopesi(%5.3) ve 52'sinde akne(%54.7) yakınması mevcuttu. 95 hastanın 10'unda $VKİ > 25 (kg/m^2)$ (%10.5) ve 4'ünde $VKİ > 30 (kg/m^2)$ (%4.2) saptandı. Tedavi bitiminde hastaların 69'unda adet düzensizliği(%72.6), 84'ünde hirsutizm(%88.4), 5'inde alopesi(%5.3) ve 48'inde(%50.5) akne yakınması mevcuttu. Tedavi bitiminde 12 hastada oligomenore şikayetinin, ömenoreye döndüğü saptandı. Tedavi bitiminde 95 hastanın 12'sinde $VKİ > 25 (kg/m^2)$ (%12.6) ve 2'sinde $VKİ > 30 (kg/m^2)$ (%2.1) saptandı (Tablo 6). Hastaların başvuru sırasındaki klinik, demografik, parametrelerinin ortalama değerleri; yaş, boy, ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, ferriman gallwey skoru, ortalama arteriyal basınç, menstrual siklus, total antral folikül sayısı ve total over volümü ortalamaları gösterilmiştir (tablo 7).

Tablo 6. Hastaların başvuru anındaki klinik parametreleri

	Başlangıç	3.ay
Menstrual siklus	%85,3	%72,6
Hirsutizm	%91.6	%88,4
Akne	%54,7	%50,5
Alopesi	%5.3	%5.3
Overweight($VKİ > 25 kg/m^2$)	%10.5	%12,6
Obez($VKİ > 30 kg/m^2$)	%4.2	%2,1

Tablo 7.Hastaların başvuru anındaki klinik ve demografik parametreleri

	ortalama	min	max	±SD
Yaş	23,26	18	34	4,22
Boy(cm)	163,22	150,00	176,00	5,32
Ağırlık(kg)	57,54	45,00	81,00	8,50
VKİ(kg/m ²)	21,60	17,60	32,80	3,30
Bel Çevresi(cm)	67,84	55,00	88,00	8,83
Kalça çevresi(cm)	97,40	84,00	124,00	8,32
Bel-Kalça oranı	0,69	0,60	0,83	0,053
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	88,07	66,66	105,00	8,19
Ferriman Gallwey skoru	10,60	9,00	16,00	2,01
Menstrual siklus	41,65	30,00	60,00	5,70
Total antral folikül sayısı	23,70	19,00	29,00	2,68
Toplam over volümü(cm ³)	22,36	16,60	30,40	3,11

Hastaların başvuru anındaki biyokimyasal ve hormonal parametreleri; 25-OH D vitamini düzeyi, LH, FSH, estradiol, DHEAS, serbest testosteron, total testosteron, prolaktin, TSH, açlık kan şekeri düzeyi, OGTT, açlık insülin, 17-OH progesteron, HDL, LDL, trigliserit, androstenedion, total kolesterol, SHBG, VKİ, HOMA-IR, LH/FSH oranı ve serbest androjen indeks düzeyi ortalamaları gösterilmiştir(Tablo 8).

Tablo 8.Hastaların başvuru anındaki biyokimyasal ve hormonal parametreleri

	ortalama	min	max	±SD
Açlık glukoz(mg/dl)	87,91	74,00	137,00	9,47
Açlık insülin(μIU/mL)	10,77	1,80	34,86	6,20
OGTT(2.saat)(mg/dl)	99,22	74,00	148,00	12,12
HOMA-IR	2,35	0,38	7,57	1,43
TSH(μIU/mL)	1,71	0,46	4,60	0,69
PRL(ng/mL)	12,73	3,40	34,26	5,74
HDL(mg/dL)	57,86	32,00	89,00	11,88
LDL(mg/dL)	96,33	26,00	200,00	27,36
Trigliserit(mg/dL)	89,91	32,00	308,00	48,17
Totalkolesterol (mg/dL)	172,68	85,00	318,00	32,07
25-OHDvitamin(ng/ml)	12,20	4,20	24,95	6,11
LH (mIU/mL)	7,02	1,42	20,70	4,37
FSH (mIU/mL)	10,85	1,47	10,85	1,80
Estradiol(pg/mL)	66,55	25,00	311,00	48,20
DHEAS(ug/dL)	291,26	115,70	659,00	106,21
TotalTestosteron(ng/mL)	0,52	0,18	1,10	0,18
FreeTestosteron(pg/mL)	1,92	0,70	4,10	0,70
SHBG(nmol/mL)	53,58	15,70	180,00	32,73
Androstenedion(ng/mL)	2,84	0,87	6,94	1,17
17-OHProgesteron (ng/mL)	1,22	0,40	4,40	0,61
LH/FSH	1,22	0,29	4,06	0,75
FAİ	1,33	0,10	4,14	0,87

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik, metabolik, hormonal ve ultrasonografik parametrelerindeki değişim değerleri gösterilmiştir(Tablo 9,10,11). Vitamin D3 kullanımı sonrasında 0.ay ve 3.ay arasında kilo, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, LH, FSH, estradiol, total testosteron, PRL, TSH, OGTT düzeyi, insülin, 17-OH progesteron, HDL , LDL, trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri düzeyi, ortalama arteriyal kan basıncı, androstenedion, SHBG, VKİ, HOMA-IR, total over volümü değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi($P<0,05$). Ferriman Gallwey skoru 0.ay ortalaması 10.6 ± 2.01 , 3.ay ortalaması ise 10.44 ± 1.76 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.016$). Adet düzeni 0. ay ortalaması 41.65 ± 5.7 ,3. ay ortalaması ise 40.16 ± 5.31 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.001$). 25-OH D vitamini düzeyi 0.ay 12.20 ± 6.11 ng/ml, 3.ay ortalaması ise 22.42 ± 10.87 ng/ml olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı($p<0.001$). 25-OH D vitamini düzeyi 3.ay ortalamasında 0.ay ortalamasına göre %83,7 artma saptandı. DHEAS düzeyi 0.ay ortalaması 291.26 ± 106.21 ug/dL, 3.ay ortalaması ise 281.60 ± 95.33 ug/dL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.013$). Free testosteron 0.ay ortalaması 1.92 ± 0.70 pg/mL, 3.ay ortalaması ise 1.83 ± 0.66 pg/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.001$). LH/FSH oranı 0.ay ortalaması 1.22 ± 0.75 , 3.ay ortalaması 1.15 ± 0.60 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.024$). Total antral folikül sayısı 0. ay ortalaması 23.7 ± 2.68 , 3.ay ortalaması ise 23.25 ± 2.48 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.002$). Free androjen indeks düzeyi 0.ay ortalaması 1.33 ± 0.87 , 3.ay ortalaması ise 1.15 ± 0.70 olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0.002$). Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun antropometrik, metabolik, hormonal ve ultrasonografik parametrelerindeki değişim değerleri karşılaştırılması gösterilmiştir(Tablo 12,13,14). Vitamin D3 tedavisi sonrasında 25-OH D vitamin düzeyi < 20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grup arasında ortalama ağırlık, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, ferriman gallwey skoru, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri düzeyi, açlık insülin, OGTT, HOMA-IR, TSH, PRL, LH, FSH, serbest testosteron, androstenedion, 17-OH progesteron, LH/FSH düzeyinde anlamlı farklılık izlenmedi($p<0,05$). Ortalama arteriyal kan basıncı 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $92,94\pm5,98$ mmHg, >20 (ng/ml) olan grupta ise $89,48\pm9,01$ mmHg saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,028$). Adet düzeni 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $41,25\pm5,63$ gün, >20 (ng/ml) olan grupta ise $38,9\pm4,66$ gün olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel

olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,031$). Total antral folikül sayısı ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $24,05\pm2,14$, >20 (ng/ml) olan grupta ise $22,31\pm2,54$ olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,001$). Total over volümü ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $23,55\pm2,64$ cm³, >20 (ng/ml) olan grupta ise $20,88\pm2,26$ cm³ olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,001$). Estradiol düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $78,05\pm52,47$ pg/mL, >20 (ng/ml) olan grupta ise $57,29\pm15,94$ (pg/mL) olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,013$). DHEAS düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $303,45\pm95,51$ ug/dL, >20 (ng/ml) olan grupta ise $256,28\pm89,66$ ug/dL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,015$). Total testesteron düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $0,56\pm0,17$ ng/mL, >20 (ng/ml) olan grupta ise $0,46\pm0,11$ ng/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,002$). SHBG düzeyi ortalaması 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $48,99\pm22,58$ nmol/mL, >20 (ng/ml) olan grupta ise $63,83\pm33,31$ nmol/mL olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,012$). Serbest androjen indeks düzeyi, 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grupta $1,37\pm0,76$, >20 (ng/ml) olan grupta ise $0,90\pm0,52$ olarak saptandı ve bu değerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı($p<0,001$). 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile LH/FSH oranı düzeyi, total antral folikül sayısı, serbest androjen indeksi düzeyi, DHEAS düzeyi azalması korelasyonu, pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı[($p<0,05$),($r: \pm1$)]. 25-OH D vitamin düzeyi artışı ile Ferriman Gallwey skoru azalması pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı($p<0,024$, $r:-0,232$)(Tablo 15).

Tablo 9.Hastaların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik değişim değerleri

	0.AY (n :95)		3.AY (n:95)		
	ortalama	±SD	ortalama	±SD	p*
Ağırlık(kg)	57,54	8,50	57,56	8,46	ns
VKİ(kg/m ²)	21,60	3,30	21,59	3,22	ns
Bel Çevresi(cm)	67,84	8,83	67,82	8,75	ns
Kalça çevresi(cm)	97,40	8,32	97,43	8,33	ns
BKO	0,69	0,053	0,69	0,052	ns
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	88,07	8,19	91,34	7,69	ns
Ferriman Galwey skoru	10,60	2,01	10,44	1,76	0,016
Menstrual siklus	41,65	5,70	40,16	5,31	0,001

Tablo 10 .Hastaların tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametre değişim değerleri

	0.AY (n:95)		3.AY (n:95)		
	ortalama	±SD	ortalama	±SD	p*
Açlık glukoz(mg/dl)	87,91	9,47	89,66	7,26	ns
Açlık insülin(μIU/mL)	10,77	6,20	10,52	5,37	ns
OGTT(2.saat)(mg/dl)	99,22	12,12	100,71	8,74	ns
HOMA-IR	2,35	1,43	2,35	1,26	ns
HDL(mg/dL)	57,86	11,88	58,76	11,40	ns
LDL(mg/dL)	96,33	27,36	96,84	26,17	ns
Trigliserit(mg/dL)	89,91	48,17	95,75	53,25	ns
Totalkolesterol (mg/dL)	172,68	32,07	175,95	30,47	ns
25-OHDvitamin(ng/ml)	12,20	6,11	22,42	10,87	0,001

Tablo 11 .Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hormonal ve ultrasonografik parametre değişim değerleri

	0.AY (n:95)		3.AY(n:95)		
	ortalama	±SD	ortalama	±SD	p*
Total antral folikül sayısı	23,70	2,68	23,25	2,48	0.002
Toplam over volümü (cm ³)	22,36	3,11	22,31	2,80	ns
TSH(µIU/mL)	1,71	0,69	1,63	0,57	ns
PRL(ng/mL)	12,73	5,74	12,24	3,81	ns
LH (mIU/mL)	7,02	4,37	6,61	3,45	ns
FSH (mIU/mL)	5,95	1,80	5,99	1,74	ns
Estradiol(pg/mL)	66,55	48,20	68,44	41,10	ns
DHEAS(ug/dL)	291,26	106,21	281,60	95,33	0,013
TotalTestosteron(ng/mL)	0,52	0,18	0,51	0,15	ns
FreeTestosteron(pg/mL)	1,92	0,70	1,83	0,66	0,001
SHBG(nmol/mL)	53,58	32,73	55,86	28,88	ns
Androstenedion(ng/mL)	2,84	1,17	2,77	1,02	ns
17-OHProgesteron (ng/mL)	1,22	0,61	1,26	0,65	ns
LH/FSH	1,22	0,75	1,15	0,60	0,024
FAİ	1,33	0,87	1,15	0,70	0,002

Tablo 12. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun antropometrik değişim değerlerinin karşılaştırılması

	<20 (n:51)		>20 (n:44)		
	ortalama	±SD	ortalama	±SD	p*
Ağırlık(kg)	57,66	8,33	57,45	8,69	ns
VKİ(kg/m ²)	21,49	2,91	21,71	3,57	ns
Bel Çevresi(cm)	67,37	8,56	68,34	9,03	ns
Kalça çevresi(cm)	97,62	7,69	97,2	9,1	ns
BKO	0,68	0,053	0,7	0,051	ns
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	92,94	5,98	89,48	9,01	0,028
Ferriman Galwey skoru	10,7	1,86	10,13	1,6	ns
Menstrual siklus	41,25	5,63	38,9	4,66	0,031

Tablo 13. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun metabolik parametre değişim değerlerinin karşılaştırılması

	<20 (n:51)		>20 (n:44)		
	ortalama	±SD	ortalama	±SD	p*
Açlık glukoz(mg/dl)	90,17	7,81	89,06	6,6	ns
Açlık insülin(μIU/mL)	9,6	4,4	11,58	6,2	ns
OGTT(2.saat)(mg/dl)	99,7	5,36	101,88	11,44	ns
HOMA-IR	2,16	1,07	2,56	1,44	ns
HDL(mg/dL)	59,35	11,17	58,09	11,75	ns
LDL(mg/dL)	97,25	26,08	96,36	26,56	ns
Trigliserit(mg/dL)	99,94	60,43	90,90	43,67	ns
Totalkolesterol (mg/dL)	175,66	29,87	176,29	31,48	ns

Tablo 14. Hastaların tedavi sonrası 25-OH D vitamini düzeyi <20 (ng/ml) olan grup ile >20 (ng/ml) olan grubun hormonal ve ultrasonografik parametre değişim değerlerinin karşılaştırılması

	<20 (n:51)		>20 (n:44)		
	ortalama	±SD	ortalama	±SD	p*
Total antral folikül sayısı	24,05	2,14	22,31	2,54	0,001
Toplam over volümü (cm ³)	23,55	2,64	20,88	2,26	0,001
TSH(µIU/mL)	1,58	0,58	1,7	0,57	ns
PRL(ng/mL)	11,87	3,78	12,68	3,85	ns
LH (mIU/mL)	6,62	3,67	6,61	3,23	ns
FSH (mIU/mL)	5,99	1,59	5,99	1,91	ns
Estradiol(pg/mL)	78,05	52,47	57,29	15,94	0,013
DHEAS(ug/dL)	303,45	95,51	256,28	89,66	0,015
TotalTestosteron(ng/mL)	0,56	0,17	0,46	0,11	0,002
FreeTestosteron(pg/mL)	1,94	0,63	1,7	0,69	ns
SHBG(nmol/mL)	48,99	22,58	63,83	33,31	0,012
Androstenedion(ng/mL)	2,79	1,15	2,74	0,86	ns
17-OHProgesteron (ng/mL)	1,29	0,71	1,22	0,59	ns
LH/FSH	1,18	0,65	1,11	0,56	ns
FAİ	1,37	0,76	0,90	0,52	0,001

Tablo 15.25-OH D vitamini,LH/FSH oranı ve total antral folikül sayılarındaki değişimin karşılaştırılması

	D vitamin- Δ	D vitamin- Δ
LH/FSH-Δ	*p:0,394	r:0,088
Total antral folikül sayısı-Δ	*p:0,601	r:0,054
Ferriman gallwey skoru- Δ	*p:0,024	r:-0,232
Serbest androjen indeksi- Δ	*p:0.290	r:-0,110
DHEAS- Δ	*p:0,581	r:-0,057

5.TARTIŞMA:

Polikistik over sendromu, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ve heterojen bir kliniğe sahiptir. Bu hastalarda polikistik görünümde overler, ovarian hiperandrojenizm, insülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi ve fekunditenin azalması gibi bulgular görülebilmektedir(46). Ayrıca PCOS hastalarında uzun dönemde tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, endometrium kanseri, meme kanseri ve over kanseri gibi hastalıklarda artma riskinden söz edilmektedir(47).

Polikistik over sendromu tedavisinde farklı mekanizmalarla etkili birçok ajan kullanılmaktadır. Bizde bu çalışmada D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromlu hastaların klinik,metabolik ve ultrasonografik parametrelerini değerlendirdik. D vitamini ve insülin direncinin altında yatan kesin mekanizma bilinmemesine rağmen birden çok hücrel ve moleküler mekanizmanın bu ilişkiyi açıkladığı öngörülmektedir. D vitamininin biyolojik aktif biçimi olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25OHD), insülin sentezi ve salınımını çoğaltarak insülin faaliyetini arttırabilir. Bu da insülin direnci meydana getirdiğine inanılan insülin reseptörü ekspresyonunu veya proinflamatuvar sitokinlerin baskılanmasını arttırır (207). D vitamini, kalsiyum durumunu iyileştirerek ve spesifik genlerin transkripsiyonel olarak düzenlenmesine yol açan lokal 25-OH D vitamini üretimini arttırarak veya PTH serum düzeylerini baskılayarak insülin hassasiyetine de neden olabilir(207). Öte yandan periferik dokularda insülin hassasiyetini değerlendirmek için altın standardı kullanan yakın tarihli bir çalışma, D vitamini eksikliğinin insülin direnciyle ilgili değil, obeziteyle ilgili olduğunu ortaya koymuştur (126). D vitamini durumu ve insülin hassasiyeti arasındaki ilişkiyi destekleyen ek bulgu olmasına rağmen (104) bu mekanizmaları anlamaya yönelik daha fazla araştırma gerekmektedir. D vitamini düzeyleri, insülin direnci (açlık insülini ve HOMA-IR) ile olumsuz yönde de ilişkilendirilmektedir(17-19,39) fakat bu çalışmaların birkaçında VKİ kontrol edildiği zaman bu ilişki ortadan kaybolmuştur. Hahn ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma da PCOS'lu kadınları 25-OH D vitamini düzeylerine göre gruplarken düşük 25-OH D düzeylerinin, insülin direnci ve obeziteyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Obezitenin PCOS'lu kadınlarda ve insülin direnci arasındaki ilişkide önemli rol oynuyor olabileceğini öngörmektedir(18). Ancak bir çalışma, ciddi D vitamini eksikliği bulunan PCOS'lu kadınların VKİ ve WHR'den bağımsız olarak daha çok insülin dirençli olduğunu göstermiştir(22). Diğer bir çalışma ise 25-OH D vitamini düzeylerinin, PCOS'lu obez kadınlarda daha düşük olmasına rağmen hem obez hem de obez olmayan kadınlarda bunun VKİ ve HOMA-IR ile negatif korelasyon içinde olduğunu göstermiştir(39). Wehr ve

arkadaşları da çok değişkenli regresyon analizini kullanarak bu ilişkiyi araştırmış ve 25-OH D vitamin düzeylerinin, HOMA-IR ve VKİ için önemli ve bağımsız bir prediktör olduğunu ortaya koymuştur(19). Şişmanlık göstergeleri ve insülin direnci ile ilgili yukarıda bahsedilen ters yönlü ilişkiler, düşük D vitamini durumunun PCOS'lu kadınlarda sadece obeziteyle değil insülin direnci ile de ilişkilendirilebileceğini öngörmektedir.

PCOS semptomları ve D vitamini durumu arasında gösterilen ilişkilere rağmen bunlar çapraz kesitsel çalışmalara dayandığı için neden sonuç ilişkisi kurulamaz. Bir neden sonuç ilişkisi kurmak için randomize kontrollü çalışmalarının yapılması gerekmektedir fakat D vitamini desteğinin PCOS'lu kadınlardaki etkilerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Üç küçük kontrolsüz çalışma, PCOS'lu obez kadınlarda D vitamini desteğinin insülin direnci üzerindeki etkisini araştırmıştır. İlk kontrolsüz çalışma (n=15) 3 ay boyunca 1ug/gün alfakalsidol (1- α -hidroksivitamin D3) tedavisinin insülin sekresyonunu arttırdığını göstermiştir (204). Serum 25-OH D değerleri, başlangıçta (15,2 ng/ml) düşük olup sonrasında 28,6 ng/ml'ye yükselmiştir. D vitamini durumundaki artış, tedaviden sonra insülin sekresyonundaki artışla pozitif korelasyon içindedir. PCOS'lu obez kadınlarla (n=11) yapılan diğer küçük bir kontrolsüz çalışma, tek doz D vitamini verilmesinden 3 hafta sonra insülin direncinde (HOMA-IR; 4,41- 3,67) belirgin azalma olduğunu göstermiştir (300.000 IU) (21). Tek doz vitamin, 25-OH D vitamini düzeyini belirgin şekilde 16,9'dan 37,1 ng/ml'ye yükseltmiştir ve yalnızca iki kadının D vitamini düzeyi 25ng/ml'nin altında kalmıştır. 24 hafta boyunca haftalık 20.000 IU kolekalsiferol alan PCOS'lu 46 kadında yapılan bir pilot çalışma, 25-OH D vitamin düzeylerinde artış (12. haftada 28,0 ng/ml'den 51,3 ng/ml'ye ve 24. haftada 52,4 ng/ml'ye) olduğunu ortaya koymuştur (205). Açlık ve uyarılmış glukozda belirgin düşüşler olmuştur fakat açlık ve uyarılmış insülin ve HOMA-IR düzeyleri değişmemiştir (205). Bu çalışmadaki kadınlar, ciddi insülin direnci olmayan oldukça zayıf kadınlardır ve hiçbir kontrol grubu yoktur. Bu nedenle de veriler, doğası gereği ön veri niteliğindedir. D vitamini düzeyleri, başlangıçta da yüksek olmuştur. Bu durum, D vitamini desteğinin etkisini hafifletmiş olabilir. Bu çalışmalar, düşük 25-OH D vitamin düzeylerinin yüksek insülin direnci ile ilişkili olduğunu öngörmektedir. İki küçük kontrolsüz çalışma, D vitamini tedavisinin PCOS'lu obez kadınlarda insülin direnci ve insülin sekresyonu üzerinde faydalı bir etkisi olabileceğini belirtmiştir(21,204). Ancak diğer bir kontrolsüz pilot çalışma, ciddi insülin direnci olmayan PCOS'lu oldukça zayıf kadınlarda hiçbir etki görülmediğini göstermiştir(205). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmamakla birlikte ortalama 3 ay D3 vitamin replasmanı sonrasında hiperinsülinemi ve HOMA-IR üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bununla birlikte D3 vitamini replasmanı sonrasında

OGTT ve açlık glukoz sonuçları arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. PCOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin etkisini daha iyi anlamak için randomize kontrollü çalışmalarda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

D vitamininin üreme fonksiyonunda önemli rol oynadığına dair bulgular çoğalmaktadır. Overde, endometriumda ve plasentada VDR bulunur(208). D vitamini eksikliği, PCOS'lu kadınlarda foliküler arest gelişimine katkıda bulunan, adet ve fertilite ile ilgili fonksiyon bozukluklarına yol açan kalsiyum bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir(43). Vitamin D reseptörü olmayan mutant farelerde bozulmuş bir folikülogenez olduğu görülmüştür(206). Gözleme dayalı iki çalışma, bazıları PCOS'lu olan infertil kadınlarda D vitamini düzeylerini araştırmıştır. Bir çalışmada (n=67) PCOS'lu 13 kadının D vitamini düzeyleri, normal ovulasyonu olan infertil kadınlardan çok daha düşük olmuştur ve her birim D vitamini artışı (VKİ için normalleşmiş, her kg/m² için ng/ml) PCOS teşhisi ihtimalini %96 oranında azaltmıştır (202). Çalışmalar, D vitamini desteğinin reproduktif fonksiyon üzerindeki etkilerini de incelemiştir. Küçük bir kontrolsüz çalışma, D vitamini ve kalsiyum düzensizliğinin, sonuçta reproduktif ve menstrüel bozukluğa yol açan foliküler arest oluşumuna katkıda bulunup bulunmadığını araştırmıştır(43). D vitamini eksikliği bulunan PCOS'lu 13 kadın (ortalama 25-OH D vitamin değeri 11,2 ng/ml) D vitamini ve kalsiyum ile desteklenmiştir ve bu da 2-3 aylık tedavi süresi içinde normal dağılım içinde (30-40 ng/ml) 25-OH D vitamin düzeylerini arttırmıştır(43). Bu tedavi, menstrüel bozukluğu olan 9 kadından 7'sinde 2 ay içinde adet döngülerinin normalleşmesini, 2 kadının gebe kalmasını ve diğer 4 kadının da normal adet döngülerini korumasını sağlamıştır. Bu durum, D vitamini ve kalsiyum tedavisi ile PCOS'lu ve D vitamini düzeyi düşük kadınlarda siklusların normalleşme potansiyelini göstermiştir. Kalsiyum-D vitamini ve metforminin, adet döngüsünün düzenlenmesi üzerindeki etkilerini araştıran randomize bir klinik çalışmada PCOS'lu 60 infertil kadın, 3 tedaviden birine randomize olarak tabi tutulmuştur. Bu tedaviler; günlük 1000 mg kalsiyum + 400 IU D vitamini; 1000 mg kalsiyum + 400 IU D vitamini + 1500 mg/gün metformin ya da 1500 mg/gün metformindir (209). Hastalar 3 ay tedavi görmüş ve bir 3 ay daha takip edilmiştir. 2-3 aylık takip boyunca dominant foliküllerin sayısı (≥ 14 mm) kalsiyum- D vitamini-metformin grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek olmuştur (P=0,03). Ancak gebelik ve adet düzenliliği oranlarında hiçbir belirgin farklılık görülmemiştir. Ancak adet düzensizliklerindeki iyileşmeler D vitamini-kalsiyum metformin grubunda daha belirgindir. Yazarlar, metformin ve kalsiyum-D vitamininin, PCOS'lu kadınlarda anovulasyon ve oligomenore tedavisi için daha etkili olabileceği sonucuna varmıştır. Ancak müdahaleden önce ve sonra serum 25-OH D vitamin düzeyleri

ölçülmemiştir. Bu yüzden eksiklik düzeyleri ve değişikliğin büyüklüğü bilinmemektedir. PCOS'lu 46 kadında yakın zamanda yapılan kontrolsüz bir pilot çalışmada reproduktif fonksiyonda iyileşmeler de gözlenmiştir. Oligo veya amenoreik kadınların %50'si (23/46), 24 hafta boyunca haftalık kolekalsiferol (20.000 IU) alımı sonucu adet sıklığında iyileşme olduğunu bildirmiştir ki , 25-OH D vitamin düzeyleri belirgin ölçüde yükselmiştir (28-52,4 ng/ml) (205). Bu da 25-OH D vitamin ve reproduktif fonksiyon arasında bir ilişki öngörmekte ve düşük serum 25-OH D vitamin düzeyleri, ovulatuvar ve menstrüel düzensizlikler ile ilişkilendirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hastalara günlük 2000 IU D3 vitamini tedavisi sonrası adet düzeni sorgulanmıştır.95 hastanın incelendiği çalışmamızda 81 hasta oligomenore grubunda olup çalışma grubunun %85.3 lük kısmını oluşturmakla birlikte, replasman sonrasında 69 hasta oligomenore grubunda olup çalışma grubunun %72.6 lık kısmını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamız ve referans olarak verdiğimiz çalışmalarda , D vitamininin menstrüel bozukluk üzerinde faydalı etkisi olduğuna dair kanıtlar taşımaktadır.

Mevcut çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrasında total antral folikül sayısı da değerlendirilmiş tedavi öncesine göre total antral folikül sayısındaki anlamlı azalma bulunmuştur, bununla birlikte D vitamini düzeyi artışı ile total antral folikül sayısındaki düşüş arasındaki korelasyon anlamlı çıkmamıştır.

Gözleme dayalı çalışmalar, hiperandrojenizm markerleri ve D vitamini durumu arasında ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hirsutizmli kadınların, VKİ eşleşen kontrol grubu kadınlarıyla kıyaslandığında 25-OH D vitamin düzeylerinin düşük olduğu (sırasıyla, 17 ve 29 ng/ml) (210) ve PCOS'lu hirsut kadınların, aşırı tüylenmesi olmayan PCOS'lu kadınlara göre 25-OH D vitamin seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla, 21,4 ve 26,8 ng/ml) (19). PCOS'lu kadınlarda 25-OH D vitamin düzeyleri; SHBG ile pozitif ilişkili (18,19,22,202), hirsutizm (18,19), serbest androjen indeksi (FAI) (18,22), total testosteron (120) ve dehidroepiandrosteron sülfat (39) ile negatif ilişkilidir. Ayrıca ciddi ölçüde D vitamini eksikliği bulunan PCOS'lu kadınlarda SHBG düzeyleri daha düşük olmuştur fakat bu da VKİ ve WHR için düzenlendikten sonra önemini yitirmiştir (22).

Wehr ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da benzer bir sonuç bulunmuştur. Buna göre SHBG ve D vitamini durumu arasındaki ilişki, VKİ için yapılan kontrolden sonra önemini yitirmiştir çünkü obezite, hem SHBG hem de 25-OH D vitamin için ortak belirteç olmuştur (19). Hahn ve arkadaşları da VKİ'ne bağlı olarak FAI ve hirsutizm skorunda artış, SHBG'de düşüş gözlemlemiştir ki bu da bu değişkenler arasındaki ilişkilerin D vitamini durumuyla değil obeziteyle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (18). 25-OH D vitamin ve hiperandrojenizm arasında bir ilişki olduğu öngörülmektedir. D vitamini durumu ve

hiperandrojenizm arasındaki korelasyonların sebebinin, SHBG'deki obezite kaynaklı düşüş olabileceği öngörülmektedir(18,22). Sınırlı sayıda çalışma, D vitamini desteğinin hiperandrojenizm ölçümleri üzerindeki etkisini araştırmıştır ve bu çalışmalarda testosteron, SHBG ve FAI düzeylerinde hiçbir değişiklik görülmemiştir(21,204,205). Yapılan bir diğer çalışmada vitamin D3 tedavisi sonrasında total testosteron, serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin, dehidroepiandrosteron sülfat, Estradiol, 17-OH progesteron, Androstenedion, LH ve FSH düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı bir fark izlenmemiştir(21). 25-OH D vitamin düzeylerini normal dağılım içinde bir seviyeye (30-40 ng/ml) yükseltmek için PCOS'lu kadınların kalsiyum ve D vitaminiyle desteklendiği küçük bir kontrolsüz çalışma (n=13), şikâyeti olan üç kadında da akne vulgariste klinik iyileşme olduğunu bildirmiştir (43). Hiperandrojenizmin diğer belirtilerinde (hirsutizm ve alopesi) başka hiçbir klinik iyileşme olmamıştır (43). Bizim çalışmamızda (n:52), şikayeti olan 4 kadında akne vulgariste klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hiperandrojenizmin diğer belirtilerinden olan alopesi şikayetinde klinik bir iyileşme görülmezken, (n:87) şikayeti olan 3 kadında hirsutizm de klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir.

Hastaların tedavi sonrası yapılan değerlendirilmesine bakıldığında Ferriman Gallwey skorunda tedavi sonrası anlamlı bir azalma izlenirken ($P<0.016$), literatürde hirsutismus ile ilgili veriler tedavi sonrası en erken etkinin 6 ay sonra kliniğe yansıdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavi süresi 3 ay olduğundan Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı azalma beklenmemekteydi. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı azalmanın klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Mevcut çalışmamızda D vitamini replasmanı sonrasında dehidroepiandrosteron sülfat düzeyinde anlamlı azalma($p<0,013$), serbest testosteron düzeyinde anlamlı azalma($p<0,001$), free androjen indekste anlamlı azalma ($p<0.002$) saptanmıştır. PCOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin hirsutizm ve androjen düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmak üzere randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

D vitamini eksikliğinin, kardiyovasküler sistemi olumsuz etkileyebileceğine dair güçlü kanıtlar vardır(211). Vasküler düz kas(212,213) ve endotelyumda (214) VDR'ler vardır. Geniş kohort çalışmaları, D vitamini eksikliğinin KVH(215-217) riski ve kardiyovasküler mortalite artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir(218-220). PCOS'lu kadınlarla yapılan çalışmalar, düşük D vitamini düzeyleri ile artan KVH risk faktörleri arasındaki ters yönlü ilişkinin insülin direncinden başka total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı(19), glukoz (19), trigliseritler (19), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL)(19,22,202,203) ters yönlü ilişkiden kaynaklandığını göstermiştir. Ayrıca PCOS'lu kadınlar üzerinde yapılan

ve 25-OH D vitamin düzeyleri ile metabolik sendromun birlikteliğini araştıran gözleme dayalı geniş bir çalışma(n=206), PCOS'lu ve metabolik sendromlu kadınların, bu özellikleri olmayan PCOS'lu kadınlara göre 25-OH D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur(sırasıyla 17,3 ve 25,8 ng/ml; $P<0.05$)(19). Çalışmada D3 vitamini tedavisi sonrasında D vitamini düzeyindeki artışa korele olarak trigliserit düzeyinin düştüğü bununla birlikte total kolesterol ve LDL düzeyinde artış saptandığı gösterilmiştir(19). Bizim çalışmamızda ise D vitamini eksikliği nedeniyle tedavi alan polikistik over sendromu tanılı hastalarda tedavi sonrasında total kolesterol, ortalama arteriyel kan basıncı, trigliseritler, HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. PCOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin, PCOS'lu ve metabolik sendromlu kadınlarda etkisini araştırmak üzere randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6.SONUÇ:

Bu çalışma vitamin D3 kullanımının PCOS tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken bir ajan olduğunu göstermektedir.

25-OH D vitamini düzeyi ile insülin direnci ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda insülin direnci ile 25-OH D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. D vitamini desteğinin etkisini daha iyi anlamak için randomize kontrollü çalışmalarda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Polikistik over sendromunda temel problemlerden biri hiperandrojenizmdir. Bu çalışmada serum androjen seviyelerini azaltmada D3 vitamini kullanımının, androjen parametreleri üzerinde anlamlı sonuçlar oluşturabileceği gösterilmiştir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer olarak 25-OH D vitamini düzeyinin yükselmesi ile hiperandrojenizm tablosunda iyileşme olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte PCOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm temelini obezite kaynaklı SHBG düzeyindeki azalmaya bağlayan çalışmalar da mevcuttur. PCOS'lu kadınlarda D vitamini desteğinin hirsutizm ve androjen düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmak üzere randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hastaların tedavi sonrası değerlendirilmesinde Ferriman Gallwey skorunda anlamlı fark saptanmıştır. Literatürde hirsutismus ile ilgili veriler tedavi sonrası en erken etkinin 6 ay sonra kliniğe yansıdığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavi süresi 3 ay olduğundan Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı düşüş beklenmemektedir. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı düşüşün klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda 25-OH D vitamin düzeyi düşük PCOS'lu hastalarda menstrual siklus problemlerinin, 25-OH D vitamini düzeyinin yükselmesi ile düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ki sonuçlarda literatür ile uyumlu olarak, menstrual siklus düzenine anlamlı olarak etki ettiği görülmüştür.

Çalışmamızda D3 vitamin desteğinin, total antral folikül sayısını azaltmada anlamlı olarak etki ettiğini göstermiştir. Benzer çalışmalarda bu ilişki değerlendirilmemiştir.

Yapılan çalışmalarda PCOS'lu hastalarda D3 vitamin desteğinin lipid parametreleri üzerine etkileri ile ilgili yayınlarda çelişkili veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda D3 vitamin desteğinin lipid parametreleri ve ortalama arteriyal kan basıncı üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

PCOS'lu kadınlarda D3 vitamini desteğinin, PCOS'lu ve metabolik sendromlu kadınlarda etkisini araştırmak üzere randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir. Polikistik over sendromu tedavisinde birçok farklı ajan kullanılmaktadır. Tedavide kullanılacak preparat açısından hasta bazlı değerlendirme yapılmalı, en uygun tedavi ajanına hasta ile birlikte karar verilmelidir.



7.KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745–9.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus whorkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800.
4. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia.* 2009;13(2):90–2.
5. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(6):481–6.
6. Sperrof L and Fritz MA. Female infertility. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7nd edition. 2007:p: 1014-48
7. Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27:181-8.
8. Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
9. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
10. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2569- 70.
11. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009;139:329-34.)
12. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000;49:1501-5.

13. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61:535-42.
14. Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007;30:1549-55
15. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383-91.
16. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:223-30
17. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005;51: 1691-7.
18. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114: 577-83.
19. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:575- 82.
20. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:1208-14.
21. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:234-8.
22. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60:1475-81.
23. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlov AL, et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide* 2011;25:326-30.

24. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:225-32.
25. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;164:741-9.
26. Mazloomi S, Sharifi F, Hajhosseini R, Kalantari S, Mazloomzadeh S. Association between Hypoadiponectinemia and Low Serum Concentrations of Calcium and Vitamin D in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:949427.
27. Muscogiuri G, Policola C, Priolella A, Sorice G, Mezza T, Lassandro A, et al. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clin Nutr* 2012;31:476-80.
28. El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, Rashad NM, Abdelaziz AM. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Mol Biol Rep* 2013;40:6063-73.
29. Krul-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips P, Lambalk CB, Laven JS, et al. The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:853-65
30. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN & Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences* 2007 14 486–497.
31. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L & Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 754–757.
32. Pe´rez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, Mun˜oz I, Garcı’a-Caballero T & Dıguez C. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. *Life Sciences* 1997 60 35–42.
33. Johnson JA, Grande JP, Roche PC & Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues. *Histochemistry and Cell Biology* 1996 105 7–15.
34. Merke J, Hu¨gel U & Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985 127 303–309.

35. De Felici M, Dolci S & Siracusa G. An increase of intracellular free Ca^{2+} is essential for spontaneous meiotic resumption by Mouse oocytes. *Journal of Experimental Zoology* 1991 260 401–405.
36. Halhali A, Acker GM & Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. *Journal of Reproduction and Fertility* 1991 91 59–64.
37. Özkan S, Jindal S, Greenfield K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C & Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2009 94 1314–1319.
38. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M & Esfahani F. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2011 159 132–137.
39. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG & Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009 280 559–563.
40. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z & Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 72 690–693.
41. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC & Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *American Journal of Clinical Nutrition* 1981 34 2359–2363.
42. Pittas AG, Lau J, Hu FB & Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2017–2029.
43. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P & Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999 64 430–435.
44. Rudick B, Ingles S, Chung K, et al. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2012; 27:3321–3327
45. Asadi M, Matin N, Frootan M, et al. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 289:865–870.
46. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil steril*. 2009;91(2):456-88.

47. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, Lujan ME. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self reported Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2014;21(8):1034-1043.
48. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181.
49. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Mathur R, Azziz R, Reitz RE. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1135–41.
50. Orio F, Azziz R. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1318–20.
51. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4: Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust.* 2004;180(3):132–7.
52. Balen A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet.* 1999;354(9183):966–7.
53. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2004;60(1):1–28.
54. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(25):14956–90.
55. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2031–6.
56. Daneshmand S, Weitsman SR, Navab A, Jakimiuk AJ, Magoffin DA. Overexpression of theca-cell messenger RNA in polycystic ovary syndrome does not correlate with polymorphisms in the cholesterol side-chain cleavage and 17alpha-hydroxylase/C(17-20) lyase promoters. *Fertil Steril.* 2002;77(2):274–80.
57. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(2):111–7.
58. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1997;349(9057):986–90.

59. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Updat.* 2001;7(1):3–7.
60. Hillier SG, Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, Schwall RH, Mason AJ. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1991;75(2):1–6.
61. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med.* 1992;327(3):157–62.
62. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obs Gynecol Clin North Am.* 2001;28(1):63–75.
63. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1990;335(8687):431–3.
64. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med.* 1994;330(7):460–5.
65. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity. *Metabolism.* 2004;53(3):358–76.
66. Boyan BD, Hart DA, Enoka RM, Nicoletta DP, Resnick E, Berkley KJ, Sluka KA, Kwok CK, Tosi LL, O'Connor MI, Coutts RD, Kohrt WM. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ.* 2013;4(1):3.
67. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2343–9.
68. Arce JC, Smits J. Exogenous hCG activity, but not endogenous LH activity, is positively associated with live birth rates in anovulatory infertility. *Hum Fertil (Camb).* 2011;14(3):192–9.
69. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Mason H, Homburg R, Hickey T, Franks S, Tapanainen JS, Balen A, Abbott DH, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS. PCOS Forum: Research in Polycystic Ovary Syndrome Today and Tomorrow. 2013;74(4):424–33.
70. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1998;21(2):310–4.

71. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1988–92.
72. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257–66.
73. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2694–8.
74. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroja E, Lopez-Fernandez JA, Acien M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 1999;72(1):32–40.
75. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030.
76. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov;31 Suppl 2:S8–S13; discussion S31–S32.
77. Speroff L FM. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Sekizinci baskı. Günel S, editor. 2014.
78. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96(2):801–10.
79. Kobaly K, Vellanki P, Sisk RK, Armstrong L, Lee JY, Lee J, Hayes MG, Urbanek M, Legro RS, Dunaif A. Parent-of-origin effects on glucose homeostasis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2961–6.
80. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, Mingrone G. Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index. *PLoS One*. 2014;9(4):e92995.
81. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009;30(1):1–50.

82. Fuhmeister IP, Branchini G, Pimentel AM, Ferreira GD, Capp E, Brum IS, von Eye Corleta H. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;77(3):156–62.
83. Markowska A, Pawalowska M, Filas V, Korski K, Grybos M, Sajdak S, Olejek A, Bednarek W, Spiewankiewicz B, Lubin J, Markowska J. Does metformin affect ER,PR,IGF-1R,B-catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer? *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):5-76.
84. Wang HS Wang TH. Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin-like growth factors (IGFs)/IGF-binding proteins (IGFBPs). *Chang Gung Med J*. 2003;26(8):540–53.
85. Berker B, Emral R, Demirel C, Corapcioglu D, Unlu C, Kose K. Increased insulin-like growth factor-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(3):125–33.
86. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment. *J Med*. 2014;127(10):912-919.
87. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;10(8):2107–11.
88. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1989;31(1):87–120.
89. Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1981;35(4):371–94.
90. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescence 2008; 21(3):119–28.
91. Cook H, Brennan K, Azziz R. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? *Fertil Steril*. 2011;96(5):1266–70.
92. Franks S. The investigation and management of hirsutism. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012;38(3):182–6.
93. Şahin N, Toylu A, Gülekli B, Doğan E, Kovali M, Atabey N. The levels of hepatocyte growth factor in serum and follicular fluid and the expression of c-Met in granulosa cells in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2013;99(1):264–9.
94. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):17–33.

95. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulinresistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci World J.* 2006;6:116–21.
96. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):266–72.
97. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4797–802.
98. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 447-53
99. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, Metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4682-8.
100. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
101. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111(8):607-13.
102. Swenson TL. The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1991;7(3):139-53.
103. Chen YD, Sheu WH, Swislocki AL, Reaven GM. High density lipoprotein turnover in patients with hypertension. *Hypertension* 1991;17(3):386-93.
104. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intraabdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(6):1358-64.
105. Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurtom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2821-5.
106. Meirow D, Schenker JG. The link between infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996;2(1): 63-75.
107. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2001;943:296-315.

108. Lincoln SR, Lei ZM, Ackermann DM. The expression of human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 76: 1140-4.
109. Yamamoto S, Nanbu K, et al. Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. *Gynecol Oncol* 1997;65(2):273-80.
110. Bershtein LM, Gamaianova VB, Kvachevskaya Iu O, Tsyrlina EV, Kovalenko IG. The nature of hyperinsulinemia (insulin resistance) in endometrial carcinoma: of plasma levels of insulin and c-peptide. *Vopr Onkol* 2000;46(2):191-5.(45) 46.
111. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):6-12.
112. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 1995 Dec 27;274(24):1926-30.
113. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997;6(3):397-402.
114. Schneider J., Gabriel MD., Christine MD., Samia MD. The metabolic syndrome in women. *Cardiology in review*, November/December 2006; 14; 286-291.
115. Ford, E.S., Giles, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adult: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Medical Association*;2002; 287(3),356-359.
116. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a casecontrol study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-22.
117. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989;21:391-7.
118. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994;61:455-60.
119. Talbot E., Guzick D., Clerici A., Berga S., Kuster L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *American Heart Association*, April 1995.

120. Mosca L., Appel LJ., Benjamin EJ. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am. Coll Cardiol* 2004; 43: 900-21.
121. Yildizhan R., Ilhan GA., Yildizhan B., Kolusari A., Adali E., Bugdayci G. Serum retinol binding protein 4, leptin and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2011, 96: 246-50.
122. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006.
123. Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:661–5
124. Orio FJ, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective casecontrol study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696–701.
125. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:576–80.
126. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, et al. The plasminogen activator system in women polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:236-41.
127. Tarkun I, Canturk Z, Aslan BC, et al. The plasminogen activator system in young lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004;51:467-72.
128. Potter van Loon BJ, Kluft C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993;42:945-9.
129. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endoc Rev* 2003;24:302-12.
130. Koçer D, Baskol G, Bayram F. Biochemical Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2009;2(2):28-3.
131. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405–13.
132. Şahin Y. Polikistik Over Sendromu. *Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi*. 1.baskı. 2011. Sayfa:163-180.

133. Speroff L and Fritz MA. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. baskı. 2007, Sayfa:515.
134. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Pract. 2005;11(2):126–34.
135. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R., Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):48–53.
136. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, D’Aiuto M, Fucito A, Grimaldi M, Cavalcanti E, Esposito G, Brillante G, Lodato S, Pedicini T, D’Aiuto G, Ciliberto G, Giordano A. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. J Exp Clin Cancer Res. 2013;32(1):14–9.
137. Kawada T. Insulin-related biomarkers to predict the risk of metabolic syndrome. Int J Endocrinol Metab. 2013;11(4):e10418.
138. Yıldız BO, Gedik O. Assesment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2004;8(6):649–56.
139. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. Fertil Steril. 1999;72(6):990–5.
140. Pekala P, Kawakami M, Vine W, Lane MD, Cerami A. Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator. J Exp Med. 1983;157(4):1360–5.
141. Dietschy JM, Brown MS. Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterogenesis. J Lipid Res. 1974;15(5):508–16.
142. Işık AZ, Gülekli B, Zorlu, CG, Ergin T, Gökmen O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. Gynecol Obs Invest. 1997;43(3):183–5.
143. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393–403.
144. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. Reprod Biomed Online. 2006(5);12:569–78.

145. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obs Gynecol Surv.* 2004;59(2):141–54.
146. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;18(6):1–13.
147. Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):487–92.
148. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs.* 2004;13(10):1295–305.
149. Stanczyk FZ. All progestins are not created equal. *Steroids.* 2003;68(10-13):879–90.
150. Wiegratz I, Thaler CL. Hormonal contraception—what kind, when, and for whom? *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(28–29):495–506.
151. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29–38.
152. Grimes DA, Economy KE. Primary prevention of gynecologic cancers. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1Pt1):227–35.
153. ESHRE Capri Workshop Group. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Updat.* 2005;11(5):513–25.
154. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril.* 2002;77(5):919–27.
155. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(1):36–42.
156. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril.* 1999;71(3):445–51.
157. Kahraman K, Sükür YE, Atabekoğlu CS, Ateş C, Taşkın S, Cetinkaya SE, Tolunay HE, Ozmen B, Sönmezer M, Berker B. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obs.* 2014;290(2):321–8.
158. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No.73:Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obs Gynecol.* 2006;107(6):1453–72.

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

172. Bruni V, Dei M, Pontello V, Vangelisti P. The management of polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:307–21.73
173. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24(5):633–67.
174. Goodarzi MO, Korenman S. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(2):255–8.
175. Lam PM, Cheung LP, Haines C. Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(1):33–9.
176. Frank S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(3):639–51.
177. Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3(4):303–12.
178. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522–34.
179. Mitwally MF, Witchel SF, Casper R. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(3):163–7.
180. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3835–40.
181. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1626–32.
182. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, Parra A. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1360–5.
183. Froment P, Gizard F, Defever D, Staels B, Dupont J, Monget P. Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: from gametogenesis to parturition. *J Endocrinol.* 2006;189(2):199–209.
184. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78(3):569–76.

185. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*. 1999;72(1):41–6.
186. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obs Gynecol*. 2003;101(5 Pt 1):995–1007.
187. Azziz R, Black VY, Knochelhauer ES, Hines GA, Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):946–50.
188. Gal M, Orly J, Barr I, Algur N, Boldes R, Diamant YZ. Low dose ketoconazole attenuates serum androgen levels in patients with polycystic ovary syndrome and inhibits ovarian steroidogenesis in vitro. *Fertil Steril*. 1994;61(5):823–32.
189. Işık AZ, Gökmen O, Zeyneloğlu HB, Senoz S, Zorlu CG. Low dose ketoconazole is an effective and a relative safe alternative in the treatment of hirsutism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996;36(4):487–9.
190. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
191. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
192. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006;36:52-72.
193. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
194. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
195. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38:1239-45.
196. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol* 2001;145:181-6.
197. Boursolon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25 dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol* 1999;162:101-9.

198. Inzuchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Eng Med* 1998;338:867-72.
199. Ni Z, Smogorzewski M, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes. *Endocrinology* 1994;135:837-44.
200. Fliser D, Stefanski A, Franek E, Fode P, Gudarzi A, Ritz E. No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. *Eur J Clin invest* 1997;27:629-33.
201. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759-66.
202. Pal, L., Shu, J., Zeitlian, G. et al. (2008) Vitamin D insufficiency in reproductive years may be contributory to ovulatory infertility and PCOS. *Fertility and Sterility*, 90, S14.
203. Mahmoudi, T. (2009) Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*, 92, 1381–1383.
204. Kotsa, K., Yavropoulou, M.P., Anastasiou, O. et al. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* (2009) 92, 1053–1058.
205. Wehr, E., Pieber, T.R. & Obermayer-Pietsch, B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*(2011) 34, 757–763.
206. Yoshizawa, T., Handa, Y., Uematsu, Y. et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nature Genetics*(1997), 16, 391–396.
207. Teegarden, D. & Donkin, S.S. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*(2009), 22, 82–92.
208. Stumpf, W.E. & Denny, M.E. Vitamin D (calcitriol), light, and reproduction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*(1989), 161, 1375–1384.
209. Rashidi, B., Haghollahi, F., Shariat, M. et al. The Effects of Calcium-Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: a Pilot Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*(2009), 48, 142–147

210. Glintborg, D., Andersen, M., Hagen, C. et al. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clinical Endocrinology* (2005), 62, 683–691.
211. Zittermann, A., Schleithoff, S.S. & Koerfer, R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition* (2005), 94, 483–492
212. Merke, J., Hofmann, W., Goldschmidt, D. et al. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcified Tissue International* (1987), 41, 112–114.
213. Somjen, D., Weisman, Y., Kohen, F. et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1 α hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* (2005), 111, 1666–1671.
214. Merke, J., Milde, P., Lewicka, S. et al. Identification and regulation of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* (1989), 83, 1903–1915.
215. Wang, T.J., Pencina, M.J., Booth, S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* (2008), 117, 503–511.
216. Scragg, R., Jackson, R., Holdaway, I.M. et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a communitybased study. *International Journal of Epidemiology* (1990), 19, 559–563.
217. Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B.W. et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of Internal Medicine* (2008), 168, 1174–1180.
218. Pilz, S., Dobnig, H., Nijpels, G. et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2009), 71, 666–672.
219. Kilkkinen, A., Knekt, P., Aro, A. et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *American Journal of Epidemiology* (2009), 170, 1032–1039.
220. Ginde, A.A., Scragg, R., Schwartz, R.S. et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc* (2009), 57, 1595–1603.