

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)  
HASTALARINDA ORAL KONTRASEPTİF  
KULLANIMININ SEMPATİK SİNİR AKTİVİTESİNE  
OLAN ETKİSİ**

**DR. BUKET ÇETİNTAŞ**

**İZMİR-2018**

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)**  
**HASTALARINDA ORAL KONTRASEPTİF**  
**KULLANIMININ SEMPATİK SİNİR AKTİVİTESİNE**  
**OLAN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BUKET ÇETİNTAŞ**

Doç.Dr. Recep Emre OKYAY

**İZMİR-2018**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                                                                                                        | III |
| KISALTMALAR.....                                                                                                                   | VI  |
| ÖZET .....                                                                                                                         | 1   |
| ABSTRACT .....                                                                                                                     | 4   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                                                              | 7   |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                                                                                             | 9   |
| 2.1.TANIM VE TARİHÇE.....                                                                                                          | 9   |
| 2.2. EPİDEMİYOLOJİ .....                                                                                                           | 10  |
| 2.3. TANI KRİTERLERİ .....                                                                                                         | 10  |
| 2.3.1 Ulusal Sağlık Enstitüsü(NIH) Tanı Kriterleri-1990 .....                                                                      | 12  |
| 2.3.2.Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri-2003 .....                                                                              | 12  |
| 2.3.3. AES Tanı Kriterleri- 2006 .....                                                                                             | 12  |
| 2.3.4.AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009 .....                                                                                  | 13  |
| 2.4. ETYOPATOGENEZ.....                                                                                                            | 13  |
| 2.4.1.Genetik.....                                                                                                                 | 14  |
| 2.4.2.İntrinsik Over Patolojisine Bağlı olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı .....                                                | 15  |
| 2.4.3.Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı .....                                  | 16  |
| 2.4.4.Hipotalamohipofizer Aksta Primer Nöroendokrin Bozukluğa Bağlı olarak LH Sekresyon<br>Frekansında ve Amplitüdünde Artış ..... | 17  |
| 2.4.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi .....                                                                        | 18  |
| 2.5. KLİNİK BULGULAR .....                                                                                                         | 23  |
| 2.6. LABORATUAR BULGULAR.....                                                                                                      | 27  |
| 2.7.PKOS'TA AYIRICI TANI.....                                                                                                      | 31  |
| 2.8. PKOS' TA TEDAVİ YÖNETİMİ.....                                                                                                 | 32  |
| 2.8.1. Yaşam Tarzı Değişikliği ve Kilo Kaybı.....                                                                                  | 32  |
| 2.8.2 Kombine Oral Kontraseptifler .....                                                                                           | 33  |
| 2.8.3. Antiandrojenler.....                                                                                                        | 37  |
| 2.8.3.1.Spironolakton.....                                                                                                         | 37  |
| 2.8.3.2. Flutamid.....                                                                                                             | 37  |
| 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         |
| 2.8.5.5 Besin Takviyeleri ve Bitkisel Kaynaklı İlaçlar.....  | 41         |
| <b>2.9. PKOS VE UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ .....</b>         | <b>42</b>  |
| 2.9.1 İnsülin Direnci- Glukoz İntoleransı- Tip2 Diabet ..... | 42         |
| 2.9.2. Abdominal Obesite Ve Dislipidemi.....                 | 43         |
| 2.9.3 PKOS ve Metabolik Sendrom .....                        | 44         |
| 2.9.4. Kemik Metabolizması.....                              | 46         |
| 2.9.5. Kanser Riski.....                                     | 47         |
| 2.9.6. Kardiyovasküler Hastalık Riski .....                  | 48         |
| <b>2.10. PKOS- SEMPATİK AKTİVİTE İLİŞKİSİ.....</b>           | <b>50</b>  |
| 2.10.1.Ovaryan Sempatik Tonus.....                           | 54         |
| 2.10.2. Genel Sempatik Tonus .....                           | 55         |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>                            | <b>56</b>  |
| <b>3.1 HASTA SEÇİMİ .....</b>                                | <b>56</b>  |
| <b>3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ .....</b>                           | <b>59</b>  |
| <b>3.3 İSTATİSTİK .....</b>                                  | <b>61</b>  |
| <b>4.BULGULAR.....</b>                                       | <b>62</b>  |
| <b>5.TARTIŞMA.....</b>                                       | <b>68</b>  |
| <b>6.SONUÇ .....</b>                                         | <b>73</b>  |
| <b>7.KAYNAKLAR.....</b>                                      | <b>74</b>  |
| <b>8.EKLER .....</b>                                         | <b>102</b> |

## 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. Erbil Doğan, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Doç. Dr. Bahadır Saatli, Doç. Dr. Emre Okyay, Yrd. Doç. Dr. Erkan Çağlıyan ve Yrd. Doç. Sefa Kurt ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Öncelikle buradaki eğitim hayatım boyunca mesleki deneyim ve ilkeleri ile bana farklı bir bakış açısı kazandırdığı için, daha sonra tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Emre Okyay başta olmak üzere, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali Rıza Şişman, Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İbrahim Öztura, Nörofizyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof. Dr. Barış Baklan ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ile ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki öğrencilik hayatımdan bu yana, mesleğine duyduğu aşka ve hayata bakış açısına büyük hayranlık duyduğum, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü' nü benim için ayrıcalıklı kılan, meslek hayatım boyunca desteğini ve ışığını eksik etmeyen benden sayın Prof. Dr. Gürkan Uncu'ya , son olarak bugünlerime gelirken ve yarınlarım için emeklerini, sevgilerini ve desteklerini, ömürleri boyunca üzerimden esirgemeyen sevgili anneciğime ve babacığıma minnetim ve teşekkürüm sonsuzdur.

**DR. BUKET ÇETİNTAŞ**

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> PKOS tanı kriterleri.....                                                                             | 11 |
| <b>Tablo 2.</b> NIH 2012 Sempozyumu.....                                                                              | 11 |
| <b>Tablo 3.</b> PKOS belirti ve bulgular .....                                                                        | 23 |
| <b>Tablo 4.</b> PKOS’da Hormonal Değişiklikler .....                                                                  | 29 |
| <b>Tablo 5.</b> PKOS’da ayırıcı tanı .....                                                                            | 32 |
| <b>Tablo 6.</b> Kombine Oral Kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları .....                                     | 36 |
| <b>Tablo 7.</b> Metabolik sendrom için tanımlanan kriterler .....                                                     | 46 |
| <b>Tablo 8.</b> Bazal demografik ve klinik özellikler .....                                                           | 63 |
| <b>Tablo 9.</b> PKOS Fenotiplerine göre olguların dağılımı .....                                                      | 63 |
| <b>Tablo 10.</b> Bazal biyokimyasal ve hormonal parametreler .....                                                    | 64 |
| <b>Tablo 11.</b> Grup I ve II’ nin 0. ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması .....                                    | 65 |
| <b>Tablo 12.</b> Grup I ve II’ nin sempatik deri yanıtı ve R-R analiz başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.....   | 66 |
| <b>Tablo 13.</b> Grup I ve II’ nin sempatik deri yanıtı ve R-R analiz 0. ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması ..... | 67 |
| <b>Tablo 14.</b> SHBG, VKİ, DHEAS ile R-R Standup korelasyon analizi.....                                             | 67 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. PKOS'taki genetik ve çevresel faktörler .....                                         | 14 |
| Şekil 2 .Seks Steroid Sentezi.....                                                             | 17 |
| Şekil 3. Hipotalamik- Hipofizer- Ovaryan Aks .....                                             | 18 |
| Şekil 4. İnsülin Reseptörü .....                                                               | 20 |
| Şekil 5. Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in polikistik over sendromundaki olası rolleri..... | 21 |
| Şekil 6. Polikistik over görüntüsü .....                                                       | 24 |
| Şekil 7. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.....                                             | 25 |
| Şekil 8. Santral tip Obezite .....                                                             | 27 |
| Şekil 9. Drospirenon ve spironolaktonun molekül yapısı .....                                   | 35 |
| Şekil 10. PKOS' ta kontrasepsiyon seçimi akış şeması.....                                      | 37 |
| Şekil 11 .PKOS ve Metabolik Sendrom arasındaki etkileşim mekanizmaları.....                    | 45 |
| Şekil 12. PKOS 'ta kardiyovasküler hastalık patogenezi .....                                   | 49 |
| Şekil 13. Sempatik sinir aktivite ölçüm metodları .....                                        | 52 |
| Şekil 14. Araştırma Akış Şeması .....                                                          | 58 |

## KISALTMALAR

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| <b>A:</b>       | Androjen                                               |
| <b>ACTH:</b>    | Adrenokortikotropik hormon                             |
| <b>APO:</b>     | Apoprotein                                             |
| <b>AES:</b>     | Androjen Excess Society                                |
| <b>AMH:</b>     | Anti müllerian hormon                                  |
| <b>ASRM:</b>    | American Society for Reproductive Medicine             |
| <b>ATP III:</b> | Adult treatment panel III                              |
| <b>BKO:</b>     | Bel kalça oranı                                        |
| <b>CPA:</b>     | Siproteron asetat                                      |
| <b>CPAP:</b>    | Continuous positive airway pressure                    |
| <b>CRP:</b>     | C-reaktif protein                                      |
| <b>CYP450:</b>  | Sitokrom p45                                           |
| <b>DHEA:</b>    | Dehidroepiandrosteron                                  |
| <b>DHEAS:</b>   | Dehidroepiandrosteron sülfat                           |
| <b>DHT:</b>     | Dihidrotestosteron                                     |
| <b>DM:</b>      | Diabetes mellitus                                      |
| <b>DNA:</b>     | Deoksiribonükleik asit                                 |
| <b>DPP:</b>     | Diyabet önleme programı                                |
| <b>DRSP:</b>    | Drospirenon                                            |
| <b>EE:</b>      | Etinil Estradiol                                       |
| <b>ESHRE:</b>   | European Society for Human Reproduction and Embriology |
| <b>E2:</b>      | Estradiol                                              |
| <b>FAI:</b>     | Free androgen index                                    |
| <b>FDA:</b>     | Food and drug administration                           |
| <b>FGS:</b>     | Ferriman Gallwey skoru                                 |
| <b>FSH:</b>     | Folikül stimülan hormon                                |
| <b>GLUT:</b>    | Glukoz transporter protein                             |
| <b>GnRH:</b>    | Gonadotropin salgılatıcı hormon                        |
| <b>HA:</b>      | Hiperandrojenizm                                       |
| <b>HDL:</b>     | Yüksek dansiteli lipoprotein                           |
| <b>HMGCOA:</b>  | Hidroksi 3 metil glutaril coenzim A                    |
| <b>HOMA:</b>    | Homeostasis model assesment                            |



**HSD:** Hidroksisteroid dehidrogenaz  
**HRV:** Heart reate variability  
**HRR:**Heaart rate recovery  
**IDF:** Internasyonel Diabet Federasyonu  
**IGF:** Insulin like growth factor  
**IGFBP:** Insulin like growth factor binding protein  
**IGT:** Bozulmuş glukoz toleransı  
**IL:** İnterlökin  
**IR:** İnsulin direnci  
**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein  
**LH:** Luteinize edici hormone  
**KOK:** Kombine Oral Kontraseptif  
**KVS:** Kardiovasküler sistem  
**MSNA:** Muskuler sempatik nöroaktivite  
**NIH:** National İnstitutes of Health  
**NICHHD:** National Intstitutes of Child and Human Development  
**NCEP:** National Cholesterol Education Program  
**OAB:** Ortalama arter basıncı  
**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi  
**OSA:** Obstructive sleep apnea  
**PCOS:** Polycystic ovary syndrome  
**PCOM:** Policystic ovarian morphology  
**PKO:** Polikistik over  
**PKOS:** Polikistik over sendromu  
**PPAR $\gamma$ :** Peroksizom proliferatör aktive reseptör  $\gamma$   
**PRL:** Prolaktin  
**PTEN:** Fosfataz ve homolog tensin  
**QUİCKİ:** Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi  
**SAİ:** Serbest androjen indeksi  
**SHBG:** Seks hormon bağlayıcı globülin  
**SSR:** Sympathetic skin response  
**ST:** Serbest testosteron  
**TGF $\beta$ :** Transforming growth factor  $\beta$

**TG:** Trigliserid

**TNF-  $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$

**T:** Testosteron

**TT:** Total Testosteron

**TVUSG:** Transvajinal ultrason

**TZD:** Thiazolidinedion

**USG:** Ultrasonografi

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**VLDL:** çok düşük dansiteli lipoprotein

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**5 $\alpha$ R:** 5 $\alpha$  Redüktaz

**17OHP:** 17 hidroksi progesteron

## ÖZET

# POLİKİSTİK OVER SENDROMU HASTALARINDA ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ SEMPATİK SİNİR AKTİVİTESİNE OLAN ETKİSİ

**AMAÇ:** Polikistik over sendromu karmaşık bir endokrin bozukluktur. Hiperandrojenizm ile ovulatuvar disfonksiyona ek olarak, obezite, lipid anormallikleri, insülin direnci ve hipertansiyon gibi artmış kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Bir başka kardiyovasküler risk faktörü olarak nitelendirilebilecek yüksek sempatik sinir aktivitesinin, dolaşımdaki yüksek testosteron düzeyleri ile ilişkisi gösterilmiş olsa da polikistik over sendromu patofizyolojisindeki yeri net belirlenememiştir. Kombine oral kontraseptifler, fertilité beklentisi olmayan polikistik over sendromu olguları için ilk seçenek tedavidir. Çalışmamızın amacı, polikistik over sendromlu kadınlarda sempatik sistem aktivitesini kontrol grubu ile karşılaştırmak ve kontrasepsiyon amaçlı oral kontraseptif kullanımının bu aktiviteye herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemektir.

**ARAÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız prospektif, olgu-kontrol çalışması olarak, Ekim 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda kontrasepsiyon isteği nedeniyle kombine oral kontraseptif başlanan ve Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı almış (n=41) kadınlar arasında yapıldı. Olgular aynı sayıda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sağlıklı, öncesinde infertilite öyküsü olmayan, menstrüel siklusu düzenli kadınlar kontrol grubu olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen kadınların tümünde tansiyon, vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, Ferriman – Gallway skorunu içeren fizik muayene ve jinekolojik muayene gerçekleştirildi ve kontraseptif kullanım sonrası tekrarlandı. Kontrasepsiyon amaçlı olarak çalışmanın homojenizasyonu açısından tek bir oral kontraseptif, monofazik, 30 microgram etinil Estradiol / 2 mg dienogest (Dienille®; Exeltis, İstanbul) 21 film kaplı tablet verildi. Tüm katılımcıların başlangıç ve oral kontraseptif kullanımının birinci ayında, erken foliküler fazda (D1-D5 günler arası) olmak üzere, serum bazal folikül stimüle edici hormon, luteinize edici hormon, estradiol, total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, seks hormon bağlayıcı globulin, prolaktin ve tiroid stimüle edici hormon düzeyleri ile serbest androjen indeksi total

testosteron ve seks hormon bağlayıcı globulin üzerinden hesaplandı. İnsülin rezistansı ve glukoz toleransı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre bazal 75 gram oral glukoz tarama testi (OGTT) yapılarak değerlendirildi. Ayrıca tüm olgulardan sempatik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla başlangıç ve oral kontraseptif kullanımının ilk ayında tekrarlanmak üzere elektromiyografi laboratuvarında sempatik deri yanıtı ve kalp hızı değişkenliği ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences(SPSS, versiyon 16) programı kullanılmıştır.  $p<0,005$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alındı.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen toplam 82 olgunun ortalama yaşları  $28.34 \pm 5.63$  olup, PKOS grubunda ortalama yaş değerinin kontrole kıyasla daha düşük olduğu görüldü. (sırasıyla  $26.44 \pm 4.57$  ile  $30.24 \pm 5.99$ ,  $p=0,002$ ). PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama arteriyel basınç (sırasıyla  $87.65 \pm 7.89$  mmHg ile  $82.69 \pm 6.65$  mmHg,  $p=0,003$ ) ve Ferriman Galwey skorları (sırasıyla  $9.12 \pm 2.77$  ile  $5.24 \pm 1.49$ ,  $p<0,001$ ) sağ ve sol over volümleri (sırasıyla  $p=0,001$  ile  $p<0,001$ ) ve antral folikül sayıları (sağ over için sırasıyla  $12.12 \pm 2.81$  ile  $7.73 \pm 1.94$ ,  $p <0,001$ ; sol over için sırasıyla  $12.80 \pm 3.60$  ile  $7.75 \pm 1.86$ ,  $p <0,001$ .) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Benzer şekilde hirsutizm ( $FGS>8$ )( $p<0,001$ ) ve akne oranı ( $p=0,027$ ) PKOS grubunda belirgin yüksekti. Biyokimyasal ve hormonal parametrelere bakıldığında başlangıç ve 1. ay bazal serum LH ( $p=0,044$ ), LH/FSH oranı ( $p=0,026$ ), DHEAS ( $p=0,023$ ) ve total testosteron değerleri ( $p=0,040$ ) PKOS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Başlangıç ve kontrasepsiyonun 1. Ay klinik ve bazal hormon değerlendirmesinde PKOS grubunda FGS skoru ( $p=0,011$ ), over volümleri (*her iki over için*  $p<0,001$ ), antral folikül sayıları (*her iki over için*  $p<0,001$ ), LH ( $p=0,011$ ), LH/FSH oranları ( $p=0,003$ ) ile androjen hormon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenirken (DHEAS için  $p=0,001$ ; total testosteron için  $p=0,011$ ); VKİ ( $p=0,008$ ) ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinde artış izlendi ( $p=0,007$ ).

PKOS ve kontrol grubunun başvuru ve kontraseptifin ilk ayında sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz parametreleri (valsalva testi, standup testi) değerlendirildi. SSR amplitüd ve R-R analiz valsalva testi ortalama değerleri PKOS grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak tespit edildi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde SSR latens ve R-R analiz stand-up testinde de PKOS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz

parametrelerindeki değişim değerlendirildiğinde, PKOS olgularında, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına karşın, SSR amplitüd 1. ay ortalama değerlerinde başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında azalma olduğu izlendi. Kontrol grubunda ise SSR amplitüd ve R-R analiz valsalva testi ortalama değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemesine karşın, SSR latens değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu görüldü (sırasıyla  $1.58\pm0.36$  sn ve  $1.34\pm1.41$  sn,  $p<0.001$ ). Benzer şekilde R-R analiz standup testi 0.ve 1.ay ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. (sırasıyla  $1.09\pm0.19$  sn ve  $1.01\pm0.13$  sn,  $p=0.027$ )

**SONUÇ:** PKOS grubunda saptanan yüksek SSR amplitüd ve düşük SSR latens bulguları, istatistiksel olarak anlam içermese de, artmış sempatovagal aktiviteyi destekler niteliktedir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Polikistik over sendromu , oral kontraseptif ,sempatik aktivite , kalp hızı değişkenliği

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVE PILL USE ON SYMPHATETIC NERVE ACTIVITY IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

**Objective:** Polycystic ovarian syndrome is a complex endocrine disorder. In addition to hyperandrogenism and ovarian dysfunction, obesity is associated with increased cardiovascular risk factors such as lipid abnormalities. High sympathetic nerve activity, is thought to be another cardiovascular risk factor, has been shown to correlate with circulating high testosterone levels. However its role on the pathophysiology of the polycystic ovarian syndrome has not been clearly established. Oral contraceptive pills are considered as first line therapy for women with polycystic ovarian syndrome who do not desire fertility. The aim of our study is to compare the sympathetic nerve activity between polycystic ovarian syndrome and control group and to evaluate whether oral contraceptive pill therapy has any effect on sympathetic nerve activity at the end of 1 month follow-up period of oral contraceptive pill users with or without polycystic ovary syndrome .

**Materials and Methods:** Our study has designed as a prospective, case – control study including patients diagnosed with polycystic ovarian syndrome according to the Rotterdam criteria (n=41), in Department of Obstetrics and Gynecology at Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey, between October 2017 and March 2018. The cases are compared with the same number of healthy controls. Healthy women, who have regular menstrual cycles and no fertility problems in history was defined as control group. Body mass index, waist-hip ratio, Ferriman–Gallwey score, systolic – diastolic blood pressure measurements (mm/Hg) were calculated before starting oral contraceptive pill therapy and at the end of one month follow up. For oral contraceptive pill treatment, we prescribed a monophasic oral contraceptive pill, containing 30 mcg ethinyl estradiol plus 2 mg dienogest (Dienille, Exeltis, Sariyer, Istanbul), 21 film-coated tablets for one month. Follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, sex hormone binding globuline, prolactin, thyroid stimulating hormone were measured and free androgen index was calculated by using the total testosterone and sex hormone binding globuline levels ; Insulin resistance and glucose tolerance were assessed by baseline 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) according to World Health Organization criteria, before starting oral contraceptive pill therapy and at the end of one month

treatment follow up, in early follicular phase (days between D1-D5 of the menstrual cycle). In addition, sympathetic skin response and heart rate variability measurements were performed in the neurology / neuropsychology / electromyography laboratory to assess sympathetic activity for all participants before starting oral contraceptive pill therapy and follow up evaluations were made one month later in all participants. The study protocol was approved by our Institutional Review Board and Turkish Health Ministry Drug and Medical Device Foundation.

**RESULTS:** The mean value of age of all participants (n=82) included the study was  $28.34 \pm 5.63$  years and the mean value of age in PCOS group was significantly lower than control group ( $26.44 \pm 4.57$  vs  $30.24 \pm 5.99$ ,  $p=0.002$ ). The mean value of arterial pressure ( $87.65 \pm 7.89$  mmHg vs  $82.69 \pm 6.65$  mmHg,  $p=0.003$ ), Ferriman- Gallwey score ( $9.12 \pm 2.77$  vs  $5.24 \pm 1.49$ ,  $p<0.001$ ), ovarian volume ( $p=0.001$  vs  $p<0.001$ ), number of follicles (the mean value of right ovaries  $12.12 \pm 2.81$  vs  $7.73 \pm 1.94$ ,  $p<0.001$ ); the mean value of left ovaries  $12.80 \pm 3.60$  vs  $7.75 \pm 1.86$ ,  $p<0.001$ ) were significantly higher in PCOS group as compared to healthy controls. Similarly, the prevalence of hirsutism ( $FGS>8$ ) ( $p<0.001$ ) and acne were significantly higher in PCOS group ( $p=0.027$ ). In the baseline condition the LH/FSH ratio ( $p=0.026$ ), LH ( $p=0.044$ ), DHEAS ( $p=0.023$ ) and total testosterone levels ( $p=0.040$ ) were significantly higher in women with PCOS as compared to healthy controls. After one month of treatment, reductions in Ferriman- Gallwey score ( $p=0.011$ ), ovarian volumes (*of both ovaries*  $p<0.001$ ), number of follicles (*of both ovaries*  $p<0.001$ ), the LH/FSH ratio ( $p=0.003$ ), LH ( $p=0.011$ ) and androgen hormone levels were statistically significant (of DHEAS  $p=0.001$ ; of total testosterone  $p=0.011$ ); while their SHBG levels were significantly increased ( $p=0.007$ ) as compared to baseline measurements.

Sympathetic skin response (SSR latency, SSR amplitude) and R-R analysis parameters (Valsalva test, Standup test) were evaluated before starting oral contraceptive pill therapy and at the end of one month treatment follow up in PCOS and control group. The mean values of SSR amplitude and R-R analysis- valsalva test were higher in PCOS group as compared to the control group. However, these differences were not statistically significant. Similarly, no statistically significant difference in SSR latency and R-R analysis-standup test were demonstrated between PCOS and control groups. When evaluating the changes before and after treatment, the mean value of SSR amplitude was lower as compared to baseline conditions in one month treatment follow up in PCOS patients, even the decrease was not statistically significant. In control group, there was no significant difference in the mean

values of SSR amplitude and R-R Valsalva test; while SSR latency and R-R standup test were found to be significantly lower when comparing the baseline to one month follow up.

**CONCLUSION:** Although there is no statistically significant difference, our observations demonstrated increased SSR amplitude and decreased SSR latency in PCOS group as compared to healthy controls. In conclusion our study supports the increased sympathovagal activity in patients with polycystic ovarian syndrome.

**KEYWORDS:** Polycystic ovary syndrome, oral contraceptive pill, sympathetic activity , heart rate variability





## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %6-8'inde görülen, kronik anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve overlerde polikistik görünüm ile karakterize kompleks kronik bir endokrin bozukluktur [1]. Ek olarak anovulasyona bağlı infertilitenin en sık sebebidir [2]. Bununla birlikte polikistik over sendromunda birçok sistem etkilenmekte ve menstrüel disfonksiyon, infertilite, hirsutizm, akne, obezite ve metabolik sendrom ilişkili olabilmektedir [3]. Hiperinsülinemi, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi PKOS'ta metabolik anormalliklerin gelişmesinde rol oynamaktadır.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci (IR) PKOS'ta sık rastlanan bulgular olup, insülin direncinin infertilite için temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturduğu düşünülmektedir [4], [5]. İnsülin direk olarak overde ve indirek olarak hipofiz bezindeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle etmektedir [6] . PKOS patogenezinde önemli yeri olduğu düşünülen insülin direncinin over dışı dokulardaki etkileri bu hastaların uzun dönem yaşam risklerine önemli katkılarda bulunmaktadır. PKOS'da uzun dönemde beklenen riskler; bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, infertilite, karşılanmamış östrojene bağlı gelişen endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olarak sıralanabilir[7]. PKOS'ta metabolik hastalık komponentleri olarak bilinen obezite ,dislipidemi,insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli risk faktörleridir Adrenerjik aşırı aktivitenin PKOS'ta görülen bu metabolik komponentlerin oluşumuna ön ayak olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle adrenerjik aşırı aktivite, kardiyovasküler bozuklukların gelişiminde önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir. [8–10]. Bu geleneksel belirteçlerinin yanı sıra , subklinik ateroskleroz[11] ve artmış inflamatuvar yanıt[12] gibi yeni, geleneksel olmayan belirteçler ile de PKOS'ta kardiyovasküler hastalık riski öngörülebilmektedir. Literatüre göre otonom sinir sistemi, ovaryan fizyolojinin düzenlenmesinde de önemli rol oynar[13]. PKOS'ta artmış sempatik aktiviteyi gösteren çalışmalar bu görüşü desteklemektedir [14,15].

PKOS 'ta insülin direnci, santral obezite , obstruktif uyku apnesi (OSA) yüksek prevalansta görülmektedir. Sempatik aktivite- metabolik bozukluk ilişkisi göz önünde

bulundurulduğunda, sempatik aktivitenin PKOS'ta arttığını ve hatta patogeneizde rol alabileceğini söylemek mümkündür. Dislipidemi [16], hipertansiyon [17], prematür kardiyovasküler hastalıkların subklinik markerlarının artması [18, 19], veriler henüz net olmasa da PKOS'ta artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite olarak değerlendirilebilir. Obezite, hiperinsülinemi ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi PKOS'un sık görülen ortak özellikleri, artmış kronik sempatik aktiviteyle ilişkilidir. Bu durum sempatik eksitasyonun PKOS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.[20]

Kilo kaybı [21] ve düşük frekanslı akupunktur uygulaması ve egzersizin [22, 23] PKOS hastalarında MSNA ve noradrenalin deşarjını azalttığı ; obstrüktif uyku apnesinin CPAP (continuous positive airway pressure) ile tedavisinin de benzer şekilde plazma noradrenalin düzeyleri ve diyastolik kan basıncını azaltarak kardiyak sempatovagal dengeyi iyileştirdiği görülmüştür[24].

Kombine oral kontraseptifler (KOK), gebelik düşünmeyen PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin düzeltilmesi ve adetlerin düzenlenmesi için tedavinin temelini oluştururlar[25]. KOK'lar dismenore, menoraji, anemi, osteoporoz ve ektopik gebelik riskini azaltırlar. Ayrıca uzun dönemde over ve endometrium kanserlerine karşı koruyucu oldukları bilinmektedir [26, 27]. Buna karşın PKOS'ta ilk seçenek olan kombine oral kontraseptiflerin otonom sinir sistem regülasyonuna olan etkisini araştıran bir çalışma yoktur.

Çalışmanın amacı, polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda sempatik sistem aktivitesini kontrol grubu ile karşılaştırmak ve oral kontraseptiflerin bu sisteme olan etkisini belirlemektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tanım ve Tarihçe

PKOS reproduktif dönemdeki kadınlarda sık olarak görülen, önemli metabolik ve klinik sonuçları olan endokrin bozukluktur. Polikistik over sendromu (PKOS), kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile seyreden, üreme çağındaki kadınların % 6-8'ini etkilemektedir [28]. Achard ve Thiers isimli iki araştırmacı 1921 yılında ilk kez hiperandrojenizm ve insülin ilişkisine dikkat çekmiştir. PKOS, 1935 yılında Dr. Irving Stein ve Dr. Michael Leventhal tarafından, 20-33 yaşlar arasında yer alan, obezite, hirsutizm, amenore ve bilateral polikistik overleri olan 7 hastada tanımlanmıştır [29-30]. Tanımlanan bu 7 hastada overian wedge rezeksiyon uygulanmış ve menstrüel düzenin normale döndüğü tespit edilmiştir. Alınan over dokusunun patolojik incelemesinde over korteksinin kalınlaşmış olduğunu ve boyutlarının 2-4 kat artmış olduğunu saptamışlardır [30]. 1958 yılında ise Mc Arthur, İngersoll ve Worcester PKOS'lu hastalarda idrarda artmış lüteinizan hormon (LH) seviyelerini göstermişlerdir [32]. PKOS üzerine çalışmalar devam ederken 1976 yılında Kahn ve arkadaşları [33], 1980 yılında Burghen [34] ve arkadaşları tarafından bu hastalarda insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Swanson ve arkadaşları[35] ise 1981 yılında polikistik overlerin ultrasonografik bulgularını göstermiş ve 1985 yılında ise Adam ve arkadaşları [36] ultrasonografik tanı kriterlerini tanımlamışlardır.

PKOS; insülin direnci, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve tip 2 diabetes mellitus ile de ilişkili bulunan bir sendromdur [37]. Aradan geçen yıllar boyunca PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen günümüzde halen sendromun etiyopatogenezi ve tanı kriterleri ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Şu anda PKOS; heterojen etiyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) seyreden, cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı, androjen üreten tümörler ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir hastalıktır [38].

## 2.2. Epidemiyoloji :

Sendromun prevalansı kullanılan tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişiklik göstermektedir. Erişkin kadınlarda %6-8 olarak bildirilmiştir[29, 30]. PKOS'un tahmini sıklığı

çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmemesine göre değişebilir. Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi sendromun tanısını desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuar kadınlarda da polikistik overlerin bulunabileceği gösterilmiştir [39]. Sonuç olarak, tanı için polikistik overin tespiti klinik olarak uygun görülmektedir. Bununla birlikte, polikistik overlerin morfogenezi hastalığın olmazsa olmaz şartı değildir.

PKOS'un ailesel olabileceği bildirilmiştir [40,41]. Hiperandrojenizm, anovulasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan birkaç araştırmada PKOS'un birinci derece akrabalar arasındaki sıklığı araştırılmış ve sonunda etkilenmiş kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin normal kontrol kadınlarınkinden yüksek olduğu bildirilmiştir. Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökenine kanıt oluşturur. Gen bağlantı analizleri kromozom 19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgeye işaret etmektedir. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu öngörülmektedir.

Sonuç olarak yapılan diğer benzer çalışmalar da değerlendirildiğinde bu bulgular göstermektedir ki PKOS'lu kadınların birinci derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir.

## 2.3. Tanı Kriterleri :

PKOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış ve tanı için günümüze kadar; National Institute of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androjen Excess Society (AES) 2006, Androjen Excess Society (AES), PCOS society 2009 ve NIH 2012 sempozyumu olmak üzere farklı tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1 . PKOS tanı kriterleri

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

Tablo 2. NIH 2012 Sempozyumu [42]

|                             |                           | Potansiyel PKOS Fenotipleri |   |   |   |   |   |                           |   |   |             |
|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---|---|---|---|---|---------------------------|---|---|-------------|
|                             |                           | A                           | B | C | D | E | F | G                         | H | I | J           |
| Panel Terminolojisi         | Tanı Kriterleri           | NIH                         |   |   |   |   |   | AE – PKOS/<br>Rotterdam 1 |   |   | Rotterdam 2 |
| Androjen Fazlalığı          | Hiperandrojenemi          | +                           | – | + | + | – | + | +                         | – | + | –           |
|                             | Hiperandrojenizm          | +                           | + | – | + | + | – | +                         | + | – | –           |
| Ovulatuvar Disfonksiyon     | Oligo-anovulasyon         | +                           | + | + | + | + | + | –                         | – | – | +           |
| Polikistik Over Morfolojisi | Polikistik Overler        | +                           | + | + | – | – | – | +                         | + | + | +           |
|                             | NIH 1990 Kriterleri       | x                           | x | x | x | x | x |                           |   |   |             |
|                             | Rotterdam 2003 Kriterleri | x                           | x | x | x | x | x | x                         | x | x | x           |
|                             | AE - PKOS 2006 Kriterleri | x                           | x | x | x | x | x | x                         | x | x |             |

### 2.3.1 Ulusal Sağlık Enstitüsü(NIH) Tanı Kriterleri-1990:

Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore,hirsutizm,anovulasyon ve büyük polikistik overlerde karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır[43]. 1990 yılında ise NIH tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler;

- 1.Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2.Kronik anovulasyon<sup>[1][5]</sup>
- 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 tespit edilmesi tanı kriterleri arasında bulunmamaktadır [44].

### 2.3.2.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 PKOS tanısı koyulması kararına varılmıştır.

- 1.Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon<sup>[1][5]</sup>
- 2.Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları
- 3.Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı her overde 2-9 mm çaplı  $\geq 12$  folikül olması,  $\geq 10$ ml over hacmi olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir. Oligo-anovulasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar [45].

### 2.3.3. 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 ovulatuar bozukluğu ile beraber ultrasonografik olarak polikistik overleri olan hasta fenotipi<sup>[1][5]</sup>
- 2-Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olan ve ultrasonografik olarak polikistik overe sahip hasta fentoipidir.

Polikistik over sendromu tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES tanı kriterleri yayınlanmıştır [46]. AES, PKOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmıştır. Sonuç olarak etiyolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PKOS tanısı için aşağıdaki kriterlerin olması gereklidir.

1.Hiperandrojenizm (Biyokimyasal hiperandrojenemi ve/veya hirsutismus gibi hiperandrojeneminin klinik yansımaları)<sup>[L]<sub>SEP</sub></sup>

2.Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik olarak polikistik overler)

3.Prolaktinoma,klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer tanıların ekarte edilmesidir [39].

### **2.3.4.AES+PCOS Society Tanı Kriterleri-2009**

En yeni geniş katılımlı konsensus 2009 yılında Androgen Excess Society PCOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Bu rapora göre PKOS bir hiperandrojenizm ile seyreden bir endokrin bozukluk olarak kabul edilmiştir. Biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm sendromun olmazsa olmazı olarak kabul edilmiştir. 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[39].

## **2.4. Etyopatogenez**

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, kompleks bir hastalıktır [40, 47] (Şekil 1).

İnsülin salınım ve etki bozuklukları, steroid sentezindeki ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler ile genetik faktörler fizyopatolojide rol oynamaktadır. PKOS'un oluşmasında rol oynayan genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen çalışmalar sendromun gelişimde tek bir genden ziyade multigenik özellik taşıdığı yönündedir [30, 48, 49].

PKOS ile ilişkili olduğu düşünölen genlerden biri 19p 13.2 kromozomunda lokalize, insölin reseptör genine yakın fibrillin 3 genidir. PKOS’da görölen erken foliköl gelişimi ve teka hücre oluşumunda rolü olduğu düşünölmektedir [50]. Diğer potansiyel genler 17βhidroksi steroid dehidrogenaz tip 6, steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG), androjen reseptör ve aromataz genleridir [51].

Polikistik over sendromunun etiyopatogenezini açıklamak için öne sürölen 5 farklı teori bulunmaktadır [52].

1. Genetik
2. İntresik over patolojisine bağılı olarak ovarian androjen üretim artışı
3. Adrenal glandöler kortizol biyosentez bozukluğına bağılı olarak androjen üretim artışı
4. Hipotalamohipofizer aksta primer nöroendokrin bozukluğına bağılı olarak LH sekresyon frekansında ve amplitödünde artış
5. İnsölin direnci sonucu gelişen hiperinsölinemi

**Şekil 1.** PKOS’taki genetik ve çevresel faktörler [47]



#### 2.4.1.Genetik

Polikistik over sendromu ve ilişkili fenotiplerin aynı aile bireylerinde artmış sıklıkta görölmesi sendromda genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur[40]. Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. Polikistik over sendromlu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menströel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanısıra, 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 [53]. 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[54]. Yapılan bir ikiz çalışmasında PKOS'lu kadınların ikiz kardeşlerinde de açlık insülin ve dolaşan androjen seviyeleri arasında bir ilişki saptanmıştır [55]. Dolaşımdaki androjen seviyeleri tek bir genin farklı ifadelenmesini ya da iki veya daha fazla genin etkileşmesini yansıtabilir. İnsülin geninin INS-VNTR lokusunun alel değişiklikleri ve PKOS arasında bir ilişki saptanmış olup, bu durum insülin üretiminde kalıtsal bir değişikliğin olabileceğini akla getirmektedir [56]. Polikistik over sendromu gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir [57].

#### **2.4.2.İntrinsik Over Patolojisine Bağlı olarak Ovarian Androjen Üretim Artışı**

Polikistik over sendromlu hastaların overleri, benzer yaş grubunda normoovulatuvar 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 PKOS'da temel patolojinin artmış intraovaryen androjen düzeyi olduğunu iddia etmişlerdir. Yakın zamandaki çalışmalar PKOS bağlantılı hiperandrojenizmin, overyan teka hücre steroidogenez intrinsik anormalliğinden kaynaklandığı hipotezini desteklemiştir. PKOS'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 [52]. 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 ovaryen folikülogenez ve steroidogenez düzenler [58].

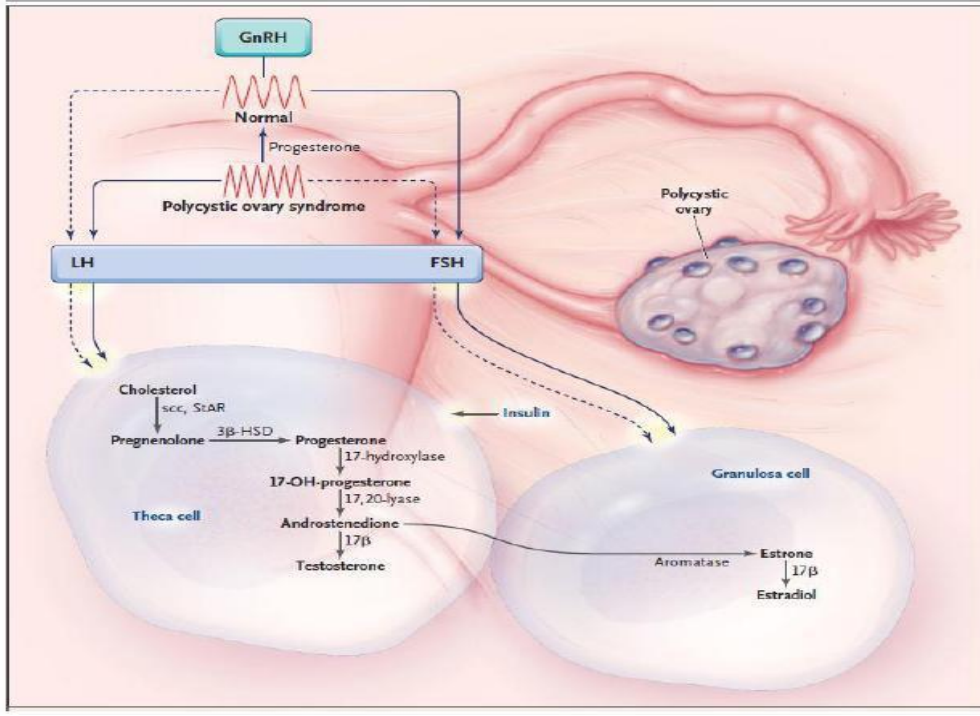
### 2.4.3. Adrenal Glandüler Kortizol Biyosentez Bozukluğuna Bağlı Olarak Androjen Üretim Artışı

Adrenal androjen üretimde artış PKOS'lu kadınların %25 inde bulunur [59]. Bu durum olasıkla ovaryan hormonal salgıya sekonder veya genetik bir yatkınlığa bağlıdır [60]. Kortizol ve seks steroid sentez basamakları Şekil 2'de gösterilmiştir. Kortizol metabolizmasındaki temel yollar, kortizolün karaciğerde 5-alfa-redüktaz ve 5-beta-redüktaz enzimleri tarafından inaktivasyon yolağı ve yağ dokusunda ve karaciğerde 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi tarafından kortizon ile geri dönüşümlü interkoversiyon yolağıdır. Polikistik over sendromlu hastaların idrarlarında kortizol metabolitlerinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla beraber tüm androjenik hormonların ve bunların androjenik prekürsörlerinin de serum seviyelerinde yükselme görölmektedir. Bunlar arasında 17-alfa hidroksisteroidler (dihidrotosteron, testosteron, delta 5  $\alpha$ -diol) ve bunların daha az androjenik etkili olan prekürsörleri (DHEA, DHEAS, delta  $\alpha$ -dione) bulunmaktadır. Bu teoriye göre androjenlerin periferik metabolizmasını sağlayan 5  $\alpha$ -redüktaz enzim aktivitesi dolayısı ile kortizol inaktivasyonu artmaktadır [61] veya bozulmuş 11  $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesi sonucu kortizol rejenerasyonunda azalma olmaktadır [62]. 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 PKOS ile sonuçlanmaktadır [63]. Bununla beraber PKOS'da 5  $\alpha$ -redüktaz veya 11  $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesindeki etkilenme hala kesin değildir. PKOS'lu kadınların %50 'si aşırı kilolu olup, obezite kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabilmektedir. Sonuçta PKOS 'da değişmiş kortizol metabolizmasını bu enzim aktiviteleri ile açıklamak için daha fazla veriye gereksinim vardır.



saptanmış olup, PKOS'da primer lezyonun overde olduğu ve pituiter aşırı LH salınımının nedeninin bozulmuş ovaryan geri bildirim sinyal iletimi olduğu öne sürülmüştür [67].

**Şekil 3.** Hipotalamik- Hipofizer- Ovaryan Aks [68]

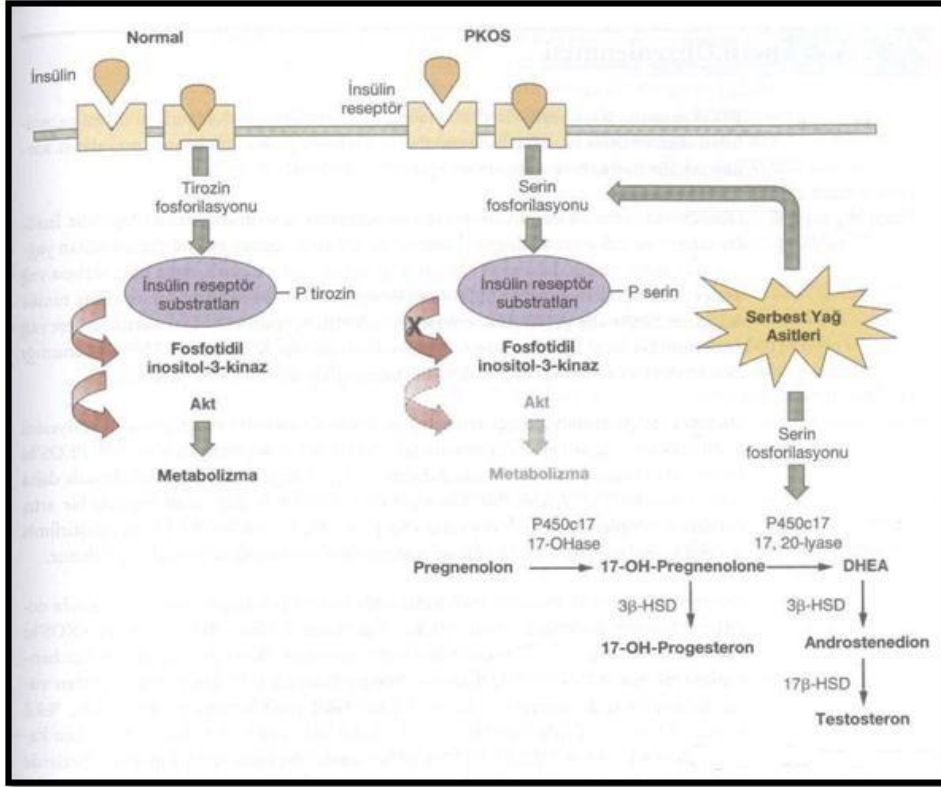


#### 2.4.5. İnsülin Direnci Sonucu Gelişen Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insülinin herhangi bir konsantrasyonuna karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır ve glukoz metabolizması parametreleri ile yakından ilişkilidir [63]. 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 [69]. Öglisemik insülin klemp testi ile yapılan çalışmalarda, sağlıklı populasyonda insülin direnci %25 olarak bildirilmiştir [69]. 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

linik durumlara neden olur [70]. İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir [71]. İlk kez 1980 yılında obez PKOS hastalarında hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korelasyonunun saptanması sonrası birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır [6]. Epidemiyolojik çalışmalar PKOS hastalarında %70 'e varan oranda insülin direnci olduğunu saptamıştır [72]. Obez olmayan PKOS'lu kadınların %30'u, obez olan PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir ve obez PKOS'lu kadınlarda obez olmayan PKOS'lu kadınlara göre insülin direncinde artış gözlenmiştir [73]. Ayrıca obez olmayan PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda; normal kadınlara kıyasla PKOS olgularında serum insülin seviyeleri daha yüksek ve insülin duyarlılığı ise azalmış olarak izlenmiştir [52, 73]. Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin rezistansının ve hiperinsülineminin patofizyolojisi henüz net değildir. Bu hastalarda insülin reseptör sayısında ve reseptör afinitesinde azalma gözlenmemektedir [74]. Polikistik over sendromlu hastalarda insülinin, insülin reseptörlerine bağlanmasını takiben oluşması gereken tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğu ve serin otofosforilasyonunda ise artış olduğu gösterilmiştir [75].

Şekil 4. İnsülin Reseptörü [76]

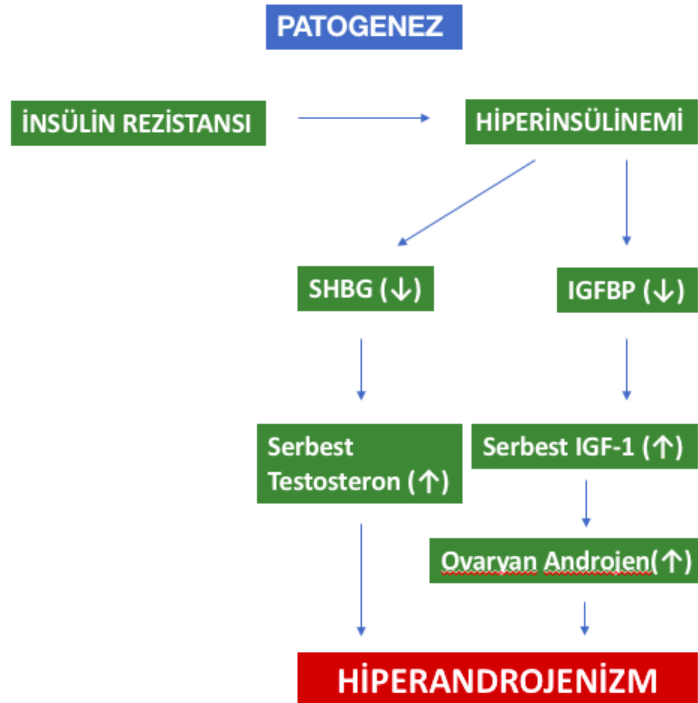


İnsülin rezistansının postreseptör defekte bağlı olarak meydana geldiği de öne sürülmüştür[77]. İnsülin-reseptör kompleksi oluştuğunda normalde gerçekleşmesi gereken; tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu takiben diğer hücre içi substratların fosforilasyonunun meydana gelmesidir. Sonuç olarak adipoz 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 [75]. Polikistik over sendromunda insülin rezistansının mekanizmalarını açıklamak için öne sürülen diğer bir teori ise GLUT-4 glukoz transport molekülünün anormal yapıda olmasıdır [63]. Polikistik over sendromlu hastalarda, tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi pankreas beta hücrelerinde sekretuar bir bozukluk olduğu gösterilmiştir [78]. 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 [79]. Polikistik over sendromlu kadınlarda kilo kaybı ile insülin direncinde önemli ölçüde düzelme sağlanabilir ancak kalıcı olduğu düşünülen beta hücre

defekti devam eder [80]. Obez PKOS hastalarında insülinin etkilerine overlerdeki sitokrom p450c17- $\alpha$  enzim aktivitesinin artışının da aracılık ettiği gözlenmiştir [52].

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri mevcuttur [81]. 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- $\alpha$  enzim aktivitesi artar ve ovaryan androjen salınımı artar [52]. IGF-1 artışının ayrıca endometriumda büyümeye ve endometrium kanserine yol açtığı da iddia edilmiştir [82]. IGF-1, IGFBP-1 ve hiperinsülineminin PKOS'taki olası rolü şekil 5'te gösterilmiştir.

**Şekil 5.** Hiperinsülinemi, IGF-1 ve IGFBP-1'in polikistik over sendromundaki olası rolleri [83]



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 [84].

İnsülin direncinin gösterilmesi için pek çok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA'dır. Ancak pratikte en çok; açlık insülin düzey tayini, açlık glukoz/insülin oranı, OGTT ve HOMA kullanılmaktadır [85, 86].

#### **2.4.5.1. Bazal insülin düzey tayini:**

İnsülin direncinin belirlenmesinde kullanılan bazal insülin düzeyi, bazı çalışmalarda 8 IU/ml, bazı çalışmalarda ise 15 IU/ml üzeri olduğunda insülin direnci için anlamlı olarak kabul edilmiştir [74].

#### **2.4.5.2 Açlık glukoz/insülin oranı:**

Pratikte sık kullanılan bu yöntemde, açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin düzeylerinin birbirlerine oranına bakılmaktadır. Bu oranın 4.5'ten küçük olması insülin direncini göstermekte olup bu oranın doğruluğu obez olmayan hastalarda kanıtlanmamıştır [74]

#### **2.4.5.3. Oral glukoz tolerans testi ve homeostatik model değerlendirme:**

OGTT; karbonhidrat metabolizmasını değerlendiren,  $\beta$  hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı hakkında bilgi veren, yaygın kullanılan bir testtir. HOMA skoru; açlık plazma insülin ve glukoz değerleri kullanılarak  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren basit ve ucuz bir testtir. HOMA skoru; (açlık serum insülin (IU/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/l)/22.5) formülü ile hesaplanmaktadır. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Normal bireylerde bu değer 2'nin altındadır. Yapılan çalışmalar sonucunda HOMA skorunun, insülin direncini göstermede açlık glukoz/insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir [87, 88].

Kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUICKİ) klinik araştırmalarda insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntemdir. QUICKİ değeri, açlık glukoz ve insülin konsantrasyonları toplamının tersidir, logaritmik ifade:  $(1/\log(\text{glukoz}) +$



log (insülin)]) şeklinde hesaplanmaktadır. 0.33'den büyük değerler insülin direncini göstermektedir [89].

## 2.5. Klinik Bulgular

PKOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir [90] (Tablo 3).

**Tablo 3.** PKOS belirti ve bulgular [45]

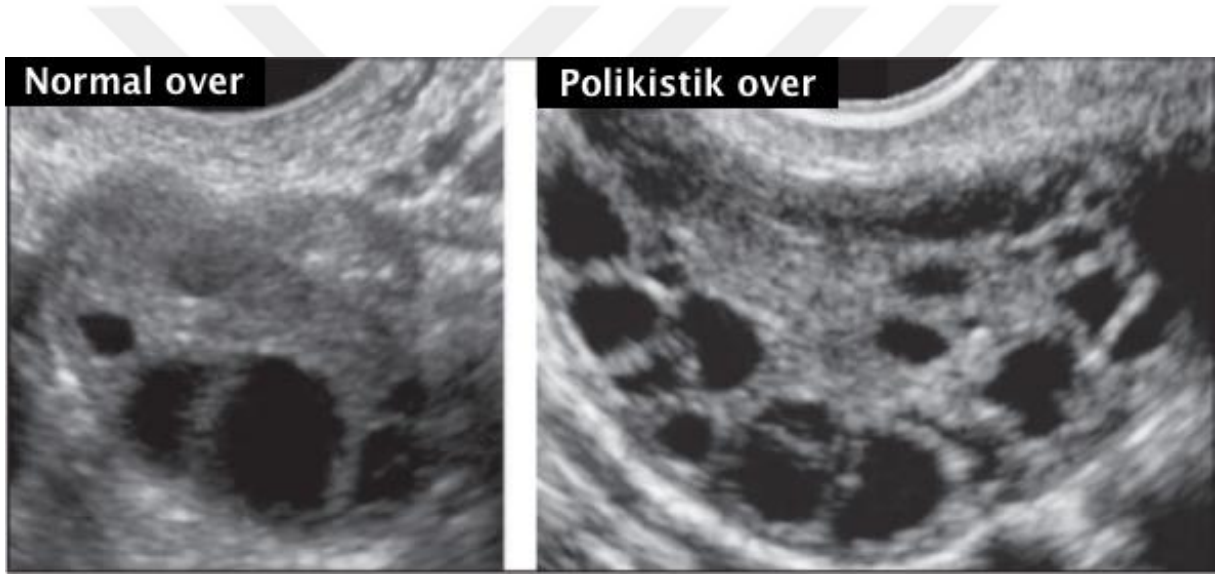
| PKOS BELİRTİ VE BULGULAR     | SIKLIK |
|------------------------------|--------|
| Hirsutizm                    | %60-90 |
| Oligomenore                  | %50-90 |
| İnfertilite                  | %55-75 |
| Obezite                      | %40-60 |
| Amenore                      | %25-50 |
| Akne                         | %25    |
| Disfonksiyonel Uterin Kanama | %30    |
| Normal Menstrüel Pattern     | %22    |

Menstrüel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür [91]. Bununla birlikte % 20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken, % 30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir. Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindendir [41]. Ancak hirsutizm, PKOS'nda androjen yüksekliği yönünden en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür. PKOS olgularında obezite % 50- 70 oranında görülebilmekle beraber tanısıl bir değere sahip değildir. Hastaların % 30- 50' si normal kiloda ya da zayıftır [75, 85]. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki insülin direnci, sağlıklı ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır. PKOS' daki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve estradiol (E2) düzeylerinde artışa neden olmaktadır [86]. PKOS' lu

hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PKOS' undaki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülineminin ve yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir. Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir [92].

Yapılan ultrasonografik görüntülemelerde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 ml) bulunması polikistik over olarak tanımlanır ve bu bulguların tek overde olması yeterlidir [3] (Şekil 6). Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Ultrasonografik polikistik over görünümü sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda gözlemlenebilir [93].

**Şekil 6.** Polikistik over görüntüsü [3]



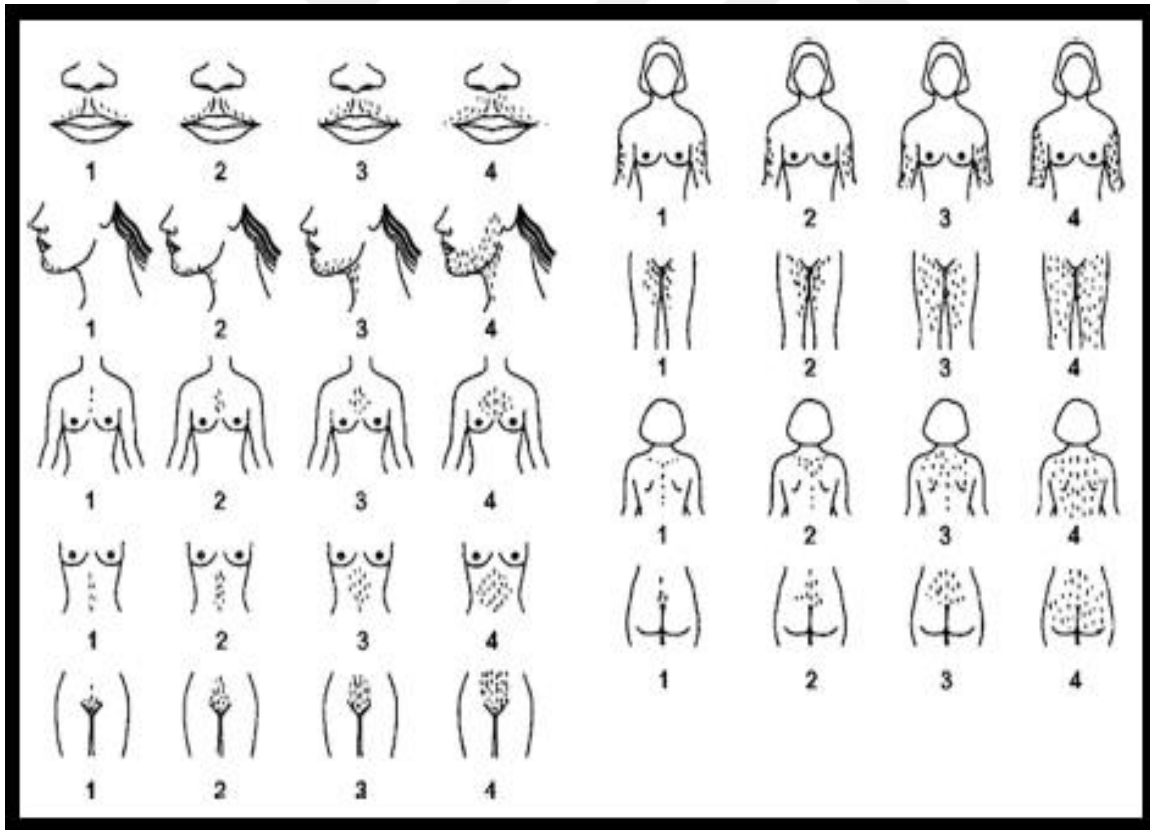
### **Kronik Anovulasyon ve Menstrüel Düzensizlikler**

Kadınlarda düzenli bir menstrasyonun olması, ovulasyon sonrası oluşan korpus luteumdan salgılanan progesteronun varlığına bağlıdır. 25 ile 35 gün arasındaki menstrual periyodlar normal kabul edilmektedir. PKOS olgularında yaklaşık %60-85'inde belirgin menstrual bozukluk görülür. PKOS'lu kadınların en çok doktora başvurma nedenleri arasındadır. Menstrual bozukluk çoğu hastada oligomenore veya amenore olarak karşımıza çıkmaktadır. Polimenore, PKOS'lu kadınlarda %2 gibi çok düşük oranlarda izlenmektedir [94]. PKOS hastalarında menstrual düzensizlik genellikle puberte ile başlamaktadır. Ancak bu hastalarda bazı dönemlerde düzenli sikluslar da izlenmektedir [95].

## Hirsutizm

PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm klinik olarak karşımıza en çok hirsutizm, akne ve alopesi olarak çıkmaktadır. Klinik bulgularla serum androjen düzeyleri zayıf korelasyon göstermektedir [96]. Hirsutizm androjen yüksekliğinin en önemli klinik bulgusudur. Klinikte hirsutismin şiddetini değerlendirmek için sıklıkla Modifiye Ferriman-Gallwey puanlama sistemi kullanılır. Bu puanlama sistemine göre vücut 9 bölgeye ayrılır ve her bölgeye kıllanmanın şiddetine göre 0 ile 4 arasında bir rakam verilir. 6-8'in üzerindeki değerler hirsutizm olarak kabul edilmektedir [97–99] (Şekil 7). Hiperandrojenizm bazı hastalarda akne olarak karşımıza çıkabilmektedir. Akne PKOS'lu hastaların %12-14'ünde görülmektedir [100]. Alopesi ise nadir olarak karşımıza çıkan bir hiperandrojenemi bulgusudur. Alopeside saç dökülmesi taç bölgesiyle sınırlıdır ve frontal saç çizgisini içermemektedir. PKOS'lu kadınların %5'inden daha azında gözükmemektedir [101, 102].

Şekil 7. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması [103]



## **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, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır [104, 105].

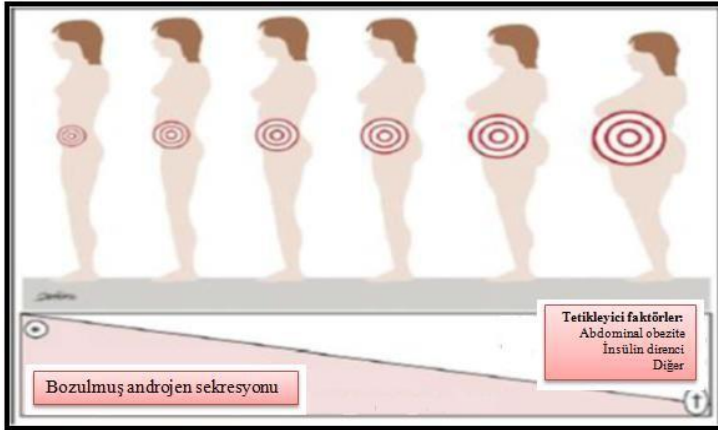
## **Akantozis Nigrikans**

En sık ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen koyu, kadifemsi plaklardır. Patolojisinde epidermel 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 [106].

## **Obezite**

PKOS'lu hastalarda obezite prevalansı coğrafyalara göre değişim göstermekle birlikte %30-75 olarak bildirilmektedir. Bu obezite tipik olarak bel-kalça oranının arttığı arttığı android obezite şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Şekil 8). PKOS görülme sıklığı obezite ile orantılı olarak artmaktadır [107, 108]. Hastaların %30- 50'si normal kiloda ve zayıftır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PKOS'larda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir [109]. Artan VKİ, insülin duyarlılığını düşürmekte ve insülin düzeylerini artırmaktadır. Artan insülin SHBG düzeyini azaltarak ve overlerden androjen sentezini artırarak etkisini göstermektedir [110, 111]. Polikistik over sendromlu hastaların ağırlıklarının %10-15'ini verdiklerinde adetlerinin başladığı görülmüştür [109].

**Şekil 8** Santral tip obezite [109]



### Ultrasonografi

PKOS için Rotterdam ultrason kriterleri, her bir over çapı 2 - 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve / veya over hacminde artış ( $> 10 \text{ mL}$ ;  $0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ ) olarak tanımlanmıştır [45]. PKOS olan ve olmayan kadınlarda yaş ile folikül sayısı ve over hacmi azalır. Bu nedenle 40 yaşın üzerindeki kadınlarda polikistik over morfoloji tanımlanması için yaşa dayalı kriterler önerilmiştir [112]. Tek bir PKO varlığı tanı için yeterlidir. Düzenli menstrüel siklusları olan bir kadında overleri değerlendirmek için en uygun zaman siklusun üç ve beşinci günleri arasındır. Bu tanımlamalar oral kontraseptif kullanan kadınlar için geçerli değildir, çünkü oral kontraseptif kullanımı over morfolojisini değiştirebilir. Dominant folikül ( $>10\text{mm}$ ) veya korpus luteum varlığında değerlendirme bir sonraki siklusda tekrarlanmalıdır [45].

### 2.6. Laboratuvar Bulgular

Normal bir siklusdaki hormonal dalgalanmaların aksine sürekli anovulasyon olan PKOS olgularında, gonadotropinler ve seks steroidlerinde bir "sabit hal" olduğu belirlenmiştir. Bu hastalarda östrojen ve androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup, bunlar LH uyarısına bağlıdır [113]. Dolaşımda testosteron (T), androstenodion (A), dehidroepiandosteron (DHEA) ve dehidroepiandosteron sulfat (DHEAS), 17 hidroksi progesteron (17 OH –P) ve Estradiol (E2) düzeyleri yüksektir. T, A ve DHEA doğrudan overler tarafından salgılanırken, DHEAS'ın tamamına yakını sürrenallerden salgılanır [114]. PKOS'lu olguların %50' sinde DHEAS yüksektir. PKOS'da hiperandrojenemiye adrenal bez de etkili olmakla beraber esas kaynak overlerdir [40]. PKOS olgularında, LH konsantrasyonu

daha yüksek, FSH konsantrasyonu ise düşük veya normalin alt sınırındadır [85]. Yüksek LH düzeyi ve normal FSH düzeyi ile LH/FSH>2 olması tanıda yardımcı bir parametredir.

LH pulslarının amplitüd ve frekansı (ve sonuçta LH miktarında artma), hipofizin GnRH uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlanmıştır. Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun GnRH salgısının frekansında artış sonucunda hipofizde kısmi duyarlılık kaybına bağlı olması da mümkündür [115]. Hipofiz ve hipotalamustaki duyarlılık artışına, östron düzeylerinde yükselmenin neden olduğu düşünülmüş, ama son zamanlarda seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) konsantrasyonunda azalmanın da bu konuda etkin bir faktör olduğu bildirilmiştir [51].

LH düzeyinde yükselme de serbest östradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bir korelasyon gösterir. SHBG, karaciğerde sentezlenen, üretimi T tarafından baskılanan, E2 ve tiroksin tarafından stimule edilen bir proteindir. Artmış testosteron ve bazı olgularda hiperinsulineminin karaciğer üzerine etkisi ile PKOS olgularının yaklaşık yarısında SHBG azalmış bulunmaktadır, bu da serbest E2 seviyelerini artırmaktadır [116]. PKOS' da artmış olan total östrojen, periferik dokularda andostenedionun E2'ye çevrilmesine bağlıdır. FSH düzeyi tam supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folliküller gelişmekte ancak tam olgunluğa erişemediği için ovulasyon olmamaktadır. Böylece uzun süreler 2-8 mm çapında çok sayıda follikül kistleri oluşmaktadır. Atrezi sırasında granüloza tabakasında dejenerasyon oluşmamakta, overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir ve bu teka hücreleri androjen salgılamaya devam etmektedir. Artmış LH düzeyine cevap olarak androjen salgısı hızlanır. Daha sonra kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri ekstraplanduler olarak androjenden östrojene dönüşümü arttırır, SHBG sentezini baskılar, sonuçta östrojen düzeyinde yükselmeye neden olur. SHBG'de azalma, serbest testosteronda iki kata yakın bir artışa neden olur (Tablo 4).

**Tablo 4.** PKOS’da Hormonal Değişiklikler [45], [76]

| PKOS’da Hormonal Değişiklikler                               |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>Androjen Artışı (Testosteron, Androstenedion, DHEA-S)</b> |
| <b>LH Artışı</b>                                             |
| <b>SHBG Azalması</b>                                         |
| <b>Estradiol Artışı</b>                                      |
| <b>İnsülin Direnci</b>                                       |

Polikistik over sendromlu hastalarda tek başına tanı koyduracak bir biyokimyasal belirteç yoktur. Ancak, laboratuvar testleri sadece tanı için değil ayırıcı tanı için de çok önemlidir. Amenore etiyolojisini araştırmak için bhcg, prolaktin, tiroid stimulan hormon değerleri mutlaka değerlendirilmelidir. Hiperandrojenizme neden olan diğer hastalıkların ekartasyonu amacıyla DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron düzeylerini değerlendirmek gerekmektedir [117] (Tablo 5).

Amerika Endokrinoloji Derneği, PKOS'u olan hastaların 75 gram glukoz yükleme testi ile taranmasını önermiştir [118]. 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 PKOS sadece kozmetik ve infertilite problemlerine neden olan endokrin bir bozukluk değil aynı zamanda uzun dönemde metabolik risk ve komplikasyonların öncüsü olarak da görülmelidir [119]. 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 PKOS '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)

bazlı 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 [88]. 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 [120]. 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 örnekleme 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 [121].

Dislipidemi PKOS hastalarında sık rastlanan bir metabolik bozukluktur ve prevalansı %70' lere ulaşabilmektedir. PKOS'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 [122]. Özellikle



aterojenik küçük yoğun LDL seviyeleri artmıştır. Dislipidemi hem obez hem zayıf PKOS'lu hastalarda izlenebilmektedir [123].

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 [124]. 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 [125]. 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 [126]. İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir.

## 2.7.PKOS'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. İlaç kullanım öyküsü de önemlidir. Çünkü androjenler, steroidler, antiepileptikler, progestojen ajanlar gibi bazı ilaçlar hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir. Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızla gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin >200 ng/dl ve DHEAS düzeyinin >700 ng/dl olması adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir [45, 127].

Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, %90-95 vaka da 17-OHP düzeyinin erken foliküler fazda <2 ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer 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 gözlenebilir [128]. Tiroid hastalıklarında da menstrüel düzensizlikler görülebilmektedir [45, 127].

**Tablo 5.** PKOS’da ayırıcı tanı

|                                           |                                                      |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>PROLAKTİN</b>                          | <i>Hipofiz adenom, prolaktinoma, ilaç kullanımı</i>  |
| <b>TSH</b>                                | <i>Hipotiroidi, hipertiroidi</i>                     |
| <b>ÖSTRADIOL+FSH</b>                      | <i>Prematür ovaryen yetmezlik</i>                    |
| <b>17-OH PROGESTERON</b>                  | <i>Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi</i> |
| <b>DHEAS</b>                              | <i>Adrenokortikal tümör</i>                          |
| <b>ANDROSTENEDİON</b>                     | <i>Overian androjen salgılayan tümörü</i>            |
| <b>24 SAATLİK ÜRİNER KORTİZOL VE ACTH</b> | <i>Cushing sendromu</i>                              |

## 2.8. PKOS’ ta Tedavi Yönetimi

PKOS’ta tedavinin yönetimi hastanın şikayetine göre belirlenmektedir. Başvuru şikayetleri genellikle hirsutizm, oligo-amenore ve infertilite problemleri olduğundan, 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

Artmış vücut ağırlığının, hiperandrojeneminin, bozulmuş glukoz toleransı, menstrüel anormallikler ve infertilite ile olan ilişkisi , özellikle beslenme ve egzersiz olmak üzere polikistik over sendromu olan kadınlarda yaşam tarzı sorunlarını ele alma ihtiyacını vurgulamaktadır. Çünkü vücut ağırlığının sadece % 2-5 oranında azaltılması bu faktörleri büyük ölçüde iyileştirebilir [129].

Yapılan bir çalışmada , vücut ağırlığındaki azalmanın ,obez anovulatuvar kadınlarda, %71 ‘inde ovulasyonu geri kazandırdığı ve insülin duyarlılığını artırdığı izlenmiştir [130].Özellikle insülin direnci ile ilişkili olan abdominal yağ kütlesinin kaybı, ovulasyonu düzeltmede önemi büyüktür. SHBG konsantrasyonunu artırması, testosteron konsantrasyonunu ve cildin androjenik uyarımını azaltması, menstrüel siklusu düzenlemesi, gebelik oranlarını iyileştirmesi ve gebelik kaybı oranlarını düşürmesi , kilo kaybının diğer önemli etkileridir [131–134]. En iyi egzersiz modelleri hakkında az şey bilinmektedir, ancak

kısa süreli çalışmalarda kanıta dayalı diyet yaklaşımları şu şekildedir ; kalori kısıtlaması, makrobesin kompozisyonundan daha önemli görünmektedir ve yüksek proteinli bir diyetin, yüksek karbonhidratlı bir diyetle göre daha iyi olduğuna dair çok az kanıt vardır [135, 136].

### 2.8.2 Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler (KOK), gebelik düşünmeyen PKOS'lu hastalarda hiperandrogenizmin düzeltilmesi ve adetlerin düzenlenmesi için tedavinin temelini oluştururlar. Kombine oral kontraseptifler GnRH salınımını direk inhibe ederler. KOK'ların içindeki östrojenik bileşen LH'yı ve dolayısıyla LH'nın 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  $\alpha$ - redüktaz enzimini inhibe eder, DHT seviyelerini düşürür [25]. KOK'lar albümin seviyesini düşürerek dolaylı olarak albümine kuvvetli bağlanan DHEAS seviyelerini azaltırlar [137]. Ayrıca KOK'lar bilinmeyen bir mekanizmayla muhtemelen ACTH seviyelerini azaltarak adrenal androjen üretimini de baskırlar[138].

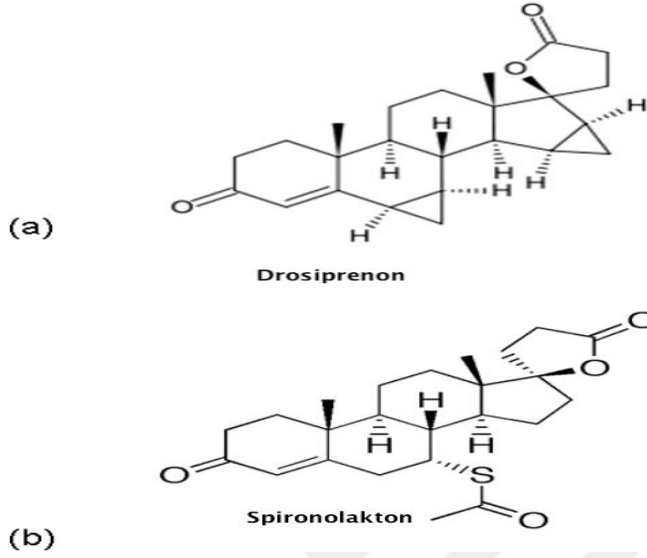
Kombine oral kontraseptiflerin progesteron bileşeni, farklı androjenik etkilere sahip değişik progesteronlardan biri olabilmektedir. Bu nedenle PKOS tedavisinde kullanılacak KOK seçimi önemli bir husustur. İkinci jenerasyon KOK'lar olarak adlandırılan tabletler sentetik progesteron olarak; norgestrel, 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 [139]. 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 menstruasyonu 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 [140]. Siproterone asetat(CPA), dienogest ve drospirenon(DRSP) ise anti-androjenik etkiye sahip progesteronlardır [139]. DRSP spironaloktan benzeri bir progesteron olup, antimineralokortikoid ve androjenik etkilere sahiptir [141].

KOK'lar dismenore, menoraji, anemi, osteoporoz ve ektopik gebelik riskini azaltırlar. Ayrıca uzun dönemde over ve endometrium kanserlerine karşı koruyucudurlar [26, 27]. Kombine oral kontraseptifler gebelik istemeyen PKOS hastalarında hirsutizm ve akneyi düzeltirler, östrojenik uyarının endometrium üzerindeki istenmeyen etkilerine karşı da koruyucudurlar. Yukarıda bahsedilen etkilerinden dolayı PKOS'ta klinik hiperandrojenizm tedavisinde antiandrojenik etkisi olan progesteron içeren preparatlar tercih edilmelidir. EE ve CPA kombinasyonu PKOS'da oldukça sık kullanılmaktadır [142,143]. Siproteron asetat hirsutizm ve akne tedavisinde oldukça etkilidir. CPA hem testosteron hem de onun daha potent olan dönüşüm ürünü 5  $\alpha$ -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 [144]. 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 PKOS 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 9). Spironolakton potasyum tutucu diüretik özelliği gösteren bir aldosteron antagonistidir. Drospirenon bu benzerliğinden dolayı antimineralokortikoid etki gösterir [145]. Bu sayede daha az su ve tuz tutulumu görülür ve bu preparatı kullanan kadınların memelerde şişlik ve hassasiyet yakınmaları, diğer KOK preparatlarını kullananlara göre daha az olur. İn vivo çalışmalarda DRSP'nin androjenik, östrojenik, glukokortikoid ve antiglukokortikoid etkisi gösterilmemiştir. Antiandrojen etkisinden dolayı da hirsutizm tedavisinde etkili şekilde kullanılabilir. Potasyum seviyelerini arttırma olasılığından dolayı böbrek, karaciğer ve adrenal hastalıkları olan kişilerde kullanılmamalıdır. Drospirenonun, 3  $\mu$ g DRSP +20  $\mu$ g EE/tablet ve 3  $\mu$ g DRSP +30  $\mu$ g

EE/tablet olmak üzere iki preparatı bulunmaktadır. Ayrıca postmenopozal semptomları azaltmak için kullanılan 0.5 µg DRSP+1 µg EE/tablet formu da FDA onayı almıştır.

**Şekil 9.** Drospirenon ve spironolaktonun molekül yapısı [137]

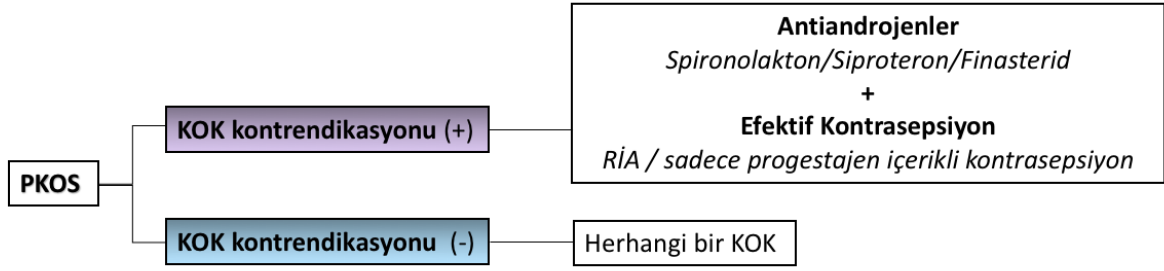


Kombine oral kontraseptiflerin yan etkileri arasında; mide bulantısı, ara kanamalar, memelerde hassasiyet, baş ağrısı ve duygudurum değişikliği sayılabilir. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kullanmaya başladıktan sonraki birkaç ay içinde geçer. KOK kullananların sıklıkla şikayet ettikleri konulardan biri kilo alımıdır ancak kontrollü klinik çalışmalarda KOK kullanımı ile kilo alımı arasında ilişki gösterilmemiştir. Kombine oral kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları aşağıdaki tabloda ,kontendrikasyon varlığına göre PKOS ‘ta kontrasepsiyon yönetimi şeması da takibinde verilmiştir (Tablo 6 , Şekil 10).

**Tablo 6.** Kombine Oral Kontraseptiflerin kullanım kontrendikasyonları [146, 147]

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

**Şekil 10.** PKOS' ta kontrasepsiyon seçimi akış şeması [148]



### 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 [149]. 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'e dönüşümü de artırır. 100-200 mg/gün dozunda anti-androjenik etkisi ortaya çıktığı için genellikle bu dozlarda kullanılır [150]. Günlük 100 mg spironolakton kullanımıyla 6 ay içinde hirsutizmde %50-70 oranında düzelme bildirilmiştir. İdiopatik hirsutizmde de oldukça yararlıdır [151]. Spironolakton'un özellikle PKOS hastalarında 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-androjenidir. Etkinlik bakımından spironolakton ve CPA'ya benzerdir. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik aktivitesi olmayan ve androjen reseptörünü spesifik olarak bloke eden tek antiandrojenidir. 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. Hirsutizm tedavisinde 500mg/gün dozunda etkili olduğu bildirilmekle birlikte düşük doz (250 mg/gün) flutamid tedavisinin güvenilir ve etkili olduğu da gösterilmiştir [152].

## **2.8.4. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar**

### **2.8.4.1. Metformin**

İnsülin direncini azaltıcı etkisinin yanısıra doğrudan ovaryan ve adrenal steroidogenezis üzerine etkili olduğu gösterilmiştir [18,19]. 1996'da ilk kez PKOS hastalarında metformin tedavisinin insülin seviyesini düşürdüğü ve ovaryen 17,20-liyaz aktivitesini azaltıp ovaryan androjen sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir [153]. Bazı çalışmalarda PKOS hastalarında metforminin insülin ve androjen seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir [154, 155]. 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 hirsutizm tedavisi üzerindeki etkinliğine yönelik yapılan iki çalışmada metformin tedavisinin insülinin direncini azaltarak modifiye Ferriman Gallwey skorlarını anlamlı şekilde düşürdüğü saptanmıştır [156, 157]. Buna karşın bazı çalışmalarda metformin tedavisinin serbest ve total androjen seviyelerini düşürmesine rağmen hirsutizm üzerinde fazla etkili olmadığı saptanmıştır [158, 159]. Cochrane derlemesine göre metformin ile KOK kullanan grubu karşılaştıran 6 çalışma (n=104), KOK + metformin kullanan grup ile sadece KOK kullanan grubu karşılaştıran 2 çalışma (n=70) analiz edilmiş ve metforminin hirsutizm ve akne konusunda KOK'a bir üstünlüğünün olmadığı sonucuna varılmış, bunun yanısıra metforminin menstrüel siklus ve serum androjen düzeyleri üzerine olan etkisinin KOK'lara göre daha düşük olduğu saptanmıştır [160]. Çalışmalardaki süre kısıtlılığı nedeni ile metforminin hirsutizm üzerindeki etkisini görmek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Metforminin PKOS'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 [161, 162]. 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 ve bu etkileri sadece obez hastalarda sınırlı değildir, metabolik faydaları normal kilolu hastalar üzerinde de gösterilmiştir [161, 163]. 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 PKOS ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan hastalarda insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar diyabet gelişimini önleme veya geciktirme amacı ile kullanılabilir. Nitekim Diyabet Önleme Programı çalışmasında metformin tedavisiyle IGT'si olan hastalarda diyabet gelişme riski %31 azalmıştır [164]. Polikistik over sendromu hastalarında daha sık görülen gestasyonel diyabet riskinin metformin tedavisiyle azaldığı saptanmıştır [165].

Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır. Bu yan etkileri engellemek için tedavi düşük dozlardan başlanmalı (500 mg/g), yavaş yavaş tam doza çıkılmalıdır(Günde iki kez 850 mg dozlarda). 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- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )'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 [166]. Ancak eldeki bulgular dolaşımdaki androjen düzeylerinin azalmasından daha büyük oranda insülin düzeylerindeki azalmanın sorumlu olduğunu göstermektedir. Polikistik over sendromunda TZD'ler açlık glukozu, insülin, eğerinin altında kalan glukoz ve insülin, glikolize hemoglobin seviyelerini azaltırlar [167]. Polikistik over sendromu dışı çalışmalarda IGT olan hastalarda diyabet gelişimini önleme açısından faydalı olabilecekleri gösterilmiştir [138]. Yapılan çoğu çalışmada TZD'lerin total testosteron seviyesinde belirgin azalma yapmadığı [168], buna karşılık androstenedion ve DHEAS düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır [169]. 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 [170].

## **2.8.5.Diğer Tedaviler**

### **2.8.5.1.Finasteride**

5  $\alpha$  –Redüktaz tip 2’nin inhibitörü olup steroid yapıda bir ajandır [171]. Testosteronun aktif metaboliti olan DHT’ye dönüşümünü inhibe etmektedir. 5 mg/gün dozunda kullanılmaktadır ve kadınlarda önemli bir yan etkiye yol açmadığı bildirilmiştir [151]. Ancak teratojenite nedeni ile etkin bir kontrasepsiyon gereklidir. Hirsutizm tedavisinde kullanılmakla beraber, pilosebaceöz ünite de asıl önemli olan 5  $\alpha$  –redüktaz tip 1 olduğu için androjen ilişkili kutanöz bulguların tedavisinde optimal tedavi gibi görünmemektedir[172].

### **2.8.5.2.Eflornithine hidroklorid %13.9**

FDA tarafından lokal olarak hirsutizm 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 [173].

### **2.8.5.3.Glukokortikoidler**

Adrenal androjen düzeyleri yüksek kadınlarda kullanıldıklarında ovulatuvar disfonksiyon üzerinde olumlu etki gösterebilirler [174]. Buna ek olarak akne ve hirsutizmde de glukokortikoid kullanımı ile bir miktar gerileme olabilir. Ancak adrenal androjen fazlalığı olsun ya da olmasın bu ajanların özellikle yan etkileri nedeniyle PKOS hastalarında uzun süreli kullanımları önerilmez.

### **2.8.5.4.Ketokonazol**

Ketokonazolün invitro ovaryan androjen seviyesini azalttığı daha önce gösterilmiştir [175]. Sonrasında yapılan çalışmalar ketakonazolün hirsutismus üzerine etkili olduğunu göstermiştir [149, 176]. Hirsutizm tedavisinde ketakonazol 400 mg/gün olarak kullanılabilir. Gökmen ve arkadaşları 141 hastayı dahil ettikleri ve 4 farklı tedavi ajanı kullanarak yaptıkları çalışmada hirsutizm tedavisinde ketokonazolün spironolakton ve CPA ‘dan üstün olduğunu bulmuşlardır [149].

### 2.8.5.5 Besin Takviyeleri ve Bitkisel Kaynaklı İlaçlar

PKOS semptomları için sıkça kullanılan tedaviler arasında KOK'lar ve hipoglisemikler bulunmaktadır. Ancak hasta bireysel olarak değerlendirildiğinde kullanım kısıtlılığı oluşabilir. PKOS olgularının , sağlık doğurganlık ve iyilik hali için takviye ilaçlar içeren alternatif, yardımcı tedaviler aradıkları gösterilmiştir [177, 178]. PKOS hastalarında besin takviyeleri ve bitkisel ilaçların faydalı olabileceğine dair bazı çalışmalar vardır [179–182]. PKOS'ta homosistein ve oksidatif stres belirgin artmış düzeydedir [183]. Besin takviyeleri ve bitkisel ilaçların bu faktörlere olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir [182]. Ayrıca bitkisel ilaçların PKOS'ta hormonal dengeyi ve menstrüel düzensizliği iyileştirdiğine dair veriler mevcuttur [184], [185] . 1406 adet PKOS hastasının dahil olduğu, 24 adet randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir derlemede 7 besin takviyesi (kalsiyum+ vitamin D, vitamin B kompleksi, inositol, vitamin D, selenyum, chromium, omega 3 ) ,4 bitkisel ilaç (siyahıyılan kökü, tarçın , mentha spicata, yeşil çay) faydası değerlendirilmiş ve inositol grubunda ovulasyon ve klinik gebelik oranlarında artma olduğu belirtilmiştir [186]. Buna karşın, Cochrane güncel derlemesinde, çalışmalarda primer sonuç bildirilmediğinden, inositollerin klinik gebelik veya ovulasyon üzerine olumlu etkilerini destekleyen bir sonuca varılamamıştır [187].

D vitamini için açlık glikozu, açlık insülini, insülin direnci veya insülin duyarlılığı gibi metabolik olaylar için plaseboya kıyasla anlamlı bir tedavi etkisi bulunmamıştır [188, 189]. 28 kadından oluşan bir çalışmada, D vitamini için, serbest ve total testosteron, kolesterol ve yüksek ve düşük yoğunluklu lipoproteinler trigliseritler ve inflamasyon (CRP) için plaseboya kıyasla hiçbir iyileştirici etki bulunmadı [188].

Omega 3 balık yağı için plasebo kontrollere göre total kolesterolde istatistiksel anlamlı etki bulunmuştur. (iki çalışma, 95 kadın,  $-0,49$  mmol,% 95 CI  $-0.62$  ila  $-0.35$ ,  $p < 0.001$ ) [190,191].

Selenyum ile plasebo grubu karşılaştıran 53 kadının dahil olduğu bir çalışmada açlık glukozu (MD  $4.66$  mg/dl, 95%CI  $3.23$  to  $6.09$ ,  $p < 0.00001$ ) , insülin direnci (HOMA-IR) (MD  $0.24$  95%CI  $0.06$  to  $0.42$ ,  $p = 0.008$ ) , total testosteron (MD  $0.18$  ng/ml, 95%CI  $0.09$  to  $0.27$ ,  $p < 0.0001$ ) , SHBG (MD  $12.80$  nmol/l, 95% CI  $6.22$  to  $19.38$ ,  $p < 0.0001$ ) ,FAI (MD  $3.93$ , 95% CI  $3.54$  to  $4.32$ ,  $p < 0.00001$ ) için istatistiksel anlamlı etkiler bulunmuştur [192]. PKOS semptomları ve güvenlik kanıtları için beslenme takviyeleri ve bitkisel ilaçların etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli kanıt yoktur , daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 2.9. PKOS ve Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'un majör olarak hiperandrojenizm ve anovulasyon komponenti olup, eşlik eden over morfolojik değişiklikleri, insülin direnci ve Tip 2 Diabet gelişimi, obezite, kardiovasküler riskler, kronik karşılanmamış östrojene maruziyet sonucu endometrial hiperplazi ve endometrial kanser risklerinde artış ile artmış gebelik komplikasyonları klinik tabloya dahil olabilir. Patoloji yalnız fiziksel olarak değil psikolojik olarak da hastaları negatif yönde etkilemektedir. Özellikle hirsutizm, akne, obezite gibi görsel ve menstürel düzensizlik, infertilite gibi fonksiyonel sorunlar kadının 'dişilik kimliği' üzerine olumsuz etki yapmakta ve depresyon, panik atak gibi duygudurum bozuklukları ile cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Yaşam kalitesini iyileştirmek adına PKOS ile ilişkili görsel ve fonksiyonel semptomların iyileştirilmesi, psikolojik açıdan da bir iyileşme ve kendine güveni geri kazanmayı sağlamaya yardımcı olacaktır [193]. Anovulasyon ve menstürel düzensizliklerin tedavisinde gebelik düşünmeyen bir hastada kullanılacak ilk basamak tedavi düşük doz kombine oral kontraseptifler olup, LH sekresyonunun baskılanması, ovaryan androjen sekresyonunun baskılanması, SHBG ve HDL seviyelerinin dolaşımda artırılması başlıca etki mekanizmalarıdır. Progestinler endometrial koruma amacı ile döngüsel olarak kullanılabilir. Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalarda ise yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo vermeye ek olarak insülin hassaslaştırıcı ilaçlar ile dislipidemi durumunda kullanılan, hiperandrojenizmi de baskılayacak olan statinlerin kullanılabileceği belirtilmektedir [194].

### 2.9.1 İnsülin Direnci- Glukoz İntoleransı- Tip2 Diabet

İnsülin direnci belirli insülin miktarına karşın, hücrelere glukoz alınımının azalması şeklinde tanımlanır [195]. VKİ, cinsiyet, yaş ve BKO ile ilişkilidir. Direncin gelişmesinde birkaç mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde insülin klirensinin azalması, pankreasta duyarlılığın artması. PKOS hastalarında hiperandrojenizmin hem periferik direnci artırma, hem de karaciğerde klirensin azalması yoluyla etkili olduğu belirlenmiştir [195]. PKOS'nda bozulmuş glukoz toleransının VKİ faktörü kontrol edildiğinde normal topluma göre 2,5 kat, tip 2 diabetin 4,4 kat ve metabolik sendromun 2,9 kat arttığı görülmüştür [89] .

Bu nedenle glukoz intoleransı tanı ve takip algoritması tüm PKOS hastalarını içermelidir. Başlangıç değerlendirme 75 g 2 saatlik glukoz tolerans testi ile yapılmalı ve iki yılda bir, eşlik eden risk faktörleri varsa yılda bir tekarlanmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı

saptanan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı, yeterli olmazsa insülin hassaslaştırıcı ajanlar önerilebilmektedir [196].

### 2.9.2. Abdominal Obesite Ve Dislipidemi

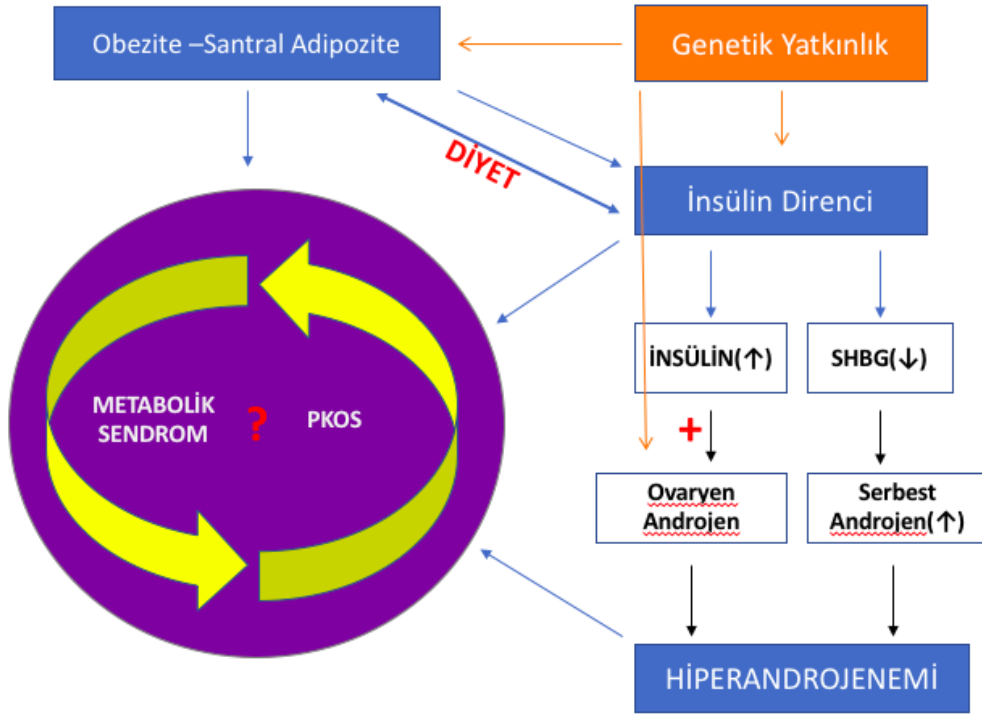
PKOS'da ortaya çıkan obezitenin nedeni hala bilinmemekle beraber farklı serilerde %10 ile %75 arasında değişebilen oranlarda obezite varlığı bildirilmektedir. Obez olan hastaların daha düşük LH, SHBG, DHEAS, dihidrotestosteron, IGF-1 ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerine, buna karşılık daha yüksek LDL (düşük dansiteli lipoprotein) düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir [197]. Epidemiyolojik çalışmalarda PKOS'lu hastalarda yağ dağılım paterni, vücut ağırlığından bağımsız olarak diabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından risk göstermektedir. PKOS'lu kadınlarda menopoza yaklaşırken santral bir obezite görülür. Bu Santral / visseral obezite de; insülin direnci ve aterojenik lipoprotein paterni ile ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda artan yaş ile ilişkili artmış kardiyovasküler risk nedeniyle kan basıncı, serum lipitleri ve insülin ölçümleri üzerinde durulmalıdır. Klasik PKOS'da hiperandrojenizm ve diğer hormonal bozukluklarla beraber bozulmuş lipid profili görülür [198, 199]. PKOS'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 [200]. Bununla birlikte Legro ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda, HDL düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir [201]. 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 [125, 202]. İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir. Vurgulanması gereken bir önemli nokta, insülin direnci gibi dislipideminin de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda görülebildiğidir [123].

### 2.9.3 PKOS ve Metabolik Sendrom

PKOS ve Metabolik Sendrom arasında önemli bir bağlantı bulunduğu düşünülmektedir. PKOS olan premenapozal hastalarda, metabolik sendrom prevalansı % 33 ile % 47 arasında görülmektedir [49, 203, 204]. Bu oran, yaş-ayarlanmış kontrollerle karşılaştırıldığında; PKOS olmayan hastalara göre iki katlık bir risk artışı ile birliktedir [119] .

PKOS olarak tanı alan hastaların üçte biri ile yarısı kadarında metabolik sendrom kriterleri karşılanmaktadır ve PKOS olan hastaların %90'ından fazlasında en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunmaktadır. Metabolik Sendrom için tanısal olan metabolik anormalliklerin PKOS'da görülme sıklıkları, düşük HDL kolesterol (%68), yüksek VKİ (vücut kitle indeksi) ve bel çevresi (%67), yüksek kan basıncı (%45), hipertrigliseridemi (%35) ve yüksek açlık kan şekeri (%4) olarak sıralanmaktadır. PKOS ve metabolik sendromu olan hastalarda, bir insülin rezistansı göstergesi olan akantozis nigrikans daha sık izlenmiş; ayrıca bu hastalarda hiperandrojenizm de daha fazla gözlenmiştir [205]. Kanıtlar göstermektedir ki; bu iki hastalık arasındaki patolojik bağlantıda insülin rezistansının rolü, obezite ve hiperandrojenizme göre daha fazladır. Ancak bu üç etken de birbirleri üzerine olan kompleks etkileşimlerle PKOS ve metabolik sendrom bağlantısında önemli roller üstlenmiştir [75, 206] (Şekil 11). PKOS olan hastalarda metabolik sendrom gelişimi açısından açlık insülin değerinin yüksek olmasının; ki bu ölçüm ne metabolik sendromda ne de PKOS'da tanı kriterleri içinde yer almamaktadır ve obezitenin bağımsız birer risk faktörü olduğu bildirilmiştir [207].

Şekil 11 .PKOS ve Metabolik Sendrom arasındaki etkileşim mekanizmaları [75, 206]



Metabolik sendrom komponentlerine sahip olan PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus prevalansında artış izlenmiştir. Metabolik sendrom tanısı için WHO, IDF, NCEP-ATP III tarafından farklı kriterler bildirilmiştir [206, 208] (Tablo 7).

**Tablo 7.** Metabolik sendrom için tanımlanan kriterler [206].

| WHO 1999                                                                                                                                                                     | NCEP ATP III -2001                                                          | IDF 2005                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aşağıdakilerden en az biri ;</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnsülin direnci</li><li>• Bozulmuş glukoz toleransı</li><li>• Aşikar diabetes mellitus</li></ul> | <i>Aşağıdakilerden en az üçü ;</i>                                          | <b>Abdominal obezite (Bel çevresi: <math>\geq 80</math> cm)</b><br><i>ve aşağıdakilerden en az ikisi ;</i> |
| <i>ve aşağıdakilerden en az ikisi ;</i>                                                                                                                                      | <b>Abdominal obezite (Bel çevresi <math>&gt; 88</math> cm)</b>              | <b>Trigliserid <math>\geq 1.7</math> mmol (<math>&gt; 150</math> mg/dL)</b>                                |
| <b>VKİ <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> veya BKO <math>&gt; 0.85</math>)</b>                                                                                            | <b>Trigliserid <math>\geq 1.7</math> mmol (<math>&gt; 150</math> mg/dL)</b> | <b>HDL: <math>&lt; 1.3</math> mmol (<math>&lt; 50</math> mg/dL)</b>                                        |
| <b>Trigliserid <math>&gt; 150</math> mg/dl veya HDL <math>&lt; 39</math> mg/dl</b>                                                                                           | <b>HDL: <math>&lt; 1.3</math> mmol (<math>&lt; 50</math> mg/dL)</b>         | <b>Kan basıncı <math>\geq 130/85</math> mmHg</b>                                                           |
| <b>Kan basıncı <math>\geq 140/90</math> mmHg</b>                                                                                                                             | <b>Kan basıncı <math>\geq 130/85</math> mmHg</b>                            | <b>Açlık kan glukozu <math>\geq 5.6</math> mmol/L ( <math>100</math> mg/dL) veya Tip 2 DM</b>              |
| <b>Mikroalbuminüri idrar albumin atılımı <math>&gt; 20</math> mcg/dk veya albumin/kreatinin <math>&gt; 30</math> mg/g</b>                                                    | <b>Açlık kan glukozu <math>\geq 110</math> mg/dL)</b>                       |                                                                                                            |

#### 2.9.4. Kemik Metabolizması

Hipotalamik orjinli amenorelerde osteopeni sık bir bulgudur. PKOS'ta normal iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda düşük östradiol seviyelerine rağmen hiperandrojenemi ve ilgili metabolik prosesler kemik kütlesini korur. PKOS olgularında kilo fazlalığı eğilimi vardır ve vücut ağırlığı kemik kütlesinin güçlü bir belirtecidir. 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 PKOS 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 PKOS'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 PKOS'lu kadınlarda görülür. PKOS'da kemikteki pozitif etkilerden kısmi olarak sitokinler (İnterlökin-6), growth faktörler (IGF-1 ve 2, TGF-beta) veya diğer hormonlar (insülin) da sorumlu olabilir [209].



### 2.9.5. Kanser Riski

Günümüzde PKOS hastalarını endometrium kanseri tanısı almaya yatkınlaştıran kesin mekanizma henüz bilinmemektedir. Mevcut hipotezler obezite, artmış östrojen seviyeleri, inflamasyon, tip 2 diyabet ve hiperinsülinemi ile ilişkili olabileceği yönündedir [210]. Son yayınlanan çalışmalarda, PKOS ve endometrium kanseri tanısı alan hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında insülin sinyal yolağında rol alan genlerin ekspresyonunda (IGF-1, IGFBP1, PTEN) ve endometrium/serumda lipojenik gen regülasyonunda değişiklikler saptanmıştır.[211, 212].

Obezite, uzun süreli anovulasyon nedeni ile karşılanmamış östrojen maruziyeti, nulliparite, infertilite, endometrium kanseri riskini arttıran faktörlerdendir. DM ve HT hastalarında endometrium kanseri daha fazla görülmektedir. Bu yüzden amenoresi olan hastalarda en az üç ayda bir endometrial dökülmenin sağlanması önerilmiştir [213].

PKOS hastalarında artmış endometrium kanseri riskinden sorumlu olduğu düşünülen mekanizma uzamış anovulasyon nedeniyle progesteron ile karşılanmayan östrojen sekresyonudur. Karşılanmamış östrojene maruziyet , endometrial hücrelerde mitotik aktivitenin artmasına, DNA replikasyon hatalarının artmasına ve buna bağlı malign fenotip ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir. [214]. PKOS'un bir özelliği olan LH hipersekresyonunun endometrium kanseri gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir. Endometrium adenokarsinomlarında LH ve hCG reseptörleri aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir [215]. Konishi ve ark. yaptığı çalışmada, LH ve hCG reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun, genç anovulator kadınlarda gelişen endometrial hiperplazi ve kanser ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır [216]. Bir diğer çalışmada oksidoredüksiyon yolağında rol alan bir enzim olan NQO1 ekspresyonunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ,hem PKOS hem de endometrium kanseri olan hastalarda arttığı izlenmiş, buna dayanarak endometrial kanser ile PKOS ilişkisinin NQO1'in değişen ekspresyonuyla ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır [217].

Endometrial kanser için diğer bir risk faktörü de diabetes mellitus'tur. Bu durum nisbeten obeziteye bağlı olabilir fakat hiperinsülineminin spesifik etkisine dair kanıtlar da vardır. Yapılan çalışmalarda endometrial kanser tanısı alan kadınlarda, endometrial stromada insülin bağlanma bölgeleri bulunmuş ve plazma insülin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. [218]. PKOS'da artan insülin ve IGF-1 konsantrasyonları in vitro olarak endometrial kanser hücrelerinin büyümesini hızlandırır[219].

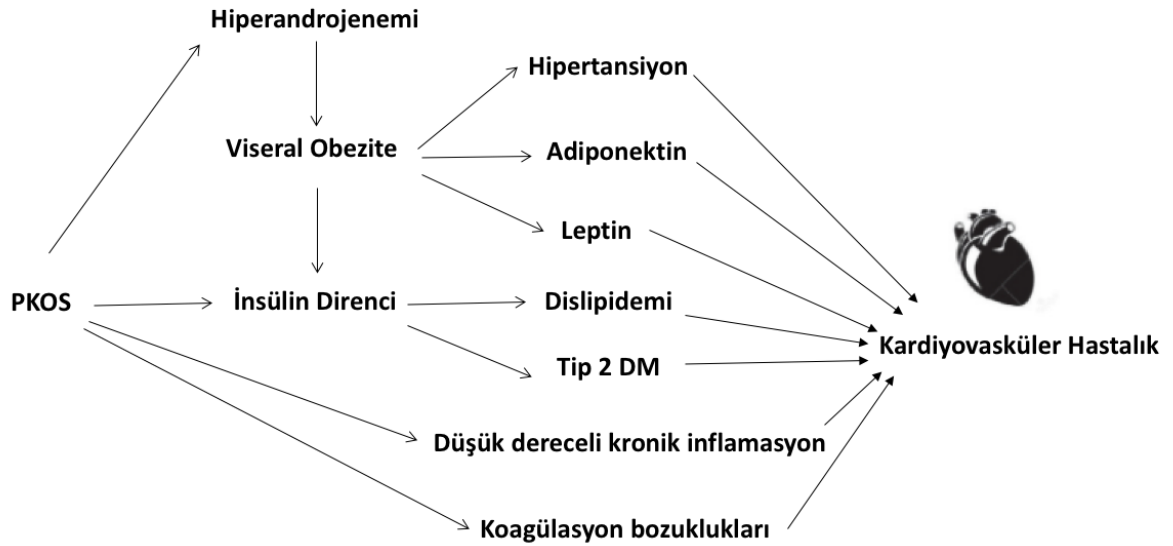
PKOS ile over kanserleri arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koymaya yönelik çok az sayıda çalışma vardır. Ancak PKOS'un artmış androjen maruziyetine bağlı over kanserini artırdığı öne sürülmektedir[220]. Benign ve borderline over tümörlerinde, normal over hücrelerinde olduğu gibi androjen reseptörlerinin izlenmesi ve gebelikte androjen reseptörü iki katına çıkan kadınlarda borderline seröz ve invaziv müsinöz over kanseri için %40-50 riski artışı tespit edilmesi over kanseri ile androjenler arasında bir ilişki olduğuna işaret eden kanıtlardır [220–222]. 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 [223]. PKOS ile kanser arasındaki ilişkiyi araştıran güncel bir derlemede, özellikle vücut kitle indeksi normalin üzerinde olan PKOS hastalarında seröz borderline over tümörleri için, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da potansiyel bir risk artış olduğu görülmüştür [224]. Öte yandan PKOS, oligomenore, over kanseri ilişkisini araştıran yeni bir çalışmada PKOS ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış hatta oligomenore (menstrüel siklus >35 gün) varlığında invaziv over kanseri görülme riskinin azaldığı tespit edilmiştir [225]. Meme kanseri ve PKOS arasındaki doğrudan ilişkiye dair literatür verileri oldukça çelişkilidir. Androjenin, androjen reseptör-pozitif kanser hücrelerini direkt uyarması, östrojen pozitif hücrelerin uyarımı, aromatazin insülin tarafından uyarılması ile testosteronun doku içinde östradiole aromatisasyonu ve hiperandrojenik kadınlarda azalmış SHBG düzeyleri nedeni ile artmış serbest östrojen düzeyleri PKOS'da artmış meme kanseri riskini açıklayabilir. 'Cholesterol sidechain cleavage enzyme' kodlayan CYP11A geni promoter bölgesindeki bir polimorfizmin meme kanseri ve PKOS ilişkisinden sorumlu olabileceği bulunmuştur [226]. 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.

## **2.9.6. Kardiyovasküler Hastalık Riski**

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diabet, obezite ve daha geç dönemde ortaya çıkabilen hiperlipidemi ve hipertansiyon nedeniyle PKOS hastaları artmış kardiyovasküler riske sahiptir [227–229] (Şekil 12). Danimarka'da 70881 adet hasta kaydı üzerinden yapılan bir gözlemsel kohort çalışmada PKOS'ta kardiyovasküler hastalık gelişim riskinin sıklıkla hipertansiyonlu olgularda geliştiği; yaş ve metabolik sendrom bileşenlerinin

(VKİ,Kan basıncı , lipid profili ,glukoz düzeyi ) PKOS'ta kardiyovasküler risk için iyi belirteçler olduğu yönündedir. İlginç olarak testosteron düzeylerinin ne kardiyovasküler hastalık ne de Tip 2 DM gelişim riski açısından bir prediktör olmadığı ve oral kontraseptif kullanımının PKOS 'ta hem venöz tromboemboli riskini artırması hem de koagülasyon kaskadı üzerine olan etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırdığı sonucuna varılmıştır [230].

Şekil 12. PKOS 'ta kardiyovasküler hastalık patogenezi [231]



PKOS'ta hiperlipidemi , hiperandrojenemi , hipertansiyon , protrombotik ve inflamatuvar belirteçler gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde artış mevcuttur .Buna rağmen PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına dair yeterli kanıt henüz mevcut değildir [232]. Öte yandan hemşirelerin yaptığı bir sağlık çalışmasında , genç PKOS hastalarında , vasküler ve endotelial fonksiyon değiştiği gösterilmiş ve PKOS ile ilişkili olduğu düşünülen menstrüel irregülaritesi olan kadınlarda kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir [233]. Total kolesterol (TK) ,yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü

(HDL-C) obezite ile birlikte PKOS ile ilişkili majör kardiyovasküler risk faktörleri olarak değerlendirilmiş, homosistein, sol ventrikül hipertrofisi ise bağımsız olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir [234]. Sol ventrikül hipertrofisinin visceral obezite ve insülin direnci ile ilişkili olarak metabolik ve kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olduğu düşünülmektedir [235]. Hiperinsülineminin de indirekt yoldan androjen sentezini arttırarak kardiyovasküler risk artışına sebep olduğu önerilmiştir. İnsülin direncinin bir sonucu olarak PKOS hastalarında anormal lipid profili ve kardiyovasküler risk insidansında artış görülmektedir [236]. Son zamanlarda insülin direnci ile enflamasyon arasında nedensel bir ilişki gösterilmiştir [237]. İnsülin direncinin PKOS' ta kardiyovasküler risk artışına yol açması ışığında ,PKOS hastalarında artmış CRP ve lökosit düzeyleri ile düşük dereceli kronik inflamasyon gösterilmiştir [238- 239] .

PKOS 'un kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisini araştıran yeni bir çalışmada, CRP'nin kardiyovasküler ve metabolik hastalık için risk oluşturan diğer faktörler (kan basıncı , antropometrik ölçümler [vücut ağırlığı, VKI, BKO, visceral yağ indeksi] ) ile iyi korele olduğu gösterilmiş olup önerilen görüş, PKOS hastalarında tek başına veya oluşturulacak bir risk modeli içinde kullanılarak CRP'nin kardiyovasküler hastalık riski için iyi bir belirteç olduğu yönündedir [240].

Yaklaşık 40.000 kadını kapsayan retrospektif kohort bir çalışmada PKOS 'ta kontrol grubuna kıyasla koroner arter hastalığı riskinde 1.6 kat artış saptanmış. Bu çalışmanın verilerine göre obezite , menstrüel düzensizlik ya da infertilitenin tek başına koroner hastalığı risk artışına etkisi olmadığı , buna karşın obezite , hiperlipidemi ,hipertansiyonun PKOS 'ta koroner arter hastalığı risk artışına önemli etkileri olduğu düşünülmektedir [241]. Bir başka dikkat çekici nokta bu çalışmaya göre PKOS 'ta koroner arter hastalığı riskinin iki yılı aşan sürelerde ortaya çıktığı yönündedir [241].

## **2.10. PKOS- Sempatik Aktivite İlişkisi**

Reproduktif bir sorun olmasının yanında PKOS, metabolik bir bozukluk olarak değerlendirilmektedir. Bu metabolik defektler hem insülin sekresyonunu hem insülinin etkinliğini bozmaktadır [6, 242]. Bu durum glukoz intoleransı ve Tip 2 DM gelişimine yol açabilmektedir. Obezite bu riski artırmaktadır ;buna karşın vücut kitle indeksi normal olan hastalarda da metabolik sendrom gelişme riski artmıştır [243]. PKOS 'ta insülin direnci ,santral obezite , obstruktif uyku apnesi (OSA) yüksek prevalansta görülmektedir. Sempatik aktivite- metabolik bozukluk ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, sempatik aktivitenin

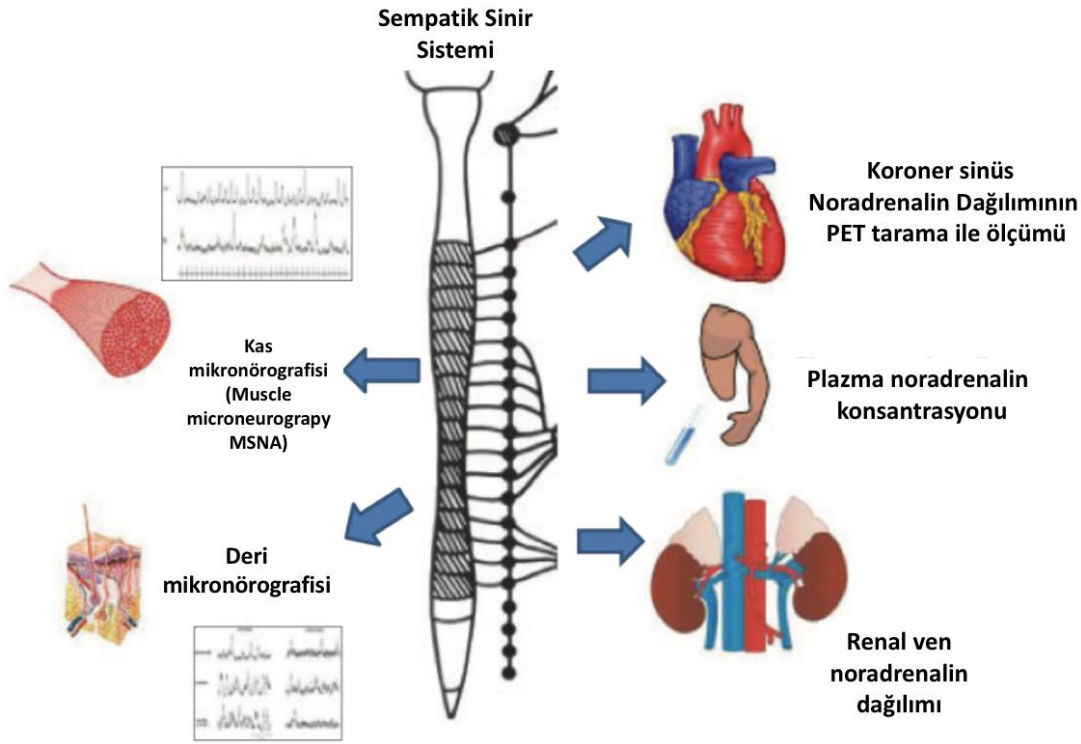
PKOS'ta arttığını ve hatta patogeneizde rol alabileceğini söylemek mümkündür. Dislipidemi [16], hipertansiyon [17], prematür kardiyovasküler hastalıkların subklinik markerlarının artması [7, 244] ; veriler henüz net olmasa da PKOS'ta artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite olarak değerlendirilebilir. Obezite, hiperinsülinemi ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi PKOS'un sık görülen ortak özellikleri, artmış kronik sempatik aktiviteyle ilişkilidir. Bu durum sempatik eksitasyonun PKOS patogeneizinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [20]. Fare modellerindeki polikistik overler incelendiğinde, ovaryan sempatik deşarj ve sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor, NGF) sentezinin arttığı görülmüş, buna bağlı sempatik aktivitenin patogeneizde yeri olabileceği düşünülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış kas sempatik sinir aktivitesi (MSNA), kalp hızı varyabilitesinde değişim ve egzersiz sonrası kalp atımının toparlanma hızında azalma olduğuna dair veriler mevcuttur, bu da PKOS'ta sempatik sinir aktivitesinde genel bir artış olduğu fikrini desteklemektedir [20].

Kilo kaybının [21] ve düşük frekanslı akupunktur uygulaması ve egzersizin [22, 23] PKOS hastalarında MSNA ve noradrenalin deşarjını azalttığı; obstrüktif uyku apnesinin (CPAP, continuous positive airway pressure) ile tedavisinin de benzer şekilde plazma noradrenalin düzeyleri ve diyastolik kan basıncını azaltarak kardiyak sempatovagal dengeyi iyileştirdiği görülmüştür [24]. Hipertansif PKOS'lu iki adet olguda renal sempatik denervasyonun sempatik aktiviteyi normalleştirip, noradrenalin salınımını ve kan basıncını düşürdüğü beraberinde insülin sensitivitesini de iyileştirildiği gözlemlenmiştir [245].

Sempatik ve parasempatik sistem birlikte otonom sistemi oluşturur. Stress altında “Savaş ya da kaç” yanıtını düzenler bunun yanı sıra kalbin inotropik –kronotropik kontrolü , vasküler tonus, pupiller çap ve üriner boşaltımdan sorumludur. Bu olaylar sinaptik aralığa noradrenalin salınımı ve takibinde alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşir[20].

İlgili hedef organlarda bölgesel sempatik aktivite deşarjını ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [246]. Bunlar arasında kalp atım hızı ve kan basıncı değişkenliğinin değerlendirilmesi [247], mikronörografi [248, 249] ve izotop ile dilüe edilmiş noradrenalin ölçümü yer almaktadır [250, 251].

Şekil 13 .Sempatik sinir aktivite ölçüm metodları [20]



Kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV), kalp hızında atımdan atıma değişikliğin ölçülmesi otonom sistemin indirekt değerlendirilme metodudur. Hem sempatik hem parasempatik sistemin değerlendirilmesini sağlar. Kalp hızındaki frekans spesifik fluktuasyonlar power spektrum analiz ile non invaziv olarak değerlendirilebilir. Yüksek frekanslı komponent (HF: 0.15–0.4 Hz) vagal kontrolü , düşük frekanslı komponent (LF: 0.04–0.15 Hz) ve LF/ HF oranı sempatik aktiviteyi ve sempatovagal balansı gösterir. HRV 'nin ölçülmesi klinik açıdan anlamlı olabilir çünkü kalp yetmezliği ve geçirilmiş myokard infarktüsü sonrası azalmış HRV'nin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [252].

İlk olarak 1968'de Hagbarth ve Vallbo tarafından tanımlanan mikroneurografi, sempatik nöral aktivitenin direkt ölçüm metodudur [248]. İnce elektrotlar ile cilt veya kasın afferent ve efferent sinir aksonlarından gelen "burst " aktiviteler kaydedilmektedir. Bu yöntem için genellikle, kolay erişilebilir olması nedeni ile peroneal sinir seçilmekte ve efferent postganglionik sempatik sinir aktiviteyi vermektedir. [253, 254].

Sempatik deri yanıtı (Sympathetic skin response ,SSR) ise deriden kaydedilmektedir ve ter bezlerinin sempatik aktivasyonunu sağlayan sinir liflerindeki potansiyel değişikliktir. Bu yanıt polisynaptik refleks arkının aktivasyonu sonucu gelişir. Refleks arkını etkileyen ve

potansiyel değişikliği meydana gelmesi sebep olan etken non-miyelinize (tip C) lifler aracılığı ile kolinerjik etki sayesinde aktive olan ekrin ter bezleridir [255].

Bölgesel plazma noradrenalin yayılımının ölçölmesi böylece bireysel organlarda sempatik aktivite hakkında bilgi sağlayabilir. Böyle bir yaklaşım, kalp ve böbrekler gibi daha az kolay erişilebilir alanlarda özellikle yararlı olabilir. Sinir depolarizasyonunu takiben, sinapsiste kalan herhangi bir noradrenalin plazmaya çıkar ve bu nedenle plazma konsantrasyonu direkt olarak sempatik nöronal değarj ile ilişkilidir [256]. Böylelikle tritiye noradrenalinin infüze edilmesiyle, endojen noradrenalinin plazmaya akışı, izotop dilüsyonu ile ölçülebilir [250, 251]. Plazma noradrenalin konsantrasyonları, radyoaktif noradrenalin kullanılmadan da ölçülebilir, ancak bu yöntemin sensitivitesi sınırlıdır ve tekrarlanabilir değildir [257]. Bu yöntemlerin hiçbirisi tek başına altın standart değildir, pratikte çoğunlukla birden fazla yöntem kombine uygulanır.

Artmış adipoz doku istirahat halinde artmış sempatik aktiviteyle ilişkilidir. Santal obezitenin sempatik aktivitede artışı nasıl sağladığı yeterince açık olmamakla beraber aşırı enerji alımına bağlı vücutta ısı üretiminin artması şeklinde açıklanabilir. Özetle insanlarda sempatik aktivite aşırı beslenme ile artar, açlık ile azalır. Sempatik sinir aktivitesi total veya subkutanöz yağ dokusundan daha çok visseral yağ doku ile ilişkilidir [20]. Kahverengi yağ dokunun  $\beta$  adrenerjik reseptörler aracılığı ile sempatik sistem tarafından uyarılması termogenezi artırır, beyaz yağ dokuda lipolizi uyarır bu da non esterifiye serbest yağ asitlerinin üretimine artırır ki bu da insülin direncine katkı sağlayabilir. Sonuç olarak artmış sempatik aktivitenin kronik dönemde yağ dokuda bozulmuş katekolamin sinyalizasyonuna, buna bağlı azalmış metabolizma ve artmış insülin direncine yol açtığını söylemek mümkündür [258].

Sempatik aktivite ile ilgili hayvanlarda yapılan bir çalışmada intraserebral insülin enjeksiyonunun arkuat nükleus üzerinden sempatik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir [259, 260]. İnsanlarda insülinin sempatik aktiviteye etkisini gösteren çalışmaların sonucuna göre, hiperinsülinemi hem MSNA'yı hem de MSNA'nın arteriyel baroreflaks üzerindeki etkisini artırmaktadır [261–263]. Landsberg, merkezi insülin direncinin, hipotalamik nöronlarında insülin aracılı glikoz metabolizması ile sempatik aktivite artışına katkıda bulunduğunu ve hipotalamus ve beyin sapı sempatik merkezlerde inhibitör yolun baskılanmasına yol açtığını öne sürmüştür [264].

Sempatik hiperaktivite de insülin direncine katkı sağlayabilir. Masuo ve arkadaşları; obez olmayan, normotansif 433 erkek üzerinde yaptıkları çalışmada 5 yıllık takip sürecinde

plazma noradrenalin düzeylerinin, artan kan basıncı, VKİ ve insülin direncini öngörmede bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir [265]. Sonuç olarak sempatik aktivite ile insülin direnci arasındaki ilişkinin karmaşık ve çift yönlü olduğu söylenebilir.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) kardiyovasküler hastalık için bilinen bir risk faktörüdür ve aynı zamanda artmış insülin direnci ve Tip 2 DM ile ilişkilidir. İlave olarak, yapılan çalışmalara göre PKOS hastalarında OSA görülme riski artar , hatta obezite varlığında bu oran %44-70 olarak gösterilmiştir [266–268]. OSA, vücut ağırlığından bağımsız olarak artmış MSNA ile ilişkilidir [269, 270]. Ayrıca, kardiyak sempatik uyarı, kardiyovasküler hastalık yokluğunda bile OSA’da artmış izlenebilir [270]. OSA’da sempatik hiperaktivite nedeni ile artan kardiyovasküler hastalık riski CPAP tedavisi ile azaltılabilir [271].

### **2.10.1.Ovaryan Sempatik Tonus**

Fare modellerinde tek doz estradiol valerat enjeksiyonu ile elde edilen polikistik over elde edilen müdahale grubunda ortalama sistolik kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Buna ilaveten, artmış sempatik aktiviteyle uyumlu olarak hipotalamik paraventriküler nükleusta (PVN)  $\alpha 1a$  adrenoseptör messenger RNA (mRNA) ekspresyonu daha yüksek ve  $\alpha 2a$  adrenoseptör mRNA (sempato-inhibitör reseptör) ekspresyonu daha düşük düzeyde izlenmiştir [272]. Bununla birlikte, östradiol tedavisi, yumurtalık morfolojisi değişime, anovulasyon ve artmış lüteinizan hormon (LH) konsantrasyonlarına yol açsa da, buna artmış insülin direnci, santral yağ kütlesi veya hiperandrojenizm eşlik etmemiştir. Bu bulgular fare modelinin, insandaki PKOS sendromunu tam olarak özetlemediğini düşündürmektedir. Diğer çalışmalarda aynı yöntemle geliştirilen PKOS tablosunda, anterior hipotalamik sinirlerde noradrenerjik aktivitenin arttığı izlenmiştir [273]. Ayrıca teka hücreleri ve interstisyel dokuda  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin downregülasyonun , estradiol valerat ile tedavi edilen fare modellerinde artmış sempatik yanıtı katkısı olduğu düşünülmektedir. Dikkat çekici olarak bu mekanizma overlerde polikistik gelişimin öncesinde meydana gelmektedir, bu da sempatik aktivasyonun PKOS patogenezinde rolü olduğu fikrini desteklemektedir [274].

Daha sonraki çalışmalar estradiol valerat ile tedavi edilmiş sıçanlarda intraovaryan NGF sentezini arttığını görmüşler ve NGF’nin artmış sempatik aktivite için iyi bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır [275]. Yine farelerle yapılan bir çalışmada ,NGF üreten progenitor hücrelerin overlere enjekte edilmesi ile foliküler dinamiğin değiştiği ve androjen sentezinin arttığını izlenmiştir [276]. Bu durumda NGF ‘nin de ovaryan patolojilere katkısı



olduğu önerilmiştir. Sempatik aktiviteyi normalize eden elektroakapunktur tedavisi ile NGF düzeyinin de normalde döndüğü görülmüştür [286].

### 2.10.2. Genel Sempatik Tonus

Artan ovarian sempatik aktiviteye ek olarak, PKOS 'ta sempatik sinir aktivitesinde de genel bir artış olduğu söylenebilir (Tablo 7). Ancak bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, ölçümelerini otonomik fonksiyonun nonspesifik belirleyicileri ile sınırlanmıştır. Yapılan çalışmalarda sempatik aktivasyon katekolaminlerin ve metabolitlerinin ölçümüyle gösterilmiştir. PKOS'lu erişkinlerde yapılan bazı çalışmalarda idrarda azalmış homovanillik asit (HVA); plazma ve idrarda artmış 3-metoksi-4-hidroksifenilglükol (MHPG) bildirilmiştir [278–280].

Son zamanlarda, PKOS'ta sempatik aktivite ile ilgili yapılan çalışmalar, indirekt otonom fonksiyon ölçütleri olan kalp hızı değişkenliği (Heart Rate Variability, HRV) ve egzersiz sonrası kalp atım toparlanma hızına (Heart Rate Recovery ,HRR) yönelmiştir [281–283]. Yıldırım ve arkadaşları, PKOS ve kontrol grubunda istirahatte HRV'yi karşılaştırmıştır. HRV parametrelerinin spektral analizi sonucunda PKOS grubunda, HF komponent düşük, LF komponent ve LF/HF oranı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular artmış sempatik ve azalmış parasempatik yanıt ile uyumludur [281]. Giallauria ve arkadaşları PKOS (n=75) ve sağlıklı kontrol (n=75) grubundan oluşan çalışmada egzersiz sonrası HRR'yi karşılaştırmış ve sonuçlarına göre HRR, PKOS grubunda daha düşük, VKİ ve insülin sensitivitesiyle ters orantılı, testosteron düzeyleri ile de ilişkisiz bulmuştur [283].

Literatürde sempatik aktivitenin direk ölçüm metodu olan MSNA parametresini PKOS olgularında değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. 20 kişilik PKOS, 18 kişilik sağlıklı kontrolden oluşan çalışmada sempatik sinir yanıtı PKOS'ta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş; total ve serbest testosteron ile kolesterol düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür [284].

Buna karşın Lambert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PKOS ve kontrol grubu arasında HRV açısından bir fark izlememiş, Özkeçeci ve arkadaşları da benzer şekilde kardiyak otonomik fonksiyon açısından PKOS ve kontrol grubunda anlamlı fark saptamamıştır [285].

Sempatik eksitasyona tedavi amaçlı müdahalede kilo kaybı, insülin direnci ve hipertansiyona yönelik farmakoterapi , OSA tanılı hastalar için CPAP tedavisi , elektroakapunktur ve renal denervasyon gibi birçok faydalı olduğu düşünülen ancak üzerinde daha fazla çalışma yapılması gereken yöntemler mevcuttur.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamız prospektif, olgu-kontrol çalışması olarak Ekim 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji ve Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı polikliniklerinde gerçekleştirildi. Katılımcılar kontrasepsiyon amaçlı başvuran kadınlar arasından seçildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu ve sonrasında Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalardan çalışmaya alınmadan önce yazılı ve sözlü onamlar alındı

Katılımcıların iki ayrı grupta toplandı.

1. Oral kontrasepsiyon talebi ile başvuran PKOS (olgu) grubu
2. Oral kontrasepsiyon talebi ile başvuran PKOS olmayan sağlıklı kontrol grubu

2003 Rotterdam kriterleri kullanılarak PKOS tanısı alan kadınlar olgu grubu olarak sınıflandırılırken [45]; sağlıklı, öncesinde infertilite öyküsü olmayan, menstrüel siklusu düzenli (22-35 gün) kadınlar kontrol grubu olarak tanımlanmıştır. Çalışma dahil edilme ve dışlanma kriterleri ise aşağıda belirtilmiştir;

#### **Dahil Edilme Kriterleri:**

1.  $20 \leq \text{yaş} \leq 40$
2. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış (Belirtilen kriterlerden ikisi 1-oligoanovulasyon(intermenstrual interval  $>35$  gün) 2-USG’ de polikistik over görüntüsü (2-9 mm boyutunda ,  $\geq 12$  folikül) ya da artmış over hacmi ( $>10\text{ml}$ ) 3-klinik/ biyokimyasal hiperandrojenizm belirtileri)
3. Fertilite beklentisi olmayan hastalar

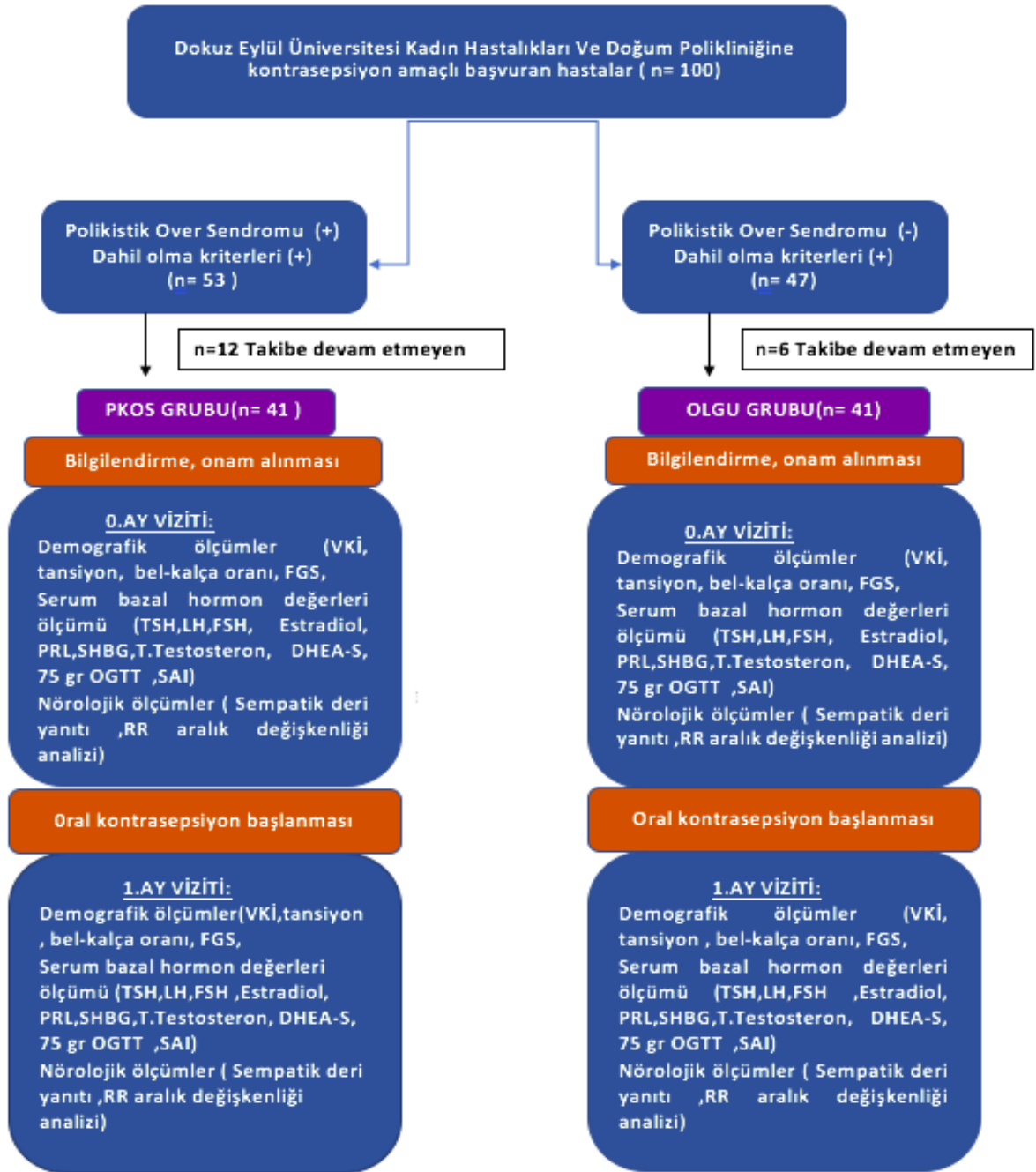
#### **Dışlanma Kriterleri:**

1.  $\leq 20$  yaş,  $\geq 40$  yaş
2. Maligniteler, başlangıç transvajinal ultrason (TVUSG) görüntüsünde doğumsal veya kazanılmış yapısal anormallikler
3. Gebelik
4. Laktasyon
5. Galaktore varlığı

6. Son 6 ay içinde endokrin ve sempatik sisteme etki gösteren herhangi bir ilaç kullanım öyküsü
7. Oral hipoglisemik /insülin duyarlılaştırıcı ajan kullanımı öyküsü varlığı
8. PKOS dışı endokrin hastalıklar (Diyabetes Mellitus; adrenal gland hastalıkları, androjen sekrete eden tümörler, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi)
9. Hipotalamohipofizer aksı ve insülin ve /veya glisemik aksı bozabilecek diğer sistemik hastalıkların varlığı
10. Eşlik eden herhangi bir ciddi sistemik hastalık varlığı

Kontrol grubunda 47 hasta, PKOS grubunda 53 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 14). Her iki grupta toplam 18 hasta (Kontrol grubunda 6, PKOS grubunda 12 hasta) kontrol muayenesine gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Hem PKOS hem kontrol grubundaki tüm hastalara homojenizasyon açısından tek bir oral kontraseptif, monofazik, 30 microgram etinil estradiol / 2 mg dienogest (Dienille<sup>®</sup>; Exeltis, Sarıyer, İstanbul) 21 film kaplı tablet başlandı. Takip sırasında ikinci değerlendirmeler tüm hastalarda 4. haftada yapıldı.

**Şekil 14.** Araştırma Akış Şeması



### 3.2 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. Ayrıca sempatik aktiviteyi değerlendirmek amacıyla Nöroloji Anabilim dalı /nörofizyoloji bilim dalı /elektromiyografi laboratuvarında sempatik deri yanıtı ve kalp hızı değişkenliği ölçümleri yapıldı.

Tüm olgular sırası ile aşağıdaki prosedürlerden geçirilerek değerlendirildi:

1. Antropometrik ölçümler;kilo, boy, vücut kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ), 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 [286].
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 indeks; (total testosteron/seks hormon bağlayıcı globulin ) $\times 100$  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. Katılımcılar PKOS grubu ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruba 4 hafta süreyle monofazik, 30 microgram etinil estradiol / 2 mg dienogest içeren preparat (Dienille®; Exeltis, Sarıyer, İstanbul) günde bir kez olmak üzere verildi.
5. Hasta grubu başvuru sırasında ve 4 hafta sonunda adet 2. veya 3.günü alınan kan örneklerinde çalışılan parametreler ve laboratuvarımızda kabul edilen normal değer

aralıkları belirtilmiştir. 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), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) (19-379 ug/dL), prolaktin (PRL)(3.8 -26.7 ng/mL), tiroid stimulan hormon (TSH) (0,34-5.6 µIU/mL), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) (19.8-155.2 nmol/mL), OGTT 75 gr ( Bozulmuş glukoz toleransı  $\leq$  140, diyabet  $\geq$ 200,) plazma düzeylerine bakıldı.İnsülin rezistansı ve glukoz toleransı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre bazal 75 gram oral glukoz tarama testi (OGTT) yapılarak değerlendirildi [287]. Başlangıç ve 4. haftada değerler karşılaştırıldı.

6. TSH, LH, FSH, Estradiol, PRL, SHBG, Total Testosteron, DHEA-S kemilüminesan imünoassay yöntemi ile Beckman Dxi 800 cihazında; 75 g OGTT ise Beckman AU 5800 cihazında fotometrik yöntemle çalışıldı.
7. Sempatik deri yanıtı için Medelec marka ENMG cihazında SSR programı kullanıldı. Test eksternal stimulan kaçınmak amacıyla sessiz ve loş bir odada yapıldı. Derinin ısısı yaklaşık 32°C civarında tutularak, gümüş klorür disk elektrotlar kullanıldı. Elde aktif elektrot avuc içine, referans elektrot elin sırtına yerleştirildi. Topraklama elektrotları el bilek hizasına yapıştırıldı. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2,0 Hz, üst frekans limiti 100-2000 Hz'e ayarlandı. Rektanguler tek elektrik şoklar ile sabit akım uyarımı 0,2-0,5 ms süreli 10-30 mA şiddetinde uyarılarak aynı anda her iki ekstremiteden kayıt yapıldı. Habitüasyonu engellemek için uyarılar arasında en az 60 sn beklendi. Kayıtlama 2 Hz filtreleme, amplifikatör 0,5 mV/division, süpürme hızı 1 s/division ve 10 sn'lik analiz zamanı ile yapıldı. İlk ortaya çıkan pozitif ya da negatif defleksiyon değerlendirilerek latans ve amplitud incelendi. Amplitüd hesaplanırken 'peak to peak' mesafesi göz önüne alındı.

R-R aralık değişkenliği için Medtronic/Keypoint marka ENMG cihazı otonom sinir sistemi test programı kullanıldı. Valsalva manevrasında ve oturur pozisyondan ayağa kalkarken R-R aralık değişkenlikleri incelendi. İlk değerlendirme esnasında hastalara polinöropati ekartasyonu amacıyla bir üst bir alt ekstremiteden sinir ileti incelemesi yapıldı. Polinöropati bulgusu olmayan hastalar çalışmaya alındı.

### 3.3 İstatistik

Çalışmaya dahil edilen iki grup ortalamasının karşılaştırılması temelinde, etki büyüklüğü 0.84 alınarak, alfa 0.05, power 0.95 alındığında en az 38 'er kişinin gruplara alınması planlandı. Araştırmada kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde ile sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Veriler SPSS 22.0 paket programında değerlendirildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri bağımsız gruplarda t-testi kullanılarak yapıldı. Bağımlı gruplardaki eşdeğer veriler için paired t test kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 82 olgunun ortalama yaşları  $28.34 \pm 5.63$  olup, PKOS grubunda ortalama yaş değerinin kontrole kıyasla daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla  $26.44 \pm 4.57$  ile  $30.24 \pm 5.99$ ,  $p=0.002$ ). Olguların başlangıç klinik özellikleri değerlendirildiğinde, PKOS grubunda oligomenore (%68) ile klinik hiperandrojenizm bulguları açısından, hirsutizm (%82.9) ve akne (%58.5) oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ve sonuçlar Tablo 8’de özetlendi. 1 aylık tedavi sonunda hastaların bu yakınmalarında istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı. Her iki grupta sigara kullanımı 10adet/günden az olmak üzere PKOS grubunda %36.6 (n=15), kontrol grubunda %24.4 (n=10) olarak saptandı. Bu oranlar istatistiksel açıdan benzerdi. Buna karşın iki grup arasında parite oranı, PKOS grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük izlenirken ( $p=0.049$ ); VKİ ve BKO’ları açısından fark gözlenmedi.

PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama arteriyel basınç (sırasıyla  $87.65 \pm 7.89$  mmHg ile  $82.69 \pm 6.65$  mmHg,  $p=0.003$ ) ve Ferriman Galwey skorları (sırasıyla  $9.12 \pm 2.77$  ile  $5.24 \pm 1.49$ ,  $p<0.001$ ) sağ ve sol over over volümleri (sırasıyla  $p=0.001$  ile  $p<0.001$ ) ve antral folikül sayıları (sağ over için sırasıyla  $12.12 \pm 2.81$  ile  $7.73 \pm 1.94$ ,  $p<0.001$ ; sol over için sırasıyla  $12.80 \pm 3.60$  ile  $7.75 \pm 1.86$ ,  $p<0.001$ .) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Çalışmamızda PKOS olguları arasında en sık görülen fenotip klasik tip PKOS olarak saptandı (%36.6) ve oranlar Tablo 9’da özetlendi.



**Tablo 8.** Bazal demografik ve klinik özellikler

|                                         | <b>PKOS<br/>(n=41)</b> | <b>KONTROL<br/>(n=41)</b> | <b>*p</b>        |
|-----------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>                        | 26.44± 4.57            | 30.24±5.99                | <b>0.002</b>     |
| <b>Gravida</b>                          | 0.34±0.93              | 0.68±1.05                 | 0.126            |
| <b>Parite</b>                           | 0.21±0.61              | 0.53±0.80                 | <b>0.049</b>     |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>           | 23.50±3.83             | 22.34±2.04                | 0.092            |
| <b>BKO</b>                              | 0.78±0.05              | 0.78±0.05                 | 0.716            |
| <b>Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)</b> | 87.65±7.89             | 82.69±6.65                | <b>0.003</b>     |
| <b>Ferriman Galwey Skor</b>             | 9.12±2.77              | 5.24±1.49                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Endometrium kalınlığı</b>            | 4.53±1.68              | 4.18±1.40                 | 0.319            |
| <b>Sağ Over Volumü (cm<sup>3</sup>)</b> | 14.82±3.92             | 12.16±2.96                | <b>0.001</b>     |
| <b>Sol Over Volumü (cm<sup>3</sup>)</b> | 15.00±3.44             | 12.21±2.92                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sağ Over Folikül Sayısı</b>          | 12.12±2.81             | 7.73±1.94                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sol Over Folikül Sayısı</b>          | 12.80±3.60             | 7.75±1.86                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Toplam Folikül Sayısı</b>            | 24.92±6.15             | 15.48±3.55                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sigara</b>                           | %36.6                  | %24.4                     | 0.230            |
| <b>Akne</b>                             | %58.5                  | %34.1                     | <b>0.027</b>     |
| <b>Alopesi</b>                          | %31.7                  | %34.1                     | 0.814            |
| <b>FGS ≥ 8</b>                          | %82.9                  | %9.8                      | <b>&lt;0.001</b> |

**Tablo 9.** PKOS Fenotiplerine göre olguların dağılımı

| <b>GRUP</b>                                          | <b>Sayı</b> | <b>%</b> |
|------------------------------------------------------|-------------|----------|
| <b>Fenotip A (HA + Anovulasyon + PCOM)</b>           | 11          | 26.8     |
| <b>Fenotip B (HA + Anovulasyon + Normal over)</b>    | 6           | 14.6     |
| <b>Fenotip C (HA + Ovulatuvar + PCOM)</b>            | 15          | 36.6     |
| <b>Fenotip D (Normoandrojenizm+Anovulasyon+PCOM)</b> | 9           | 22       |

Hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin PKOS ve olgu grupları için ortalama değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir. Başvuru sırasındaki estradiol, FSH, PRL, TSH, SHBG, serbest androjen indeksi, OGTT 0 .ve 2. Saat değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Serum LH seviyesi, LH/FSH oranı; serum DHEAS ve total

testosteron düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi.

**Tablo 10.** Bazal biyokimyasal ve hormonal parametreler

|                           | GRUP I-<br>PKOS<br>(n=41) | GRUP II-<br>Kontrol<br>(n=41) | *p           |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------|
| Estradiol (pg/ml)         | 68.53 ± 35.53             | 76.46 ± 40.78                 | 0.351        |
| FSH (mIU/mL)              | 6.39 ± 4.06               | 6.49 ± 2.62                   | 0.890        |
| LH (mIU/mL)               | 9.38 ± 8.14               | 6.51 ± 3.70                   | <b>0.044</b> |
| LH/FSH Oranı              | 1.72 ± 1.39               | 1.14 ± 0.87                   | <b>0.026</b> |
| Prolaktin (ng/mL)         | 11.97 ± 5.42              | 10.40 ± 5.54                  | 0.201        |
| TSH (µU/ml)               | 1.34 ± 0.80               | 1.60 ± 0.75                   | 0.131        |
| DHEAS (µg/dl)             | 280.83 ± 87.5             | 228.08 ± 116.25               | <b>0.023</b> |
| Total Testosteron (ng/dl) | 0.65 ± 0.24               | 0.54 ± 0.21                   | <b>0.040</b> |
| SHBG (nmol/l)             | 67.03 ± 50.03             | 70.88 ± 30.85                 | 0.676        |
| Serbest Androjen İndeksi  | 7.51 ± 13.84              | 6.01 ± 15.26                  | 0.642        |
| OGTT (0. Saat) (mg/dL)    | 83.80 ± 10.45             | 87.41 ± 17.47                 | 0.260        |
| OGTT (2. Saat) (mg/dL)    | 99.97 ± 16.07             | 100.58 ± 16.81                | 0.867        |

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tüm parametrelerdeki değişim değerleri Tablo 11’de gösterildi. Başlangıç ve kontrasepsiyonun 1. Ay klinik ve bazal hormon değerlendirmesinde PKOS grubunda FGS skoru ( $p=0.011$ ), over volümleri (her iki over için  $p<0.001$ ), antral folikül sayıları (her iki over için  $p<0.001$ ), LH ( $p=0.011$ ), LH/FSH oranları ( $p=0.003$ ) ile androjen hormon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenirken (DHEAS için  $p=0.001$ ; total testosteron için  $p=0.011$ ); VKİ ( $p=0.008$ ) ve seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerinde belirgin artış gözlemlendi ( $p=0.007$ ). Kontrol grubunda ise benzer şekilde LH/FSH oranında, serum total testostere seviyelerinde, her iki over volümlerinde ve antral folikül sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi.

**Tablo 11.** Grup I ve II' nin 0. ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması

|                                     | GRUP I- PKOS<br>(n=41) |              |                  | GRUP II-<br>Kontrol<br>(n=41) |               |                  |
|-------------------------------------|------------------------|--------------|------------------|-------------------------------|---------------|------------------|
|                                     | 0.a<br>y               | 1.ay         | *<br>p           | 0.ay                          | 1.a<br>y      | *p               |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )            | 23.50±3.83             | 23.74±3.87   | <b>0.008</b>     | 22.34±2.04                    | 22.39±2.04    | 0.514            |
| BKO                                 | 0.78±0.05              | 0.78±0.06    | 0.610            | 0.78±0.05                     | 0.78±0.06     | 0.480            |
| Ortalama Arteriyel<br>Basınç (mmHg) | 87.65±7.89             | 88.89±7.43   | 0.205            | 82.69±6.65                    | 85.30±5.97    | <b>0.017</b>     |
| Ferriman Galwey Skor                | 9.12±2.77              | 8.87±2.57    | <b>0.011</b>     | 5.24±1.49                     | 5.21±1.47     | 0.323            |
| Endometrium kalınlığı               | 4.53±1.68              | 4.25±1.13    | 0.180            | 4.18±1.40                     | 4.00±0.79     | 0.253            |
| Sağ Over Volüm (cm <sup>3</sup> )   | 14.82±3.92             | 13.50±3.54   | <b>&lt;0.001</b> | 12.16±2.96                    | 11.22±2.48    | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Over Volüm (cm <sup>3</sup> )   | 8.93±3.27              | 13.51±3.06   | <b>&lt;0.001</b> | 12.21±2.92                    | 11.18±2.81    | <b>&lt;0.001</b> |
| Sağ Over AFC                        | 12.12±2.81             | 10.89±2.23   | <b>&lt;0.001</b> | 7.73±1.94                     | 7.04±2.02     | <b>&lt;0.001</b> |
| Sol Over AFC                        | 12.80±3.60             | 11.45±3.28   | <b>&lt;0.001</b> | 7.75±1.86                     | 7.17±1.61     | <b>0.001</b>     |
| Toplam Folikül Sayısı               | 24.92±6.15             | 22.34±5.20   | <b>&lt;0.001</b> | 15.48±3.55                    | 14.21±3.40    | <b>&lt;0.001</b> |
| Estradiol (pg/ml)                   | 68.53±35.53            | 59.48±36.43  | 0.187            | 76.46±40.78                   | 78.80±50.33   | 0.770            |
| FSH (mIU/ml)                        | 6.39±4.06              | 6.01±3.52    | 0.320            | 6.49±2.62                     | 5.37±1.62     | <b>0.008</b>     |
| LH (mIU/ml)                         | 9.38±8.14              | 6.23±4.14    | <b>0.011</b>     | 6.51±3.70                     | 5.75±4.62     | 0.365            |
| LH/FSH Oranı                        | 1.72±1.39              | 1.15±0.89    | <b>0.003</b>     | 1.14±0.87                     | 1.09±0.80     | <b>0.006</b>     |
| DHEAS (µg/dl)                       | 280.83±87.56           | 257.04±86.93 | <b>0.001</b>     | 228.08±116.25                 | 216.90±112.61 | 0.183            |
| Prolaktin (ng/ml)                   | 11.97±5.42             | 11.10±4.53   | 0.354            | 10.40±5.54                    | 11.34±5.51    | 0.211            |
| TSH (µU/ml)                         | 1.34±0.80              | 1.39±0.65    | 0.648            | 1.60±0.75                     | 1.37±0.72     | <b>0.005</b>     |
| Total Testosteron (ng/dl)           | 0.65±0.24              | 0.58±0.25    | <b>0.011</b>     | 0.54±0.21                     | 0.50±0.22     | <b>0.028</b>     |
| SHBG (nmol/l)                       | 67.03±50.03            | 84.75±57.98  | <b>0.007</b>     | 70.88±30.85                   | 66.60±33.17   | 0.317            |
| Serbest Androjen İndeksi            | 7.51±13.84             | 4.26±4.93    | 0.133            | 6.01±15.26                    | 4.43±6.02     | 0.330            |
| OGTT (0. Saat) (mg/dL)              | 83.80±10.45            | 83.65±9.97   | 0.942            | 87.41±17.47                   | 86.60±14.65   | 0.754            |
| OGTT (2. Saat) (mg/dL)              | 99.97±16.07            | 98.68±15.11  | 0.646            | 100.58±16.81                  | 97.82±16.16   | 0.317            |

PKOS ve kontrol grubunun başvuru sırasındaki sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz parametreleri (valsava testi, standup testi ) Tablo 12’de gösterilmiştir. SSR amplitüd, R-R analiz valsava testi ortalama değerleri PKOS grubunda daha yüksek bulundu. Bununla birlikte SSR latens ortalama değeri PKOS grubunda düşük izlenmişken, R-R analiz stand-up testi her iki grupta benzerdi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 12.** Grup I ve II' nin sempatik deri yanıtı ve R-R analiz başlangıç değerlerinin karşılaştırılması

|                                   | <b>PKOS<br/>(n=41)</b> | <b>Kontrol<br/>(n=41)</b> | <b>*p</b> |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|-----------|
| <b>SSR Latens (sn)</b>            | 1.43±0.33              | 1.58±0.36                 | 0.056     |
| <b>SSR Amplitüd (mV)</b>          | 2.48±2.25              | 1.85± 2.13                | 0,195     |
| <b>R-R Analiz Standup (30/15)</b> | 1.09±0.17              | 1.09±0.19                 | 0,562     |
| <b>R-R Analiz Valsalva</b>        | 1.51±0.34              | 1.47±0.32                 | 1.000     |

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz parametrelerindeki değişim Tablo 13'de gösterilmiştir. PKOS grubunda, SSR latens (0. ay ortalama değeri 1.43±0.33 sn, 1.ay ortalama değeri 1.35±0.34 sn), SSR amplitüd (0.ay : 2.48±2.25 mV, 1.ay: 1.92±1.73 mV) ve R-R analiz valsalva testi (0. ay ortalama değeri 1.51±0.34, 1.ay ortalama değeri 1.45±0.40) değerlerinde başlangıç düzeylerine göre azalma olduğu izlendi. Ancak bu fark istatistiksel anlamlı değildi.

Kontrol grubunda ise SSR amplitüd ve R-R analiz valsalva testi ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişkenlik gözlenmedi. Buna karşın SSR latens 0. ay ortalama değeri 1.58±0.36 sn iken, 1.ay ortalama değerinin 1.34±1.41 sn olarak artış gösterdiği belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). R-R analiz standup testi 0.ve 1.ay ortalama değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi. (0. ay ortalama değeri 1.09±0.19 , 1.ay ortalama değeri 1.01±0.13 sn,  $p=0,027$ )

**Tablo 13.** Grup I ve II' nin sempatik deri yanıtı ve R-R analiz 0. ve 1.ay değerlerinin karşılaştırılması

|                                   | GRUP I- PKOS<br>(n=41) |           |        | GRUP II-<br>Kontrol<br>(n=41) |                  |                |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|--------|-------------------------------|------------------|----------------|
|                                   | 0.ay                   | 1.ay      | *<br>p | 0.ay                          | 1<br>.<br>a<br>y | *p             |
| <b>SSR Latens (sn)</b>            | 1.43±0.33              | 1.35±0.34 | 0.366  | 1.58± 0.36                    | 1.34± 1.41       | < <b>0.001</b> |
| <b>SSR Amplitüd (mV)</b>          | 2.48±2.25              | 1.92±1.73 | 0.195  | 1.85±2.13                     | 2.38± 2.25       | 0.255          |
| <b>R-R Analiz Standup (30/15)</b> | 1.09±0.17              | 1.10±0.25 | 0.833  | 1.09±0.19                     | 1.01± 0.13       | <b>0.027</b>   |
| <b>R-R Analiz Valsalva</b>        | 1.51±0.34              | 1.45±0.40 | 0.282  | 1.47±0.32                     | 1.42± 0.34       | 418            |

PKOS grubu fenotiplere göre incelendiğinde sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz parametreleri (valsalva testi, standup testi ) açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda ek olarak yaş, VKİ, BKO, ortalama arter basıncı, hormonal parametreler (estradiol, LH, FSH, LH/FSH, PRL, TSH, SHBG, serbest androjen indeksi, total testosteron, DHEAS) ve OGTT 0 .ve 2. saat değerleri ile sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz parametreleri (valsalva testi, standup testi) arasında korelasyon analizi yapıldı. SHBG ve VKİ ile R-R standup testi değerleri arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon bulunurken, DHEAS ile R-R standup testi değerleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulundu (Tablo 14).

**Tablo 14. SHBG, VKİ, DHEAS ile R-R Standup korelasyon analizi**

| Değişkenler  | Korelasyon Katsayısı | *p    |
|--------------|----------------------|-------|
| <b>SHBG</b>  | -0.351               | 0.025 |
| <b>DHEAS</b> | 0.324                | 0.039 |
| <b>VKİ</b>   | -0.345               | 0.027 |

## 5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur[288] . Obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların birlikteliği ile karakterizedir ve bu bileşenlerin çoğu artmış sempatik tonus ile ilişkilidir [20].

PKOS'ta metabolik hastalık komponentleri olarak bilinen obezite, dislipidemi, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli risk faktörleridir. Adrenerjik aşırı aktivitenin PKOS'ta görülen bu metabolik anormalliklerin oluşumuna ön ayak olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle adrenerjik aşırı aktivite, kardiyovasküler bozuklukların gelişiminde önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir [8–10]. Literatüre göre otonom sinir sistemi, ovaryan fizyolojinin düzenlenmesinde de önemli rol oynar [13]. Yapılan kalp hızı değişkenliği (R-R) analizleri sonucu power spektrum analizi ile bakılan LF/HF oranları, PKOS'lu kadınlarda sempatovagal etkileşimdeki artış ile birlikte kalp hızının otonomik kontrolünün değiştiğini ortaya koymuştur [281]. PKOS'ta artmış sempatik aktiviteyi gösteren çalışmalar da bu görüşü desteklemektedir [14, 15]. Obezite, hiperinsülinemi ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi PKOS'un sık görülen ortak özellikleri, artmış kronik sempatik aktiviteyle ilişkilidir. Bu durum sempatik eksitasyonun PKOS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [20].

Bizim çalışmamızda, sempatik deri yanıtı parametrelerinde (SSR amplitüd ve SSR latens) ilk başvuru sırasında (0.ay), PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber, PKOS grubunda SSR latensi için düşük (sırasıyla  $1.43 \pm 0.33$  sn,  $1.58 \pm 0.36$  sn), SSR amplitüdü için yüksek (sırasıyla  $2.48 \pm 2.25$  mV,  $2.48 \pm 2.25$  mV) değerler bulundu (Tablo 12). Bu bulgular rölatif sempatik aktivite artışı ve sempatovagal imbalansı işaret etmekte idi. Öte yandan kalp hızı değişkenliği parametrelerinde (R-R valsalva, R-R standup) gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular Hashim ve arkadaşlarının çalışmasındaki verilerle uyumlu izlendi [289]. Kilit ve ark.'nın normal vücut ağırlığındaki PKOS ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmalardan elde ettikleri veriler de bulgularımızı destekler nitelikte idi [290]. Ayrıca, kardiyovasküler otonom sisteminin kantitatif bir belirteci olan R-R Valsalva (Valsalva testi) değerlerinde PKOS ve kontrol gruplarımız arasında fark bulunmadı. Bu bulgu, R-R Valsalva testinin hafif otonom disfonksiyonların erken dönem bulgusu olmaktan ziyade, ileri düzey sempatovagal imbalansın uzun dönem belirteci olması ile açıklanabilir [291,301]. Çalışmaya katılanların otonom sinir sistemi tutulumu yapan kronik hastalık öykülerinin olmaması ve R-R standup

(30/15) verilerimizde istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olması da bu durumu destekler niteliktedir.

PKOS'ta görülen sempatik aktivite değişikliğinin tedavisi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Literatüre göre kilo kaybı ve düşük frekanslı akupunktur uygulaması ile egzersizin PKOS hastalarında MSNA ve noradrenalin deşarjını azalttığı saptanmıştır [21- 23]. Benzer şekilde obstruktif uyku apnesinin CPAP ile tedavisinin de plazma noradrenalin düzeyleri ile diyastolik kan basıncını azaltarak kardiyak sempatovagal dengeyi iyileştirdiği görülmüştür [24].

Kombine oral kontraseptifler (KOK), gebelik düşünmeyen PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin düzeltilmesi ve adetlerin düzenlenmesi ile tedavinin temelini oluştururlar [25]. Ayrıca dismenore, menoraji, anemi, osteoporoz ve ektopik gebelik riskini azaltırlar. Uzun dönemde over ve endometrium kanserlerine karşı koruyucu oldukları bilinmektedir [26, 27]. Buna karşın PKOS'ta ilk seçenek olan kombine oral kontraseptiflerin otonom sinir sistem regülasyonuna olan etkisini araştıran bir çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamızda, polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda, KOK tedavisinin klinik, metabolik ve ultrasonografik parametreler ile birlikte sempatik sistem aktivitesine (sempatik deri yanıtı ve R-R analiz) olan etkilerini de kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirdik.

Çalışmamızda tedavi sonrası (1. ay) veriler değerlendirildiğinde PKOS grubunda, SSR amplitüdlerinde azalma saptandı (0.ay :  $2.48 \pm 2.25$  mV, 1.ay:  $1.92 \pm 1.73$  mV). Bu veri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sempatik deşarjın azalması lehinedir ve PKOS tedavisinde daha uzun süreli KOK kullanımının sempatik sinir sistemi regülasyonuna katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın otonom regülasyonda sempatik deşarjın azalması lehine, olması beklenen diğer etki SSR latens uzamasıdır. Bizim çalışmamızda ise KOK tedavisi verilen PKOS ve kontrol grubuna dahil olan katılımcılarda SSR latenste kısalma izlenmiştir. Bu bulgu PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubunda anlamlı bulunmuştur (Tablo 13). Bu durum, sempatik deri yanıtlarında elde edilen yanıtların multiformda ( pozitif , negatif , bifazik) olabilmesine bağlı olabilir. Buna ilave olarak SSR latens ölçümünde kullanılan imlecin, uyarı sonucu oluşan sinir iletisinin pik noktasına manuel olarak yerleştirilmesi, farklı sempatik latens yanıtlarının elde edilmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle SSR amplitüd, spesifikite ve sensitivite olarak SSR latense üstünlüğü bilinmektedir [289]. 1 aylık KOK tedavisi sonunda elde ettiğimiz R-R analiz sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan tek sonuç kontrol grubunda elde R-R standup testindeki azalmadır ( $p=0.027$ ). Bu bulgu, sempatovagal imbalansın artışına işaret

etmektedir ancak kontrol grubumuzun tamamen sağlıklı katılımcılardan oluşması ve otonom sinir sistemi bozukluğuna ait bulguları olmaması sebebi ile klinik olarak anlamlı değildir. Elde edilen bu verinin, ölçüm anındaki hasta anksiyetesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

PKOS grubunda ortalama yaş değeri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük izlendi (*sırasıyla 26.44±4.57 ile 30.24 ± 5.99, p=0,002*). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı görünse de SSR yanıt değerlendirmesinde aynı yaş grubu (16-46 yaş) aralığındaydı. Gruplar arası gravida oranları benzer olmasına karşın, parite oranları kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi (*p=0.049*). Bu durum, PKOS grubunda sağlıklı kadınlara kıyasla fertilitedeki farklılıklar ve kontrol grubunda daha ileri yaş olguların bulunmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda Ferriman Gallwey skor ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 8). Hirsutismus (FGS  $\geq 8$ ) görülme oranı PKOS hastalarında % 82.9, kontrol grubunda % 9.8 olarak saptanmıştır ve arada istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark gösterilmiştir ( $P = 0.001$ ). Onaltı çalışmayı ve 5647 PKOS'lu olguyu kapsayan bir meta-analizde, Ferriman Gallwey skor sistemine göre hirsutizm oranı % 57 olarak bulunmuştur [293]. Çalışmamızdaki oranın bu metaanalize göre yüksek olması ırksal özelliklerden kaynaklanabilir. 1. ay kontrol verilerinde PKOS grubunda anlamlı düşüş saptanmıştır (*p=0.011*) Literatürde hirsutismus ile ilgili veriler tedavi sonrası en erken etkinin 6 ay sonra kliniğe yansıdığını göstermektedir [294]. Bizim çalışmamızda tedavi süresi 1 ay olduğundan Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı düşüş beklenmemekteydi. Bu nedenle PKOS grubu için izlenen istatistiksel anlamlı düşüşün klinik olarak anlamlı olmadığı düşünüldü.

Polikistik over sendromlu hastalarda, serum androjen seviyelerinde yükseklik ve bunun kliniğe yansımaları üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Tedavide kullanılan KOK'lar bu parametreler üzerine etki etmekte, serum androjen düzeylerini düşürmektedir. Çalışmamızda DHEAS ve total testosteron düzeyleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (*sırasıyla p=0.023 , p=0.040*). 1 aylık tedavi sonunda total testosteron için her iki grupta, DHEAS için ise sadece PKOS grubunda istatistiksel anlamlı düşüş izlendi. Aynı zamanda 1.ayın sonunda PKOS grubunda SHBG düzeyinde anlamlı artış saptandı (*p=0.07*). Bu bulgular literatürdeki geçmiş çalışmalarla paralellik göstermekteydi [295].

Polikistik over sendromlu hastalarda LH salınımı ve dolayısıyla LH/FSH oranı artmıştır. LH/FSH oranının  $>2$  olması PKOS tanısını koymada yardımcı olmaktadır. LH/FSH oranı PKOS hastalarının yaklaşık %60-70'inde yüksek olarak saptanmaktadır. Bu durum



özellikle zayıf olan PKOS hastalarında daha belirgindir [296]. Golland, çalışmasında, KOK sonrası 3. ve 12. siklularda bakılan LH, FSH, LH/FSH değerlerinin hepsinde başlangıçtaki değerlere göre anlamlı azalma izlemiştir [297]. Karabulut ve arkadaşları, 30 hastayı dahil ettikleri ve etinil östrodiol /siproteron asetat verdikleri hastaların sonuçlarını değerlendirmişler. 6 aylık tedavi sonrası yaptıkları değerlendirmede LH ve FSH değerlerinde anlamlı değişiklik saptamamışlar, ancak estradiol seviyelerinde anlamlı azalma saptamışlardır [298]. Somunkıran'ın çalışmasında ise KOK kullanımının LH, FSH ve östrodiol üzerine azalma yönünde anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır [299]. Bu bilgiler ışığında KOK kullanımının serum estradiol , LH seviyesi ve LH/FSH oranı üzerine azaltıcı etkisinin olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda da bazal LH seviyeleri ve LH/FSH oranı PKOS grubunda anlamlı yüksek izlendi (Tablo 10). 1 aylık tedavinin sonunda PKOS grubunda her iki değerde; kontrol grubunda ise sadece LH/ FSH oranında anlamlı azalma izlenmiştir (Tablo 11). Estradiol düzeyinde de istatistiksel anlam içermeyen bir düşüş izlenmiştir. Bu veriler yukarıda bahsedilen çalışmaların verileri ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da overlerin volumleri ile folikül sayılarında tedavi sonrası anlamlı düşüşler olduğu izlendi (her iki grup için  $p<0.001$ ). Golland'ın, 22 PKOS olgusunu değerlendiren çalışmasında KOK verilen grupta hem over volumleri hem de folikül sayılarında 3. ay sonunda anlamlı azalma saptamışlardır [297]. Etler ve arkadaşları KOK ve KOK+metformin verdikleri iki PKOS tanıılı hasta grubunu karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada her iki grupta da over volumlerindeki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır [300]. Falsetti ve arkadaşları da çalışmalarında 6 aylık KOK kullanımının over volumü ve folikül sayısını azalttığını belirtmektedirler [142]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak 1 aylık tedavi sonunda bile over volümlerinde ve folikül sayılarında anlamlı bir azalma ortaya çıkmıştır.

PKOS fenotiplerine göre otonom disfonksiyonda değişiklik olup olmadığını araştıran bir çalışmada, klasik anovulatuvar PKOS (n=30) – ovulatuvar PKOS(16) ve kontrol grubu (n=23 ) klinik, metabolik ve hormon profili açısından karşılaştırılmış ve elde edilen veriler sonucu , istirahat halinde bakılan kalp hızı değişkenliği gruplar arasında benzer saptanmış olup; mental stress yoluyla verilen sempatik uyarı sonucu bakılan kalp hızı değişkenliği klasik PKOS fenotipinde azalmış otonom fonksiyona işaret etmekteydi [301]. Bizim çalışmamızda ise, olgular (n=41), PKOS fenotiplerine göre 4 ayrı grupta incelendiğinde sempatik deri yanıtı (SSR latens, SSR amplitüd) ve R-R analiz parametreleri (valsalva testi, standup testi )

açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Bu durumun, grup içi dağılımda hasta sayısının azalmasına bağlı olduğu düşünüldü.

PKOS ile ilişkili olduğu bilinen, abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve insülin direnci gibi periferik kardiyovasküler hastalıkların sempatik sinir aktivitesinde değişikliklere yol açabileceği bilinmektedir [302–307]. Ayrıca hiperandrojenminin de otonom disfonksiyonda önemli rolü olabileceğine işaret eden çalışmalar vardır [14]. Buna karşın normal kilo ve HOMA-IR indeksine sahip 60 adet PKOS olgusu ile 60 adet sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada otonom disfonksiyon belirtilerinden olan kan basıncı ile kalp hızı değişkenliği arasında herhangi bir fark saptanmamıştır [290]. Obez olmayan PKOS olgularında yapılan başka bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir [308]. Bizim çalışmamızda da, PKOS grubu ile kontrol grupları arasında hem 0. ay hem 1 .ayda bakılan VKİ, BKO ve OGTT (0- 2. Saat) değerleri istatistiksel olarak benzerdi ve normal değer aralığındaydı. Bu veri katılımcılarda hem obezite hem insülin direnci olmadığına işaret etmektedir. Yani çalışmamızda VKİ normal, insülin direnci ya da glukoz intoleransı olmayan PKOS grubu, sağlıklı kontrol grubu ile eşleştirilmiştir. Alınan sempatik yanıt verileri de yukarıda belirtilen çalışmalar ile örtüşmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Sempatik yanıt parametresi olarak kullandığımız “latens”in yaş ile doğru orantılı; “amplitüd”ün ise ters orantılı değiştiğine dair bulgular mevcuttur. Bununla birlikte gruplar arası yaş ortalamasının istatistiksel olarak farklı olsa da, sempatik yanıt değerlendirmesinde aynı yaş grubu aralığında olması nedeniyle, yukarıda belirtildiği üzere, çalışmanın sonuçlarına etkisinin sınırlı olduğunu düşünüyoruz. Bir diğer kısıtlama olarak SSR, aynı gün içinde yapılan ölçümlerde bile değişkenlik gösterebilmekte ve SSR amplitüdünde el için % 42, ayak için % 35 oranında izlenen farklılıklar bulunabilmektedir [309]. Bu değişkenlikler SSR’nin non-invaziv bir teknik oluşuna bağlanabilir ve klinik yorumda göz önünde tutulmalıdır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız, normal vücut ağırlığındaki PKOS grubu ile sağlıklı kontrol grubunda sempatik aktiviteyi karşılaştıran ve oral kontraseptiflerin sempatik aktiviteye olan etkisini değerlendiren literatürdeki bilinen ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda, sempatik deri yanıtı parametrelerinde (SSR amplitüd ve SSR latens) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber, PKOS olgularında SSR latensi düşük, SSR amplitüdü yüksek saptandı. Bu bulgular rölatif sempatik aktivite artışı ve sempatovagal imbalansı işaret etmekte idi.

PKOS grubumuzda, metabolik sendrom komponentleri olmamakla beraber, vücut kitle indeksleri, bel kalça oranları kontrol grubu ile benzer nitelikte ve normal aralıktadır. Bu durumda, literatürde birçok çalışma ile desteklenen, PKOS'ta kalp hızı değişkenliğinin bozulması ve artmış sempatik yanıt, eşlik eden obeziteye ve metabolik bozukluklara atfedilebilir. Böylece VKİ normal aralıktaki ve sağlıklı kontrol grubu ile benzer olan, metabolik sendrom eşlik etmeyen PKOS grubu ile kontrol grubu arasında sempatik aktivite açısından benzer bulguların elde edilmiş olması mümkündür. Katılımcılar obez popülasyondan seçildiği takdirde anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Verilerimize göre istatistiksel anlam ifade etmese de otonom sistem fonksiyonuna dair bazal veriler, PKOS'ta sempatik aktivite artışı lehinedir. Çalışma protokolümüzde 1 aylık oral kontraseptif tedavisi ile sempatik aktivitede görülen değişim, kombine oral kontraseptiflerin otonom regülasyona katkı sağladığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmaya göre obezite ve metabolik sendromun eşlik etmediği PKOS grubunda sempatik aktivite artış göstermeyebilir ve oral kontraseptif tedavinin PKOS' taki sempatik yanıtı etkisini değerlendirmek için daha uzun süreli ve geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

- [1] S. Franks, "Polycystic Ovary Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 13, pp. 853–861, 1995.
- [2] J. Lord and T. Wilkin, "Metformin in polycystic ovary syndrome," *Curr Opin Obs. Gynecol*, vol. 16, no. 6, pp. 481–486, 2004.
- [3] R. J. Norman, D. Dewailly, R. S. Legro, and T. E. Hickey, "Polycystic ovary syndrome," *Lancet*, vol. 370, no. 9588, pp. 685–697, Aug. 2007.
- [4] A. Dunaif, "Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus," *Am. J. Med.*, vol. 98, no. 1 SUPPL. 1, 1995.
- [5] D. Di Sarra *et al.*, "Metabolic inflexibility is a feature of women with polycystic ovary syndrome and is associated with both insulin resistance and hyperandrogenism.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 6, pp. 2581–8, 2013.
- [6] a Dunaif, "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.," *Endocr. Rev.*, vol. 18, no. 6, pp. 774–800, 1997.
- [7] E. O. Talbott *et al.*, "Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 20, no. 11, pp. 2414–21, 2000.
- [8] E. Carmina, T. Koyama, L. Chang, F. Z. Stanczyk, and R. A. Lobo, "Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 167, no. 6, pp. 1807–1812, 1992.
- [9] C. M. DeUgarte, A. A. Bartolucci, and R. Azziz, "Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment," *Fertil Steril*, vol. 83, no. 5, pp. 1454–1460, 2005.
- [10] R. S. Legro, a R. Kunesman, W. C. Dodson, and a Dunaif, "Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 1, pp. 165–169, 1999.
- [11] F. Orio *et al.*, "Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 9, pp. 4588–4593, 2004.

- [12] H. F. Escobar-Morreale, M. Luque-Ramírez, and F. González, "Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis," *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 3, 2011.
- [13] L. I. Aguado, "Role of the central and peripheral nervous system in the ovarian function," *Microscopy Research and Technique*, vol. 59, no. 6, pp. 462–473, 2002.
- [14] A. Yildirim, F. Aybar, G. Kabakci, H. Yarali, and A. Oto, "Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome," *Ann. Noninvasive Electrocardiol. Off. J. Int. Soc. Holter Noninvasive Electrocardiology, Inc*, vol. 11, no. 4, pp. 306–312, 2006.
- [15] K. Di Domenico, D. Wiltgen, F. J. Nickel, J. A. Magalhaes, R. S. Moraes, and P. M. Spritzer, "Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter?," *Fertil. Steril.*, vol. 99, no. 1, pp. 286–292, 2013.
- [16] E. Talbott *et al.*, "Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome.," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 15, no. 7, pp. 821–6, 1995.
- [17] M. Sampson, C. Kong, A. Patel, R. Unwin, and H. S. Jacobs, "Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome," *Clin Endocrinol*, vol. 45, no. 5, pp. 623–629, 1996.
- [18] R. Mansfield, R. Galea, M. Brincat, D. Hole, and H. Mason, "Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis," *Fertil. Steril.*, vol. 79, no. 4, pp. 956–962, 2003.
- [19] G. R. Attia, W. E. Rainey, and B. R. Carr, "Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells," *Fertil. Steril.*, vol. 76, no. 3, pp. 517–524, 2001.
- [20] A. Lansdown and D. A. Rees, "The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: A novel therapeutic target?," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 77, no. 6, pp. 791–801, 2012.
- [21] N. E. Straznicki *et al.*, "The effects of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 3, pp. E503–8, 2011.
- [22] E. Stener-Victorin, E. Jedel, P. O. Janson, and Y. B. Sverrisdottir, "Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome," *AJP Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 297, no. 2, pp. R387–R395, 2009.

- [23] E. Jedel, F. Labrie, and A. Odén, "Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo / amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial," *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 300, pp. E37–E45, 2011.
- [24] E. Tasali, F. Chapotot, R. Leproult, H. Whitmore, and D. a Ehrmann, "Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 2, pp. 365–374, 2011.
- [25] S. M. Sirmans and K. A. Pate, "Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome," *Clin. Epidemiol.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–13, 2013.
- [26] D. T. Baird *et al.*, "Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception," *Hum. Reprod. Update*, vol. 11, no. 5, pp. 513–525, 2005.
- [27] D. A. Grimes and K. E. Economy, "Primary prevention of gynecologic cancers.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 172, no. 1 Pt 1, pp. 227–235, 1995.
- [28] R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna, T. J. Key, E. S. Knochenhauer, and B. O. Yildiz, "The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population," in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, vol. 89, no. 6, pp. 2745–2749.
- [29] M. O. Goodarzi, M. J. Quiñones, R. Azziz, J. I. Rotter, W. A. Hsueh, and H. Yang, "Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: Prevalence and association with the severity of insulin resistance," *Fertil. Steril.*, vol. 84, no. 3, pp. 766–769, 2005.
- [30] M. O. Goodarzi and R. Azziz, "Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, no. 2, pp. 193–205, Jun. 2006.
- [31] I. F. Stein and M. L. Leventhal, "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 29, no. 2, pp. 181–191, Jan. 1935.
- [32] J. W. McARTHUR, F. M. INGERSOLL, and J. WORCESTER, "The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, no. 11, pp. 1202–1215, 1958.
- [33] C. R. Kahn *et al.*, "The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 294, no. 14, pp. 739–45, 1976.

- [34] G. A. BURGHEN, J. R. GIVENS, and A. E. KITABCHI, "Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease\*," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 50, no. 1, pp. 113–116, 1980.
- [35] M. Swanson, E. E. Sauerbrei, and P. L. Cooperberg, "Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries," *J. Clin. Ultrasound*, vol. 9, no. 5, pp. 219–222, 1981.
- [36] J. Adams *et al.*, "MULTIFOLLICULAR OVARIES: CLINICAL AND ENDOCRINE FEATURES AND RESPONSE TO PULSATILE GONADOTROPIN RELEASING HORMONE," *Lancet*, vol. 326, no. 8469–8470, pp. 1375–1379, 1985.
- [37] R. S. Legro and E. Myers, "Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome?," *Hum. Reprod.*, vol. 19, no. 8, pp. 1697–1704, 2004.
- [38] S. Palomba *et al.*, "Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 2, pp. 246–251, 2010.
- [39] R. Azziz *et al.*, "The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report," *Fertil. Steril.*, vol. 91, no. 2, pp. 456–488, 2009.
- [40] R. S. Legro, D. Driscoll, J. F. Strauss Iii, J. Fox, and A. Dunaif, "Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome," *Med. Sci.*, vol. 95, pp. 14956–14960, 1998.
- [41] I. Ilie *et al.*, "The polycystic ovary syndrome (pcos) status and cardiovascular risk in young women," *Open Med.*, vol. 6, no. 1, pp. 64–75, Jan. 2011.
- [42] NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, "Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012."
- [43] ZAWADZSKI and JK., "Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach," *Polycystic ovary Syndr.*, pp. 39–50, 1992.
- [44] "4: Polycystic ovary syndrome | The Medical Journal of Australia."
- [45] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).," *Hum. Reprod.*, vol. 19, no. 1, pp. 41–7, Jan. 2004.
- [46] F. Orio and R. Azziz, "Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005," *Fertil. Steril.*, vol. 86, no. 5, pp. 1318–1320, 2006.

- [47] M. Erdogan, M. Karadeniz, A. Berdeli, S. Tamsel, and C. Yilmaz, "The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with cardiovascular risk factors in Turkish polycystic ovary syndrome patients," *Int. J. Immunogenet.*, vol. 36, no. 5, pp. 283–288, Oct. 2009.
- [48] K. A. Khan, S. Stas, and L. R. Kurukulasuriya, "Polycystic ovarian syndrome," *J Cardiometab Syndr*, vol. 1, no. 2, p. 125, 2006.
- [49] T. Imbar, E. Klipper, C. Greenfield, A. Hurwitz, R. Haimov-Kochman, and R. Meidan, "Altered endothelin expression in granulosa-lutein cells of women with polycystic ovary syndrome," in *Life Sciences*, 2012, vol. 91, no. 13–14, pp. 703–709.
- [50] M. M. Matzuk, "Revelations of ovarian follicle biology from gene knockout mice," *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 163, no. 1–2, pp. 61–66, 2000.
- [51] N. Xita, I. Georgiou, L. Lazaros, V. Psofaki, G. Kolios, and A. Tsatsoulis, "The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome.," *Hum. Reprod.*, vol. 23, no. 3, pp. 693–8, Mar. 2008.
- [52] T. Tsilchorozidou, C. Overton, and G. S. Conway, "The pathophysiology of polycystic ovary syndrome.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 60, no. 1, pp. 1–17, Jan. 2004.
- [53] B. O. Yildiz, H. Yarali, H. Oguz, and M. Bayraktar, "Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 5, pp. 2031–6, May 2003.
- [54] S. Daneshmand, S. R. Weitsman, A. Navab, A. J. Jakimiuk, and D. A. Magoffin, "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.*, vol. 77, no. 2, pp. 274–80, Feb. 2002.
- [55] S. Jahanfar, J. A. Eden, T. Nguyen, X. L. Wang, and D. E. Wilcken, "A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids.," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 11, no. 2, pp. 111–7, Apr. 1997.
- [56] D. M. Waterworth *et al.*, "Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome," *Lancet*, vol. 349, no. 9057, pp. 986–990, Apr. 1997.
- [57] P. G. Crosignani and A. E. Nicolosi, "Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 7, no. 1, pp. 3–7.



- [58] S. G. Hillier, E. L. Yong, P. J. Illingworth, D. T. Baird, R. H. Schwall, and A. J. Mason, "Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells.," *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 75, no. 2, pp. R1-6, Feb. 1991.
- [59] D. A. Ehrmann, R. L. Rosenfield, R. B. Barnes, D. F. Brigell, and Z. Sheikh, "Detection of Functional Ovarian Hyperandrogenism in Women with Androgen Excess," *N. Engl. J. Med.*, vol. 327, no. 3, pp. 157–162, 1992.
- [60] C. Moran and R. Azziz, "The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome.," *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 28, no. 1, pp. 63–75, Mar. 2001.
- [61] P. M. Stewart, C. H. Shackleton, G. H. Beastall, and C. R. Edwards, "5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome.," *Lancet (London, England)*, vol. 335, no. 8687, pp. 431–3, Feb. 1990.
- [62] A. Rodin, H. Thakkar, N. Taylor, and R. Clayton, "Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, no. 7, pp. 460–5, Feb. 1994.
- [63] M. Salehi, R. Bravo-Vera, A. Sheikh, A. Gouller, and L. Poretsky, "Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity?," *Metabolism*, vol. 53, no. 3, pp. 358–376, 2004.
- [64] Wilkins LW , Philadelphia Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th Edition 2010.
- [65] F. J. Hayes, A. E. Taylor, K. A. Martin, and J. E. Hall, "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.*, vol. 83, no. 7, pp. 2343–9, Jul. 1998.
- [66] J.-C. Arce and J. Smits, "Exogenous hCG activity, but not endogenous LH activity, is positively associated with live birth rates in anovulatory infertility," *Hum. Fertil.*, vol. 14, no. 3, pp. 192–199, Sep. 2011.
- [67] R. Pasquali *et al.*, "PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 74, no. 4, pp. 424–33, Apr. 2011.

- [68] D. A. Ehrmann, "Polycystic Ovary Syndrome," *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, no. 12, pp. 1223–1236, Mar. 2005.
- [69] "Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association.," *Diabetes Care*, vol. 21, no. 2, pp. 310–4, Feb. 1998.
- [70] S. Lillioja *et al.*, "Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction as Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prospective Studies of Pima Indians," *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 27, pp. 1988–1992, Dec. 1993.
- [71] A. Dunaif, K. R. Segal, D. R. Shelley, G. Green, A. Dobrjansky, and T. Licholai, "Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome.," *Diabetes*, vol. 41, no. 10, pp. 1257–66, Oct. 1992.
- [72] R. S. Legro, D. Finegood, and A. Dunaif, "A Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome <sup>1</sup>," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 8, pp. 2694–2698, Aug. 1998.
- [73] P. Acién *et al.*, "Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders.," *Fertil. Steril.*, vol. 72, no. 1, pp. 32–40, Jul. 1999.
- [74] E. Diamanti-Kandarakis and A. Dunaif, "Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications.," *Endocr. Rev.*, vol. 33, no. 6, pp. 981–1030, Dec. 2012.
- [75] E. Diamanti-Kandarakis, "Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome," *Int. J. Obes.*, vol. 31, no. S2, pp. S8–S13, Nov. 2007.
- [76] L. Speroff, M. Fritz, A. Erk, S. Günalp, and G. Bozdağ, "Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite," 2007.
- [77] A. Dunaif, J. Xia, C. B. Book, E. Schenker, and Z. Tang, "Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome.," *J. Clin. Invest.*, vol. 96, no. 2, pp. 801–10, Aug. 1995.
- [78] K. Kobaly *et al.*, "Parent-of-origin effects on glucose homeostasis in polycystic ovary syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 8, pp. 2961–6, Aug. 2014.
- [79] M. Manco *et al.*, "Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index.," *PLoS One*, vol. 9, no. 4, p. e92995, Apr. 2014.

- [80] S. Palomba, A. Falbo, F. Zullo, and F. Orio, "Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review.," *Endocr. Rev.*, vol. 30, no. 1, pp. 1–50, Feb. 2009.
- [81] I. P. Fuhrmeister *et al.*, "Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin.," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 77, no. 3, pp. 156–62, 2014.
- [82] A. Markowska *et al.*, "Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R,  $\beta$ -catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer?," *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 5, no. 1, p. 76, Dec. 2013.
- [83] H.-S. Wang and T.-H. Wang, "Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin-like growth factors (IGFs)/IGF-binding proteins (IGFBPs).," *Chang Gung Med. J.*, vol. 26, no. 8, pp. 540–53, Aug. 2003.
- [84] B. Berker, R. Emral, C. Demirel, D. Corapcioglu, C. Unlu, and K. Kose, "Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy.," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 19, no. 3, pp. 125–33, Sep. 2004.
- [85] A. Fulghesu, R. Magnini, E. Portoghese, S. Angioni, L. Minerba, and G. B. Melis, "Obesity-related lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome.," *J. Adolesc. Health*, vol. 46, no. 5, pp. 474–81, May 2010.
- [86] I. C. Yildir *et al.*, "Insulin resistance and cardiovascular risk factors in women with PCOS who have normal glucose tolerance test," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 29, no. 2, pp. 148–151, Feb. 2013.
- [87] M. Schachter, A. Raziel, S. Friedler, D. Strassburger, O. Bern, and R. Ron-El, "Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine.," *Hum. Reprod.*, vol. 18, no. 4, pp. 721–7, Apr. 2003.
- [88] I. Capasso *et al.*, "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.*, vol. 32, no. 1, p. 14, Mar. 2013.
- [89] L. J. Moran, M. L. Misso, R. A. Wild, and R. J. Norman, "Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis," *Human Reproduction Update*, vol. 16, no. 4. pp. 347–363, 2010.

- [90] B. C. J. M. Fauser *et al.*, “Consensus on women’s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group,” *Fertil. Steril.*, vol. 97, no. 1, p. 28–38.e25, Jan. 2012.
- [91] N. Hatipoğlu, “Pubertal period and its problems,” *Turkiye Aile Hekim. Derg.*, vol. 16, no. Suppl 1, pp. S1–S13, Oct. 2012.
- [92] S. Khattab, I. A. Mohsen, I. A. Foutouh, A. Ramadan, M. Moaz, and H. Al-Inany, “Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome,” *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 22, no. 12, pp. 680–684, Jan. 2006.
- [93] D. W. Polson, J. Wadsworth, J. Adams, and S. Franks, “POLYCYSTIC OVARIES-A COMMON FINDING IN NORMAL WOMEN,” *Lancet*, vol. 331, no. 8590, pp. 870–872, 1988.
- [94] E. Carmina, F. Rosato, A. Jannì, M. Rizzo, and R. A. Longo, “Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 1, pp. 2–6, 2006.
- [95] R. Azziz *et al.*, “Androgen Excess in Women: Experience with over 1000 Consecutive Patients,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 2, pp. 453–462, 2004.
- [96] D. Deplewski and R. L. Rosenfield, “Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development,” *Endocr. Rev.*, vol. 21, no. 4, pp. 363–392, Aug. 2000.
- [97] C. M. DeUgarte, K. S. Woods, A. A. Bartolucci, and R. Azziz, “Degree of Facial and Body Terminal Hair Growth in Unselected Black and White Women: Toward a Populational Definition of Hirsutism,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 4, pp. 1345–1350, Apr. 2006.
- [98] D. FERRIMAN and J. D. GALLWEY, “CLINICAL ASSESSMENT OF BODY HAIR GROWTH IN WOMEN,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 21, no. 11, pp. 1440–1447, Nov. 1961.
- [99] R. Hatch, R. L. Rosenfield, M. H. Kim, and D. Tredway, “Hirsutism: implications, etiology, and management,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 140, no. 7, pp. 815–30, Aug. 1981.
- [100] C. N. Wijeyaratne, A. H. Balen, J. H. Barth, and P. E. Belchetz, “Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference?,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 57, no. 3, pp. 343–50, Sep. 2002.

- [101] J. B. O'Driscoll, H. Mamtara, J. Higginson, A. Pollock, J. Kane, and D. C. Anderson, "A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 41, no. 2, pp. 231–6, Aug. 1994.
- [102] W. Futterweit, A. Dunaif, H. C. Yeh, and P. Kingsley, "The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia.," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 19, no. 5 Pt 1, pp. 831–6, Nov. 1988.
- [103] H. Cook, K. Brennan, and R. Azziz, "Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism?," *Fertil. Steril.*, vol. 96, no. 5, p. 1266–70.e1, Nov. 2011.
- [104] N. Şahin, A. Toyly, B. Gülekli, E. Doğan, M. Kovali, and N. Atabey, "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.*, vol. 99, no. 1, pp. 264–9, Jan. 2013.
- [105] J. Qiao and H. L. Feng, "Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 17, no. 1, pp. 17–33, Jan. 2011.
- [106] K. M. Rager and H. A. Omar, "Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN.," *ScientificWorldJournal.*, vol. 6, pp. 116–21, Jan. 2006.
- [107] F. Álvarez-Blasco, J. I. Botella-Carretero, J. L. San Millán, and H. F. Escobar-Morreale, "Prevalence and Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome in Overweight and Obese Women," *Arch. Intern. Med.*, vol. 66, no. 19, p. 2081, Oct. 2006.
- [108] J. Laitinen *et al.*, "Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms.," *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 27, no. 6, pp. 710–5, Jun. 2003.
- [109] H. F. Escobar-Morreale and J. L. S. Millán, "Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 18, no. 7, pp. 266–272, Sep. 2007.
- [110] A. Gambineri, C. Pelusi, V. Vicennati, U. Pagotto, R. Pasquali, "Obesity and the polycystic ovary syndrome," *Int J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, vol. 26, no. 7, pp. 883–96, Jul. 2002.
- [111] J. P. Baillargeon and J. E. Nestler, "Commentary: Polycystic ovary syndrome: A syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 1, pp. 22–24, 2006.

- [112] S. Alsamarai *et al.*, “Criteria for Polycystic Ovarian Morphology in Polycystic Ovary Syndrome as a Function of Age,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 12, pp. 4961–4970, Dec. 2009.
- [113] F. R. Cattrall and D. L. Healy, “Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome,” *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, vol. 18, no. 5 SPEC. ISS., pp. 803–812, 2004.
- [114] E. Stener-Victorin *et al.*, “Steroid-induced polycystic ovaries in rats: Effect of electroacupuncture on concentrations of endothelin-1 and nerve growth factor (NGF), and expression of NGF mRNA in the ovaries, the adrenal glands, and the central nervous system,” *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 1, 2003.
- [115] S. M. Pfeifer and S. Kives, “Polycystic Ovary Syndrome in the Adolescent,” *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, vol. 36, no. 1. pp. 129–152, 2009.
- [116] Y. Nafiye, K. Sevtap, D. Muammer, O. Emre, K. Senol, and M. Leyla, “The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome,” *Fertil. Steril.*, vol. 93, no. 6, pp. 1864–1869, 2010.
- [117] M. F. Yui, C. E. D. Lim, X. Luo, W. S. F. Wong, N. C. L. Cheng, and X. Zhan, “Polycystic ovarian syndrome in adolescence,” *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 25, no. 10, pp. 634–9, Oct. 2009.
- [118] R. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee *et al.*, “American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome,” *Endocr. Pract.*, vol. 11, no. 2, pp. 126–34, Mar. 2005.
- [119] D.A.Ehrmann *et al.*, “Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no. 1, pp. 48–53, Jan. 2006.
- [120] T. Kawada, “Insulin-related biomarkers to predict the risk of metabolic syndrome,” *Int. J. Endocrinol. Metab.*, vol. 11, no. 4, 2013.
- [121] B. O. Yildiz and O. Gedik, “Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome,” *Reprod. Biomed. Online*, vol. 8, no. 6, pp. 649–656, 2004
- [122] R. S. Legro, P. Blanche, R. M. Krauss, and R. A. Lobo, “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*, vol. 72, no. 6, pp. 990–995, 1999.

- [123] B. Yildirim, N. Sabir, and B. Kaleli, "Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome.," *Fertil. Steril.*, vol. 79, no. 6, pp. 1358–64, Jun. 2003.
- [124] P. Pekala, M. Kawakami, W. Vine, M. D. Lane, and a Cerami, "Studies of insulin resistance in adipocytes induced by macrophage mediator.," *J. Exp. Med.*, vol. 157, no. 4, pp. 1360–1365, 1983.
- [125] Y. D. Chen, W. H. Sheu, A. L. Swislocki, and G. M. Reaven, "High density lipoprotein turnover in patients with hypertension.," *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 17, no. 3, pp. 386–93, Mar. 1991.
- [126] J. M. Dietschy and M. S. Brown, "Effect of alterations of the specific activity of the intracellular acetyl CoA pool on apparent rates of hepatic cholesterologenesis.," *J. Lipid Res.*, vol. 15, no. 5, pp. 508–16, 1974.
- [127] T. L. Setji and A. J. Brown, "Polycystic Ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment," *American Journal of Medicine*, vol. 127, no. 10. pp. 912–919, 2014.
- [128] A. Z. Işık, B. Gülekli, C. G. Zorlu, T. Ergin, and O. Gökmen, "Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 43, no. 3, pp. 183–185, 1997.
- [129] L. J. Moran, G. Brinkworth, M. Noakes, and R. J. Norman, "Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 12, no. 5, pp. 569–578, 2006.
- [130] M. M. Huber-Buchholz, D. G. Carey, and R. J. Norman, "Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 4, pp. 1470–1474, 1999.
- [131] L. J. Moran, M. Noakes, P. M. Clifton, L. Tomlinson, and R. J. Norman, "Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 2, pp. 812–819, 2003.
- [132] P. G. Crosignani, M. Colombo, W. Vegetti, E. Somigliana, A. Gessati, and G. Ragni, "Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: Parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet," *Hum. Reprod.*, vol. 18, no. 9, pp. 1928–1932, 2003.

- [133] R. Pasquali *et al.*, “Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 8, pp. 2767–2774, 2000.
- [134] D. S. Kiddy *et al.*, “Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 36, no. 1, pp. 105–11, 1992.
- [135] L. J. Moran, M. Noakes, P. M. Clifton, G. A. Wittert, G. Williams, and R. J. Norman, “Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, no. 1, pp. 77–87, 2006.
- [136] K. Stamets, D. S. Taylor, A. Kunselman, L. M. Demers, C. L. Pelkman, and R. S. Legro, “A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome,” *Fertil. Steril.*, vol. 81, no. 3, pp. 630–637, 2004.
- [137] R. Mathur, O. Levin, and R. Azziz, “Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 4, no. 2, pp. 487–92, Apr. 2008.
- [138] B. O. Yildiz, “Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome,” *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 13, no. 10, pp. 1295–1305, 2004.
- [139] F. Z. Stanczyk, “All progestins are not created equal,” in *Steroids*, 2003, vol. 68, no. 10–13, pp. 879–890.
- [140] I. Wiegratz and C. J. Thaler, “Hormonal contraception--what kind, when, and for whom?,” *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 108, p. 495–505; quiz 506, 2011.
- [141] R. Krattenmacher, “Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen,” *Contraception*, vol. 62, no. 1, pp. 29–38, 2000.
- [142] L. Falsetti, A. Gambera, and G. Tisi, “Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome,” *Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 1, pp. 36–42, 2001.
- [143] G. Mastorakos, C. Koliopoulos, and G. Creatsas, “Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives,” *Fertil. Steril.*, vol. 77, no. 5, pp. 919–927, 2002.



- [144] F. Fruzzetti, C. Bersi, D. Parrini, C. Ricci, and A. R. Genazzani, "Treatment of hirsutism: Comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects," *Fertil. Steril.*, vol. 71, no. 3, pp. 445–451, 1999.
- [145] K.Kahraman *et al.*, "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. Obstet.*, vol. 290, no. 2, pp. 321–328, 2014.
- [146] İ. Mete İtil Yazarlar Cansun Demir Bülent Tıraş Oya Gökmen Doç Berna Dilbaz Yrd Doç Özgür Yeniel, "ORAL KONTRASEPSİYON KILAVUZU Editör."
- [147] A. Kaunitz, "ACOG Practice Bulletin No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 107, no. 6, pp. 1453–72, 2006.
- [148] A. Melo, R. Reis, R. Ferriani, and C. Vieira, "Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits," *Open Access J. Contracept.*, vol. Volume 8, pp. 13–23, 2017.
- [149] O. Gokmen, S. Senoz, B. Gulekli, and A. Z. Isik, "Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 10, no. 4, pp. 249–255, 1996.
- [150] P. M. Spritzer, K. O. Lisboa, S. Mattiello, and F. Lhullier, "Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 52, no. 5, pp. 587–594, 2000.
- [151] P. Moghetti *et al.*, "Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 1, pp. 89–94, 2000.
- [152] I. I. Müderris, F. Bayram, Y. Şahin, and F. Keleştimur, "A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism," *Fertil. Steril.*, vol. 68, no. 4, pp. 644–647, 1997.
- [153] J. E. Nestler and D. J. Jakubowicz, "Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, no. 9, pp. 617–23, 1996.
- [154] K. I. Cheang, S. T. Sharma, and J. E. Nestler, "Is metformin a primary ovulatory agent in patients with polycystic ovary syndrome?," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 22, no. 11, pp. 595–604, 2006.
- [155] J. M. Lord, I. H. K. Flight, and R. J. Norman, "Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.," *BMJ*, vol. 327, no. 7421, pp. 951–3, 2003.

- [156] C. J. G. Kelly and D. Gordon, "The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome.," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 147, no. 2, pp. 217–21, 2002.
- [157] L. Harborne, R. Fleming, H. Lyall, N. Sattar, and J. Norman, "Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 9, pp. 4116–4123, 2003.
- [158] V. Bruni, M. Dei, V. Pontello, and P. Vangelisti, "The management of polycystic ovary syndrome.," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 997, pp. 307–21, Nov. 2003.
- [159] V. De Leo, A. La Marca, and F. Petraglia, "Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome," *Endocrine Reviews*, vol. 24, no. 5. pp. 633–667, 2003.
- [160] M. F. Costello, B. Shrestha, J. Eden, N. P. Johnson, and P. Sjoblom, "Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review.," *Hum. Reprod.*, vol. 22, no. 5, pp. 1200–1209, 2007.
- [161] P. M. Lam, L. P. Cheung, and C. Haines, "Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome.," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 19, pp. 33–39, 2004.
- [162] M. O. Goodarzi and S. G. Korenman, "The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome," *Fertility and Sterility*, vol. 80, no. 2. pp. 255–258, 2003.
- [163] S. Franks, "Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 32, no. 3. pp. 639–651, 2003.
- [164] C. J. Glueck, N. Goldenberg, P. Streicher, and P. Wang, "Metformin and gestational diabetes," *Current Diabetes Reports*, vol. 3, no. 4. pp. 303–312, 2003.
- [165] M.-E. Lautatzis, D. G. Goulis, and M. Vrontakis, "Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: a systematic review.," *Metabolism.*, vol. 62, no. 11, pp. 1522–34, 2013.
- [166] M. F. M. Mitwally, S. F. Witchel, and R. F. Casper, "Troglitazone: A possible modulator of ovarian steroidogenesis," *J. Soc. Gynecol. Investig.*, vol. 9, no. 3, pp. 163–167, 2002.
- [167] N. Brettenthaler, C. De Geyter, P. R. Huber, and U. Keller, "Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 8, pp. 3835–3840, 2004.
- [168] R. Azziz *et al.*, "Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 4, pp. 1626–1632, 2001.

- [169] C. Ortega-González *et al.*, “Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 3, pp. 1360–1365, 2005.
- [170] P. Froment, F. Gizard, D. Defever, B. Staels, J. Dupont, and P. Monget, “Peroxisome proliferator-activated receptors in reproductive tissues: From gametogenesis to parturition,” *Journal of Endocrinology*, vol. 189, no. 2, pp. 199–209, 2006.
- [171] R. S. Legro and J. F. Strauss, “Molecular progress in infertility: Polycystic ovary syndrome,” *Fertility and Sterility*, vol. 78, no. 3, pp. 569–576, 2002.
- [172] L. Falsetti, A. Gambera, L. Legrenzi, C. Iacobello, and G. Bugari, “Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 141, no. 4, pp. 361–367, 1999.
- [173] R. Azziz, “The evaluation and management of hirsutism,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 101, no. 5, pp. 995–1007, 2003.
- [174] R. Azziz, V. Y. Black, E. S. Knochelhauer, G. A. Hines, and L. R. Boots, “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.*, vol. 84, no. 3, pp. 946–950, 1999.
- [175] M. Gal, J. Orly, I. Barr, N. Algur, R. Boldes, and Y. Z. Diamant, “Low dose ketoconazole attenuates serum androgen levels in patients with polycystic ovary syndrome and inhibits ovarian steroidogenesis in vitro,” *Fertil. Steril.*, vol. 61, no. 5, pp. 823–832, 1994.
- [176] A. Z. Işık, O. Gökmen, H. B. Zeyneloğlu, S. Senoz, and C. G. Zorlu, “Low dose ketoconazole is an effective and a relatively safe alternative in the treatment of hirsutism,” *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 36, no. 4, pp. 487–9, Nov. 1996.
- [177] A. S., S. C.A., A. J.A., and B. A., “A survey of the use of complementary medicine by a self-selected community group of Australian women with polycystic ovary syndrome,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–6, 2014.
- [178] E. S. Sills, M. Perloe, M. J. Tucker, C. R. Kaplan, M. G. Genton, and G. L. Schattman, “Diagnostic and treatment characteristics of polycystic ovary syndrome: Descriptive measurements of patient perception and awareness from 657 confidential self-reports,” *BMC Womens. Health*, vol. 1, 2001.
- [179] N. Raja-Khan, E. Stener-Victorin, X. Wu, and R. S. Legro, “The physiological basis of complementary and alternative medicines for polycystic ovary syndrome,” *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 301, no. 1, pp. E1–E10, 2011.

- [180] S. Arentz, J. A. Abbott, C. A. Smith, and A. Bensoussan, "Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 14, no. 1, 2014.
- [181] J. Zhang *et al.*, "Chinese herbal medicine for subfertile women with polycystic ovarian syndrome," in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010.
- [182] L. Amini, N. Tehranian, M. Movahedin, F. R. Tehrani, and S. Ziaei, "Antioxidants and management of polycystic ovary syndrome in Iran: A systematic review of clinical trials," *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, vol. 13, no. 1, pp. 1–8, 2015.
- [183] M. Murri, M. Luque-ramírez, M. Insenser, M. Ojeda-ojeda, and H. F. Escobar-morreale, "Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (pcos): A systematic review and meta-analysis," *Hum. Reprod. Update*, vol. 19, no. 3, pp. 268–288, 2013.
- [184] L. Lai, X. Li, A. Flower, M. Moore, J. Liu, and G. Lewith, "Chinese Herbal Medicine for Oligomenorrhoea and Amenorrhoea in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis," *J. Altern. Complement. Med.*, vol. 20, no. 5, pp. A129–A129, May 2014.
- [185] P. Prescott, G. Lewith, A. Flower, M. Moore, and L. Lai, "Chinese herbal medicine for oligomenorrhoea and amenorrhoea in polycystic ovary syndrome: A randomised feasibility study in the United Kingdom," *Integr. Med. Res.*, vol. 1, p. 15, 2015.
- [186] S. Arentz, C. A. Smith, J. Abbott, and A. Bensoussan, "Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis," *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 17, no. 1, 2017.
- [187] L. C. Morley, T. Tang, E. Yasmin, R. J. Norman, and A. H. Balen, "Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility," *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nov. 2017.
- [188] N. Raja-Khan *et al.*, "High-dose vitamin D supplementation and measures of insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, controlled pilot trial," *Fertil. Steril.*, vol. 101, no. 6, pp. 1740–1746, 2014.
- [189] H. R. Ardabili, B. P. Gargari, and L. Farzadi, "Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency," *Nutr. Res.*, vol. 32, no. 3, pp. 195–201, 2012.

- [190] M. L. Vargas, R. U. Almario, W. Buchan, K. Kim, and S. E. Karakas, "Metabolic and endocrine effects of long-chain versus essential omega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome," *Metabolism.*, vol. 60, no. 12, pp. 1711–1718, 2011.
- [191] E. Mohammadi, M. Rafrat, L. Farzadi, M. Asghari-Jafarabadi, and S. Sabour, "Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome," *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, vol. 21, no. 4, pp. 511–518, 2012.
- [192] F. Mohammad Hosseinzadeh, M. J. Hosseinzadeh-Attar, M. S. Yekaninejad, and B. Rashidi, "Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis and free androgen index in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial," *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 34, pp. 56–61, 2016.
- [193] O. Janssen, S. Hahn, S. Tan, S. Benson, and S. Elsenbruch, "Mood and Sexual Function in Polycystic Ovary Syndrome," *Semin. Reprod. Med.*, vol. 26, no. 1, pp. 045–052, Jan. 2008.
- [194] ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology, "ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 114, no. 4, pp. 936–49, Oct. 2009.
- [195] G. I. Shulman, "Cellular mechanisms of insulin resistance," *J. Clin. Invest.*, vol. 106, no. 2, pp. 171–176, 2000.
- [196] H. J. Teede, C. Meyer, S. K. Hutchison, S. Zoungas, B. P. McGrath, and L. J. Moran, "Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy," *Fertil. Steril.*, vol. 93, no. 1, pp. 184–191, 2010.
- [197] M. E. Silfen *et al.*, "Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 10, pp. 4682–8, Oct. 2003.
- [198] S. Sam, R. S. Legro, R. Bentley-Lewis, and A. Dunaif, "Dyslipidemia and Metabolic Syndrome in the Sisters of Women with Polycystic Ovary Syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 8, pp. 4797–4802, Aug. 2005.
- [199] I. R. Pirwany, R. Fleming, I. A. Greer, C. J. Packard, and N. Sattar, "Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters.," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 54, no. 4, pp. 447–53, Apr. 2001.
- [200] G. M. Reaven, "Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988.," *Nutrition*, vol. 13, no. 1, p. 65; discussion 64, 66, Jan. 1997.

- [201] R. Legro, A. Kunselman, and A. Dunaif, "Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome," *Am. J. Med.*, vol. 111, no. 8, pp. 607–13, Dec. 2001.
- [202] T. L. Swenson, "The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism," *Diabetes. Metab. Rev.*, vol. 7, no. 3, pp. 139–53, Sep. 1991.
- [203] B. Vural, E. Caliskan, E. Turkoz, T. Kilic, and A. Demirci, "Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome," *Hum. Reprod.*, vol. 20, no. 9, pp. 2409–13, Sep. 2005.
- [204] H. Meden-Vrtovec, B. Vrtovec, and J. Osredkar, "Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 99, no. 2, pp. 87–90, Nov. 2007.
- [205] S. T. Sharma and J. E. Nestler, "Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: Treatment with insulin sensitizers," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, no. 2, pp. 245–260, Jun. 2006.
- [206] E. Diamanti-Kandarakis, C. Christakou, and H. Kandarakis, "Polycystic ovarian syndrome: the commonest cause of hyperandrogenemia in women as a risk factor for metabolic syndrome," *Minerva Endocrinol.*, vol. 32, no. 1, pp. 35–47, Mar. 2007.
- [207] A. Dokras, D. H. Jagasia, M. Maifeld, C. A. Sinkey, B. J. VanVoorhis, and W. G. Haynes, "Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome," *Fertil. Steril.*, vol. 86, no. 6, pp. 1702–1709, Dec. 2006.
- [208] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)," *JAMA*, vol. 285, no. 19, pp. 2486–97, May 2001.
- [209] S. Dagogo-Jack, N. al-Ali, and M. Qurttom, "Augmentation of bone mineral density in hirsute women," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 82, no. 9, pp. 2821–5, Sep. 1997.
- [210] M. N. Shafiee, C. Chapman, D. Barrett, J. Abu, and W. Atiomo, "Reviewing the molecular mechanisms which increase endometrial cancer (EC) risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): time for paradigm shift?," *Gynecol. Oncol.*, vol. 131, no. 2, pp. 489–92, Nov. 2013.

- [211] M. N. Shafiee *et al.*, “Up-regulation of genes involved in the insulin signalling pathway (IGF1, PTEN and IGFBP1) in the endometrium may link polycystic ovarian syndrome and endometrial cancer.,” *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 424, pp. 94–101, Mar. 2016.
- [212] M. N. Shafiee *et al.*, “Sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP1) gene expression is similarly increased in polycystic ovary syndrome and endometrial cancer.,” *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 96, no. 5, pp. 556–562, May 2017.
- [213] D. Meirrow and J. G. Schenker, “The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies.,” *Hum. Reprod. Update*, vol.2, no. 1, pp. 63–75.
- [214] A. Akhmedkhanov, A. Zeleniuch-Jacquotte, and P. Toniolo, “Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives.,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 943, pp. 296–315, Sep. 2001.
- [215] Z. M. Lei, E. Reshef, and V. Rao, “The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels.,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 75, no. 2, pp. 651–9, Aug. 1992.
- [216] I. Konishi *et al.*, “Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women,” *Gynecol.Oncol*, vol.65, no.2, pp.273–80, May 1997
- [217] W. Atiomo *et al.*, “Expression of NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NQO1) is increased in the endometrium of women with endometrial cancer and women with polycystic ovary syndrome,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 87, pp. 557–565, 2017.
- [218] L. M. Bershtein, V. B. Gamaiunova, I. O. Kvachevskaia, E. V Tsyrlina, and I. G. Kovalenko, “[The nature of hyperinsulinemia (insulin resistance) in endometrial carcinoma: of plasma levels of insulin and c-peptide].,” *Vopr. Onkol.*, vol. 46, no. 2, pp. 191–5, 2000.
- [219] M. Nagamani and C. A. Stuart, “Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 179, no. 1, pp. 6–12, Jul. 1998.
- [220] H. A. Risch, “Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone.,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 90, no. 23, pp. 1774–86, Dec. 1998.
- [221] M. S. Butler, C. Ricciardelli, W. D. Tilley, and T. E. Hickey, “Androgen Receptor Protein Levels Are Significantly Reduced in Serous Ovarian Carcinomas Compared with Benign or Borderline Disease but Are Not altered by Cancer Stage or Metastatic Progression,” *Horm. Cancer*, vol. 4, no. 3, pp. 154–164, Jun. 2013.

- [222] H. Schock *et al.*, “Early pregnancy sex steroids and maternal risk of epithelial ovarian cancer,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 21, no. 6, pp. 831–44, Sep. 2014.
- [223] K. J. Helzlsouer *et al.*, “Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer,” *JAMA*, vol. 274, no. 24, pp. 1926–30, Dec. 1995.
- [224] H. R. Harris and K. L. Terry, “Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review,” *Fertil. Res. Pract.*, vol. 2, p. 14, 2016.
- [225] H. R. Harris *et al.*, “Polycystic Ovary Syndrome, Oligomenorrhea, and Risk of Ovarian Cancer Histotypes: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium,” *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 27, no. 2, pp. 174–182, Feb. 2018.
- [226] N. Gharani *et al.*, “Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 6, no. 3, pp. 397–402, Mar. 1997.
- [227] F. J. Broekmans, E. A. H. Knauff, O. Valkenburg, J. S. Laven, M. J. Eijkemans, and B. C. J. M. Fauser, “PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors,” *BJOG*, vol. 113, no. 10, pp. 1210–7, Oct. 2006.
- [228] N. M. O’Meara *et al.*, “Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 76, no. 5, pp. 1241–1247, May 1993.
- [229] J. P. J. Halcox, K. R. A. Nour, G. Zalos, and A. A. Quyyumi, “Endogenous endothelin in human coronary vascular function: differential contribution of endothelin receptor types A and B,” *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 49, no. 5, pp. 1134–41, May 2007.
- [230] D. Glintborg, K. H. Rubin, M. Nybo, B. Abrahamsen, and M. Andersen, “Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome,” *Cardiovasc. Diabetol.*, pp. 1–12, 2018.
- [231] F. Orio *et al.*, “Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 207, pp. 214–219, Dec. 2016.
- [232] F. Orio, S. Palomba, and A. Colao, “Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome,” *Fertil. Steril.*, vol. 86, pp. S20–S21, Jul. 2006.
- [233] C. G. Solomon *et al.*, “Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus,” *JAMA*, vol. 286, no. 19, pp. 2421–6, Nov. 2001.



- [234] K. J. Harjai, "Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 131, no. 5, pp. 376–86, Sep. 1999.
- [235] G. M. Reaven, "Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988.," *Nutrition*, vol. 13, no. 1, p. 65; discussion 64, 66, Jan. 1988.
- [236] L. L. Amowitz and B. E. Sobel, "Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome.," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 28, no. 2, p. 439–58, viii, Jun. 1999.
- [237] Z. T. Bloomgarden, "Inflammation and insulin resistance.," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 6, pp. 1922–6, Jun. 2003.
- [238] F. Orio *et al.*, "The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 1, pp. 2–5, Jan. 2005.
- [239] C. C. Kelly, H. Lyall, J. R. Petrie, G. W. Gould, J. M. Connell, and N. Sattar, "Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 6, pp. 2453–5, Jun. 2001.
- [240] S. F. de Medeiros, L. C. A. Angelo, M. A. S. de Medeiros, C. R. Banhara, B. B. Barbosa, and M. M. W. Yamamoto, "The Role of C-Peptide as Marker of Cardiometabolic Risk in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Controlled Study.," *J. Clin. Med. Res.*, vol. 10, no. 3, pp. 260–267, Mar. 2018.
- [241] D.-C. Ding, I.-J. Tsai, J.-H. Wang, S.-Z. Lin, and F.-C. Sung, "Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome," *Oncotarget*, vol. 9, no. 9, pp. 8756–8764, 2018.
- [242] D. A. Ehrmann, J. Sturis, M. M. Byrne, T. Karrison, R. L. Rosenfield, and K. S. Polonsky, "Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus.," *J. Clin. Invest.*, vol. 96, no. 1, pp. 520–7, 1995.
- [243] C. L. Morgan, S. Jenkins-Jones, C. J. Currie, and D. A. Rees, "Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 9, pp. 3251–60, Sep. 2012.
- [244] G. Paradisi *et al.*, "Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction.," *Circulation*, vol. 103, no. 10, pp. 1410–5, 2001.

- [245] M. P. Schlaich *et al.*, “Renal denervation: A potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome?,” *J. Hypertens.*, vol. 29, no. 5, pp. 991–996, 2011.
- [246] M. Esler, G. Lambert, H. P. Brunner-La Rocca, G. Vaddadi, and D. Kaye, “Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice,” *Acta Physiol Scand*, vol. 177, no. 3, pp. 275–284, 2003.
- [247] S. Akselrod, D. Gordon, F. Ubel, D. Shannon, A. Berger, and R. Cohen, “Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control,” *Science (80-. )*, vol. 213, no. 4504, pp. 220–222, 1981.
- [248] K. -E Hagbarth and B. Vallbo, “Pulse and Respiratory Grouping of Sympathetic Impulses in Human Muscle Nerves,” *Acta Physiol. Scand.*, vol. 74, no. 1–2, pp. 96–108, 1968.
- [249] G. Sundlöf and B. G. Wallin, “The variability of muscle nerve sympathetic activity in resting recumbent man,” *J. Physiol.*, vol. 272, no. 2, pp. 383–397, 1977.
- [250] M. Esler, G. Jennings, P. Korner, P. Blombery, N. Sacharias, and P. Leonard, “Measurement of total and organ-specific norepinephrine kinetics in humans,” *Am. J. Physiol.*, vol. 247, pp. E21–E28, 1984.
- [251] M. Esler *et al.*, “Contribution of individual organs to total noradrenaline release in humans,” *Acta Physiol. Scand.*, vol. Supplement, pp. 11–16, 1984.
- [252] M. T. La Rovere, J. T. Bigger, F. I. Marcus, A. Mortara, and P. J. Schwartz, “Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators,” *Lancet (London, England)*, vol. 351, no. 9101, pp. 478–84, 1998.
- [253] A. B. Vallbo, K. E. Hagbarth, H. E. Torebjork, and B. G. Wallin, “Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves,” *Physiol. Rev.*, vol. 59, no. 4, pp. 919–957, 1979.
- [254] V. G. Macefield, B. G. Wallin, and A. B. Vallbo, “The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves,” *J. Physiol.*, vol. 481, no. 3, pp. 799–809, 1994.
- [255] P. Kucera, Z. Goldenberg, and E. Kurca, “Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use,” *Bratisl. Lek. Listy*, vol. 105, no. 3, pp. 108–116, 2004.
- [256] G. E. Alvarez, S. D. Beske, T. P. Ballard, and K. P. Davy, “Sympathetic neural activation in visceral obesity,” *Circulation*, vol. 106, no. 20, pp. 2533–2536, 2002.

- [257] G. Grassi and M. Esler, "How to assess sympathetic activity in humans.," *J. Hypertens.*, vol. 17, pp. 719–734, 1999.
- [258] Y. Song *et al.*, "CRTC3 links catecholamine signalling to energy balance," *Nature*, vol. 468, no. 7326, pp. 933–939, 2010.
- [259] K. Rahmouni *et al.*, "Hypothalamic PI3K and MAPK differentially mediate regional sympathetic activation to insulin," *J. Clin. Invest.*, vol. 114, no. 5, pp. 652–658, 2004.
- [260] P. A. Cassaglia, S. M. Hermes, S. A. Aicher, and V. L. Brooks, "Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats," *J. Physiol.*, vol. 589, no. 7, pp. 1643–1662, 2011.
- [261] C. N. Young, S. H. Deo, K. Chaudhary, J. P. Thyfault, and P. J. Fadel, "Insulin enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans," *J. Physiol.*, vol. 588, no. 18, pp. 3593–3603, 2010.
- [262] M. Hausberg, A. L. Mark, R. P. Hoffman, C. A. Sinkey, and E. A. Anderson, "Dissociation of sympathoexcitatory and vasodilator actions of modestly elevated plasma insulin levels," *J. Hypertens.*, vol. 13, no. 9, pp. 1015–1021, 1995.
- [263] P. Vollenweider *et al.*, "Differential effects of hyperinsulinemia and carbohydrate metabolism on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in humans.," *J. Clin. Invest.*, vol. 92, no. 1, pp. 147–54, 1993.
- [264] L. Landsberg, "Diet, obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis," *QJM*, vol. 61, no. 3, pp. 1081–1090, 1986.
- [265] K. Masuo, H. Kawaguchi, H. Mikami, T. Ogihara, and M. L. Tuck, "Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation," *Hypertension*, vol. 42, no. 4 I, pp. 474–480, 2003.
- [266] A. N. Vgontzas, R. S. Legro, E. O. Bixler, a Grayev, a Kales, and G. P. Chrousos, "Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 2, pp. 517–520, 2001.
- [267] R. B. Fogel, a Malhotra, G. Pillar, S. D. Pittman, a Dunaif, and D. P. White, "Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 3, pp. 1175–1180, 2001.
- [268] M. Gopal, S. Duntley, M. Uhles, and H. Attarian, "The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome.," *Sleep Med.*, vol. 3, no. 5, pp. 401–404, 2002.

- [269] G. Grassi *et al.*, “Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity,” *Hypertension*, vol. 46, no. 2, pp. 321–325, 2005.
- [270] K. Narkiewicz, N. Montano, C. Cogliati, P. J. H. Van De Borne, M. E. Dyken, and V. K. Somers, “Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea,” *Circulation*, vol. 98, no. 11, pp. 1071–1077, 1998.
- [271] J. Hedner, B. Darpo, H. Ejnell, J. Carlson, and K. Caidahl, “Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: Cardiovascular implications,” *Eur. Respir. J.*, vol. 8, no. 2, pp. 222–229, 1995.
- [272] E. Stener-Victorin, K. Ploj, B. M. Larsson, and A. Holmång, “Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity,” *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 3, 2005.
- [273] S. M. Luza, L. Lizama, R. A. Burgos, and H. E. Lara, “Hypothalamic Changes in Norepinephrine Release in Rats With Estradiol Valerate-Induced Polycystic Ovaries1,” *Biol. Reprod.*, vol. 52, no. 2, pp. 398–404, 1995.
- [274] H. E. Lara, J. L. Ferruz, D. A. Bustamante, Y. Borges, and S. R. Ojeda, “Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome,” *Endocrinology*, vol. 133, no. 6, pp. 2690–2695, 1993.
- [275] H. E. Lara *et al.*, “An increased intraovarian synthesis of nerve growth factor and its low affinity receptor is a principal component of steroid-induced polycystic ovary in the rat,” *Endocrinology*, vol. 141, no. 3, pp. 1059–1072, 2000.
- [276] G. A. Dissen *et al.*, “Intraovarian excess of nerve growth factor increases androgen secretion and disrupts estrous cyclicity in the rat,” *Endocrinology*, vol. 141, no. 3, pp. 1073–1082, 2000.
- [277] E. Stener-Victorin *et al.*, “Effects of Electro-Acupuncture on Nerve Growth Factor and Ovarian Morphology in Rats with Experimentally Induced Polycystic Ovaries1,” *Biol. Reprod.*, vol. 63, no. 5, pp. 1497–1503, 2000.
- [278] D. Shoupe and R. A. Lobo, “Evidence for altered catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 150, no. 5 Pt 1, pp. 566–571, 1984.
- [279] R. PARADISI *et al.*, “EVIDENCE FOR A HYPOTHALAMIC ALTERATION OF CATECHOLAMINE METABOLISM IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 29, no. 3, pp. 317–326, 1988.

- [280] K. Yoshino, K. Takahashi, A. Nishigaki, Y. Eda, and M. Kitao, "Further evidence concerning catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome following Gn-RH administration.," *Int. J. Fertil.*, vol. 37, no. 2, pp. 111–4.
- [281] Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Yarli H, and Oto A, "Heart rate variability in young women with polycystic ovary syndrome," *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol. 11, no. 18, pp. 306–312, 2006.
- [282] G. Tekin *et al.*, "Altered autonomic neural control of the cardiovascular system in patients with polycystic ovary syndrome," *Int. J. Cardiol.*, vol. 130, no. 1, pp. 49–55, 2008.
- [283] F. Giallauria *et al.*, "Abnormal heart rate recovery after maximal cardiopulmonary exercise stress testing in young overweight women with polycystic ovary syndrome," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 68, no. 1, pp. 88–93, 2008.
- [284] Y. B. Sverrisdóttir, T. Mogren, J. Kataoka, P. O. Janson, and E. Stener-Victorin, "Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 294, no. 3, pp. E576-81, 2008.
- [285] J. Gui and R. hao Wang, "Cardiovascular autonomic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 35, no. 1, pp. 113–120, 2017.
- [286] G. Valsamakis, R. Chetty, A. Anwar, A. K. Banerjee, A. Barnett, and S. Kumar, "Association of simple anthropometric measures of obesity with visceral fat and the metabolic syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects," *Diabet. Med.*, vol. 21, no. 12, pp. 1339–1345, 2004.
- [287] K. G. M. M. Alberti and P. Z. Zimmet, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation," *Diabet. Med.*, vol. 15, no. 7, pp. 539–553, Jul. 1998.
- [288] H. A. Zacur, "Epidemiology, clinical manifestations, and pathophysiology of polycystic ovary syndrome," *Advanced Studies in Medicine*, vol. 3, no. 8 A. 2003.
- [289] Z. H. Hashim, F. B. Hamdan, and A. R. Al-Salihi, "Autonomic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome," *Iran. J. Reprod. Med.*, vol. 13, no. 1, pp. 27–34, 2015.
- [290] C. Kilit, "Heart rate variability in normal-weight patients with polycystic ovary syndrome," *Anatol. J. Cardiol.*, vol. 60, no. 4001, pp. 404–409, 2017.

- [291] R.-K. Lyu, L.-M. Tang, W.-C. Hsu, and S.-T. Chen, "Quantitative cardiovascular autonomic function study in Fisher syndrome.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 73, no. 3, pp. 333–335, 2002.
- [292] M. A. Pfeifer *et al.*, "Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects," *Diabetes Care*, vol. 7, no. 5, pp. 447–453, 1984.
- [293] E. Diamanti-Kandarakis, G. Spina, C. Kouli, and I. Migdalis, "Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, no. 10, pp. 4666–4673, 2001.
- [294] M. Minozzi, D. Costantino, C. Guaraldi, and V. Unfer, "The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome.," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 27, no. 11, pp. 920–4, Nov. 2011.
- [295] E. Okyay *et al.*, "The effect of drospirenone (3 mg) with ethinyl estradiol (30 mcg) containing pills on ovarian blood flows in women with polycystic ovary syndrome: A case controlled study," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 180, no. 1, pp. 93–99, 2015.
- [296] Şahin Y. Polikistik Over Sendromu. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi. 1.baskı. Editör: Gülekli B. 2011. Sayfa:163-180.
- [297] I. M. GOLLAND and M. E. ELSTEIN, "Results of an Open One-Year Study with Diane-35 in Women with Polycystic Ovarian Syndrome," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 687, no. 1, pp. 263–271, 1993.
- [298] A. Karabulut, S. Demirlenk, and O. Şevket, "Effects of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on metabolic syndrome, fat distribution and carotid intima media thickness in polycystic ovary syndrome," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 28, no. 4, pp. 245–248, 2012.
- [299] A. Somunkiran, T. Yavuz, O. Yucel, and I. Ozdemir, "Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 134, no. 2, pp. 196–201, 2007.
- [300] F. Nobels and D. Dewailly, "Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis.," *Fertil. Steril.*, vol. 58, no. 4, pp. 655–66, Oct. 1992.

- [301] K. Di Domenico, D. Wiltgen, F. J. Nickel, J. A. Magalhães, R. S. Moraes, and P. M. Spritzer, “Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: Does the phenotype matter?,” *Fertil. Steril.*, vol. 99, no. 1, pp. 286–292, 2013.
- [302] G. M. Reaven, “Pathophysiology of insulin resistance in human disease,” *Physiol. Rev.*, vol. 75, no. 3, pp. 473–486, 1995.
- [303] J. Fagius, “Sympathetic nerve activity in metabolic control--some basic concepts,” *Acta Physiol. Scand.*, vol. 177, no. 3, pp. 337–343, 2003.
- [304] M. Spraul, E. Ravussin, A. M. Fontvieille, R. Rising, D. E. Larson, and E. A. Anderson, “Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain,” *J. Clin. Invest.*, vol. 92, no. 4, pp. 1730–5, 1993.
- [305] J. W. Rowe, J. B. Young, K. L. Minaker, A. L. Stevens, J. Pallotta, and L. Landsberg, “Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man,” *Diabetes*, vol. 30, no. 3, pp. 219–225, 1981.
- [306] R. J. Kaaja and M. K. Pöyhönen-Alho, “Insulin resistance and sympathetic overactivity in women,” *J. Hypertens.*, vol. 24, no. 1, pp. 131–141, 2006.
- [307] P. P. Jones, K. P. Davy, S. Alexander, and D. R. Seals, “Age-related increase in muscle sympathetic nerve activity is associated with abdominal adiposity,” *Am. J. Physiol.*, vol. 272, pp. E976–E980, 1997.
- [308] G. Özkeçeci *et al.*, “Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with polycystic ovary syndrome,” *Anatol. J. Cardiol.*, 2015.
- [309] Ertekin C (2006) Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi, pp 884–909

## 8. EKLER

### Ek-1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Çalışmamızın adı: Polikistik Over Sendromu (PKOS) hastalarında oral kontraseptif kullanımının sempatik sinir aktivitesine olan etkisi

Polikistik over sendromu, kadınlarda hormon dengesizliği yüzünden yumurtalıkların ve bazı salgı bezlerinin anormal çalışmaları sonucu ortaya çıkan kompleks bir rahatsızlıktır. Yumurtalıklardaki yumurtaların olgunlaşmadan küçük kistlere dönmesi sonucu regl durumlarının aksaması ve bu hatalı yumurtaların salgıladığı hormonlar kadında şişmanlığa, istenmeyen yüzde ve vücudun çeşitli bölgelerinde anormal tüylerin belirmesine, adet dönemlerinin düzensiz olmasına, ilerde kısırlığa, şeker hastalığına ve kalp rahatsızlıklarına yol açar. Çok rastlanan durumdur, her 10 kadından birinde görülen bir rahatsızlıktır. Yapılan araştırmalarda PKOS hastalarında sempatik sinir aktivitesinin arttığı izlenmiştir. Sempatik aktivite, irade dışında çalıştırılan otonom sinir sisteminin bölümüdür. Bu sinirler vücudu kargaşalara hazırlayan organları uyarmaktadır. Gerektiğinde organlara giden kan akımını azaltmaktadır. Beyin ve kan damarları arasındaki bağlantının çoğunu sempatik sinir sistemi sağlar. Dokulara giden kan miktarının ayarlanmasından, tansiyonun ayarlanmasına kadar önemli işlevleri bulunur. Fakat sempatik sinir aktivitesinin artması uzun vadede kalp çalışma kontrolünün bozulması, insülin direnci , buna bağlı gelişebilecek şeker hastalığı , obezite (aşırı şişmanlama) gibi birçok soruna yola açabilmektedir.

Çalışmamız bir araştırma olup, doğum kontrolü isteği ile polikliniğimize başvuran, polikistik over sendromu olan ve olmayan (sağlıklı) , doğum kontrol hapı kullanmasında tıbbi olarak sakınca görülmeyen hastalarımıza, tercih etmeleri durumunda kadın hastalıkları ve doğum hekimince yapılan transvajinal (vajenden uygulanan ) ultrason muayenesi ile rahim ve yumurtalıkların değerlendirilmesini takiben verilecek olan doğum kontrol haplarının , kullanımına başlanmadan ve kullanımın 1. Ayında bakılacak kan tetkikleri ve nörolojik tetkikler (Sempatik deri yanıtı ve R-R aralık değişkenliği analizi) ile sempatik aktivitenin değişimini kıyaslamayı amaçlamaktadır. Bahsi geçen muayeneler, kan tetkikleri ve nörolojik tetkikler ilaç kullanımına başlanmadan önce (0. Ay kontrolleri) ve kullanımının 1. ayında (1.ay kontrolleri) birer kez yapılacaktır. Kıyaslama 0. Ay ve 1. ay kontrolleri sırasında elde edilen değerler arasında yapılacaktır.



Doğum kontrolü amacı ile kullanabileceğiniz diğer yöntemler ; Geri çekme, takvim metodu (yumurtlama günü takibi yapılarak) ve ilişki sonrası vajina yıkanması geleneksel yaygın kullanılan ancak gebelik riski en fazla olan yöntemlerdir. Kondom (prezervatif), vajinal diyafram (rahim ağzını da içine alacak şekilde vajene yerleştirilir), servikal başlık (rahim ağzına yerleştirilir), vajinal kondom ise bariyer metotlarıdır. Hormonal yöntemler arasında bahsettiğimiz doğum kontrol hapları dışında, 3 aylık iğneler ve cilt altına yerleştirilen hormon implantları bulunmaktadır. Bunlardan başka spiral (rahim içi araç) yerleştirilmesi, erkek ya da kadının tüplerinin bağlanması diğer doğum kontrol yöntemleridir.

Gönüllü olarak çalışmaya katılmak için 20 ila 40 yaş aralığında olmanız gerekmektedir. Çalışmaya dahil olmanız gereken süre 1 ay olup araştırmaya, katılması planlanan toplam gönüllü sayısı 76'dır.

Araştırmada size doğum kontrolü için verilecek olan ilaç, DİENİLLE 2 mg/ 0.03 mg film kaplı tablet olup hastalarımıza rutin olarak önerilen doğum kontrol haplarındanır.

Tablet, 1 ay boyunca günde 1 kere, her gün aynı saatte, az suyla içilmek suretiyle ağız yolundan alınacaktır.

DİENİLLE düşük miktarlarda iki farklı tip kadın cinsiyet hormonu olan; etinilestradiol (östrojen benzeri etkileri vardır) ve dienogest (doğal luteal hormonu olan progesteron benzeri etkileri vardır) içerir. Tüm tablet içerikleri aynıdır. DİENİLLE kadınlarda gebeliğin önlenmesi (doğum kontrolü) amacı ile kullanılır. Ayrıca akne oluşumu gibi kadınlarda artan erkek hormonsal etki (androjenik etki olarak adlandırılır) ile oluşan belirtiler DİENİLLE kullanımı ile düzelir.

İlaça bağlı olası yan etkiler, aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Yaygın:

- Baş ağrısı,
- Karın bölgesinde ağrı,
- Göğüslerde hassasiyet veya ağrı

Yaygın olmayan:

- Migren,
- Bacaklarda kramp,
- Depresif ruh hali, sinirlilik,
- Göz ile ilgili şikayetler
- Yüksek veya düşük kan basıncı,
- Damar bozuklukları,

- Bulantı, kusma
- Akne/sivilce, egzantem (ciltte kabartı), egzema (deride kaşıntı, şişme ve kızarıklık), cilt bozuklukları, yüzde ve vücutta kahverengi-sarı lekeler (kloazma), saç kaybı
- İdrar yolu enfeksiyonları,
- Düzensiz kanamalar, ara kanama eksikliği, dismenore (adetin sancılı olması), adet öncesinde ya da sonrasında oluşan ağrı, göğüslerde büyüme veya ağrı, yumurtalık kistleri, disparöni (cinsel birleşmede ağrı), vajina yangısı/vulvovajina yangısı
- Vajinal kandidiyaz (bir tür mantar hastalığı) veya diğer mantar enfeksiyonları
- Sıcak basması, yorgunluk/halsizlik, isteksiz olma durumu, sırt ağrıları, vücut ağırlığında değişiklik, iştah artışı, ödem

Seyrek:

- İştahsızlık, cinsel istek azalması, agresif tepkiler, kayıtsızlık
- Görme bozukluğu, konjunktivit (göz iltihabı), kontakt lens tahammülsüzlüğü
- Duyma zorluğu,
- Kalp ritminde artış, kalp sorunları,
- Trombofilebit (bir dolaşım bozukluğu), tromboz/pulmoner embolizm (bir damarı tıkayabilecek kan pıhtısı oluşumu), hematoma (organ içine ya da doku aralarına kan birikmesi) serebrovasküler (beyin kan damarları) rahatsızlıklar
- Kansızlık,
- Sinüzit, astım, üst solunum yolu enfeksiyonları,
- İshal
- Eritema multiforme (alerjik reaksiyon sonucu oluşan ağızda ve tüm vücutta derinin su toplaması ile kendini gösteren bir hastalık), kaşıntı
- Aşırı kılınma, virilizm (kadında erkeklik özellikleri görülmesi)
- Hipomenore (adet görme sıklığında ve miktarında azalma), mastitis (meme iltihabı), fibrokistik meme hastalıkları, meme salgıları, leiomyom (iyi huylu rahim tümörü), endometrit (rahim mukozasının tümörü), salpenjit (döl yolu iltihabı)
- Alerjik reaksiyonlar, grip benzeri semptomlar.

Bilinmeyen sıklıktaki yan etkiler;

- Tromboz (bir damarı tıkayabilecek kan pıhtısı oluşumu);
- Karaciğer tümörleri;
- Hastalığın meydana geliş şekli tam olarak bilinmeyen, ancak kombine oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen rahatsızlıkların oluşması veya kötüleşmesi:

- Enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit)
- Hemoglobin metabolizması bozukluğu (porfiri);
- Bağımsıklık sistemi bozuklukları (sistemik lupus eritematozus);
- Hamileliğin ilerleyen aşamalarında görülen döküntü gibi kabartılar (herpes gestasyones);
- Konvülsiyonlar (kaslarda istemsiz irade dışı kasılmalar), Nöbet geçirme durumu (Sydenham koresi);
- Kan pıhtılaşma bozukluğu ile kombine olarak gelişen böbrek hastalığı (hemolitik üremik sendrom);
- Kalıtsal anjiyoödem (döküntü ile birlikte veya döküntüsüz olarak görülebilen ciltte yaygın ödem gelişmesi ile seyreden bir alerjik reaksiyon);
- Sarılık.

İlaça bağlı yan etkilerin gelişmesi veya gebelik oluşması durumunda katılımınız sona erdirilecektir.

Tüm katılımcılarda boy-kilo ölçümü, tansiyon ölçümü bel-kalça oranı ölçümü, ultrason muayeneleri yapılacak.rutin kan tetkikleri dahilinde serum bazal hormon değerleri, folikül stimüle edici hormon(FSH), luteinize edici hormon(LH), estradiol(E2), total testosteron, prolaktin(PRL), tiroid stimüle edici hormon(TSH) plazma düzeyinde bakılacak ve 75 gram şeker yükleme testi (OGTT) yapılacak sonuçlar kaydedilecek.

Hastalardan 1 ay ara ile toplam iki kere kan alınacaktır.

Alınacak kan örnekleri her seferinde ortalama 2 çay kaşığı miktarında olacaktır.

Araştırmanın deneysel kısmını nörolojik tetkikler oluşturmaktadır. Tetkiklerin detaylı anlatımları aşağıda belirtilmiş olup, vücut bütünlüğünüzü bozacak herhangi bir girişimde bulunulmayacaktır, bu nedenle hastaya zarar verme, fayda sağlama ya da yan etki oluşturma gibi durumlar söz konusu değildir.

Nörolojik Tetkiklerin Yapılma Yöntemi (Sempatik deri yanıtı, RR aralık değişkenliği analizi):

Sempatik deri yanıtları bakılması için elinizin avuç içi ve el sırtına ,sinirsel uyarının iletimini ve kaydedilmesini sağlayan birer yara bandı benzeri elektrot yapıştırılacaktır. Diğer elinizin sırtından çok düşük şiddette kısa süreli bir elektrik akımı verilecek ve kayıtlama yapılacaktır; bu akımın size hiçbir zararı yoktur.

R-R aralık değişkenliği analizi ise diğer bir EMG cihazında yapılacaktır. Oturur vaziyette her iki omuz ön kısmına birer EKG (Elektrokardiyografi) elektrodu yapıştırılacak ve bilgisayar ekranında kalp hızınız gözlenecektir. Daha sonra sizden derin nefes almanız, burnunuzu

kapatarak nefes vermeniz ve ayağa kalkmanız istenecektir. Bu durumlarda kaydedilen kalp hızı değişkenliğiniz ölçülecektir.

Çalışmaya katılacak olan tüm hastaların araştırma esnasında uygulanacak olan kadın doğum muayenesi ve istenen kan tetkikleri rutin poliklinik takibinde yapılan rutin işlemler sırasında elde edileceğinden , ayrıca çalışmanın deneysel kısmını oluşturan uygulanacak nörolojik tetkikler hastanın vücut bütünlüğüne zarar vermeyecek şekilde uygulanacak olmasından dolayı hastaya zarar verme, fayda sağlama ya da yan etki oluşturma gibi durumlar söz konusu değildir. Masraflar kişiye ya da bağlı bulunduğu kuruma ödetilmeyecektir. Toplanan tüm örnekler 9 Eylül Üniversitesi Hastanesi araştırma laboratuvarlarında incelenecektir.

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacak, İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü, söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü kişi, zamanında bilgilendirilecektir.

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar vererseniz imzalanmanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar vererseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Çalışmayı yürüten Doktor (“DEÜTF Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görev yapan Dr. Buket ÇETİNTAŞ”) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve çalışmadan çıkartılabilirsiniz. Araştırma giderleri, hastanın kendisine veya sosyal güvenlik kurumlarına hiçbir şekilde yüklenmeyecektir. Çalışmada elde edilen sonuçlar, hasta ismi belirtilmeden bilimsel bir dergide yayınlanabilir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün;**

**Adı Soyadı:**

**Hasta Numarası :**

**İmzası:**

**Tarih :**

**GÖNÜLLÜ KODU:**

**Tanık kişinin ;**

**Adı Soyadı :**

**İmzası:**

**Tarih :**

## Ek-2 Olgu Rapor Formu Örneği (Sayfa 1)

### **GÖNÜLLÜ KODU:**

Yaş :

G: P: Y: A: D&C:

Menstrüel siklus: .. günde /..gün/..ped

Obstetrik öykü:

Sistemik Hastalık:

Galaktore:

Operasyon:

İlaç kullanım öyküsü:

Sigara:

Boy :

Kilo :

Vücut kitle indeksi (VKİ):

Bel çevresi:

Bel kalça oranı (BKO):

Hirsutismus /Ferriman Gallwey skoru (FGS):

Sistolik basınç (mm/Hg),diastolik basınç (mm/Hg) (SB/DB):

0. Ay:

3. Ay:

Akne:

Alopesi:

USG:

Uterus:

EM:

Sağ over: AFC:

Over Volümü:

Sol over: AFC:

Over Volümü:

PKOS : Var

Yok

PKOS Fenotip:

Başlanacak olan oral kontraseptif ilaç: DİENİLLE 2 mg/0.03 mg film kaplı tablet

Oral kontraseptif kullanımı başlangıç tarihi:

Oral kontraseptif kullanımı bitiş tarihi:

**Ek-2 Olgu Rapor Formu Örneği (Sayfa 2)**

| DEMOGRAFİK<br>ÖZELLİKLER                                                            | 0.AY VİZİT<br>(Oral kontraseptif<br>başlanmadan ) | 1.AY VİZİT<br>(oral kontraseptif<br>kullanımının 3. Ayı ) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| VKI                                                                                 |                                                   |                                                           |
| BKO                                                                                 |                                                   |                                                           |
| FGS                                                                                 |                                                   |                                                           |
| SB/DB (mm/Hg)                                                                       |                                                   |                                                           |
| Ultrason bulguları:<br>AFC (sağ/sol over<br>antral folikül sayısı<br>- over volümü) |                                                   |                                                           |

| BAZAL HORMON<br>DEĞERLERİ -<br>LABORATUVAR<br>TESTLERİ | 0.AY VİZİT<br>(Oral kontraseptif<br>başlanmadan ) | 1. AY VİZİT<br>(oral kontraseptif<br>kullanımının 1.Ayı) |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| TSH                                                    |                                                   |                                                          |
| LH                                                     |                                                   |                                                          |
| FSH                                                    |                                                   |                                                          |
| Estradiol                                              |                                                   |                                                          |
| PRL                                                    |                                                   |                                                          |
| SHBG                                                   |                                                   |                                                          |
| Total Testosteron                                      |                                                   |                                                          |
| DHEA-S                                                 |                                                   |                                                          |
| 75 gr OGTT                                             |                                                   |                                                          |
| Serbest androjen<br>indeksi (SAI)                      |                                                   |                                                          |

### Ek-3 TC. Sağlık Bakanlığı Etik Kurul Kararı Onayı



HİZMETE ÖZEL  
T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.04.01-E.30702  
Konu : Klinik Çalışma [17-AKD-120]

15.02.2018

Sayın Doç. Dr. Recep Emre OKYAY  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
İZMİR

- İlgi : a) Kurum evrak kayıt 07.07.2017 tarih, E.182877 evrak sayılı yazınız.  
b) Kurum evrak kayıt 04.10.2017 tarih, E.279439 evrak sayılı yazınız.  
c) Kurum evrak kayıt 12.12.2017 tarih, E.354218 evrak sayılı yazınız.  
d) Kurum evrak kayıt 13.02.2018 tarih, E.46130 evrak sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

|                                 |                                                                                                                      |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Araştırmanın Adı:               | Polikistik over sendromu (PKOS) hastalarında oral kontraseptif kullanımının sempatik sinir aktivitesine olan etkisi. |
| Koordinatör:                    | Doç. Dr. Recep Emre OKYAY                                                                                            |
| Koordinatör Merkez:             | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi<br>Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / İZMİR                          |
| Onay Veren Etik Kurulun Adı:    | Dokuz Eylül Üniversitesi KAEK                                                                                        |
| (TÜBİTAK-BAP) Proje Yürütücüsü: | -                                                                                                                    |

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ak1US3k0Z1AxSHY3YnUyZmxXak1U



Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

| Dokümanın Adı                       | Tarih      | Versiyon No             |
|-------------------------------------|------------|-------------------------|
| Protokol                            | 05.09.2017 | 2                       |
| Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | 15.11.2017 | 3                       |
| Olgu Rapor Formu                    | 05.09.2017 | 2                       |
| Bütçe                               | 20.06.2017 |                         |
| Etik Kurul Kararı                   | 25.01.2018 | Karar No:<br>2018/02-22 |

İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT  
Kurum Başkanı a.  
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ak1US3k0Z1AxSHY3YnUyZmxXak1U