



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA FENOTİPLERE GÖRE
METABOLİK PARAMETRELER VE ADİPOZİTE İNDEKSLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.ÖZLEM YAVUZER KUZU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2020



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA FENOTİPLERE GÖRE
METABOLİK PARAMETRELER VE ADİPOZİTE İNDEKSLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.ÖZLEM YAVUZER KUZU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç.Dr.GÖKÇE ANIK İLHAN

İSTANBUL 2020

TEŞEKKÜR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık eğitim sürecimde; desteğini, bilgilerini ve deneyimlerini esirgemeyen öğretim görevlisi hocalarımız; başta tez danışmanım olan sayın Doç.Dr.Gökçe ANIK İLHAN'a; anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Tanju PEKİN'e, sayın Prof.Dr.Begüm YILDIZHAN'a, sayın Prof.Dr.Ahmet Tevfik YOLDEMİR'e, sayın Prof.Dr.Esra ESİM BÜYÜKBAYRAK'a ve sayın Yard.Doç.Dr.Sunullah SOYSAL'a saygılarımı ve teşekkürlerimi öncelikle sunmayı bir borç bilirim. Ayrıca asistanlığımın uzunca bir bölümünde fakültemizden emekli oluşuna dek birlikte çalıştığım emekli öğretim üyesi hocamız sayın Prof.Dr.Hüseyin Hüsnü GÖKASLAN'a teşekkürlerimi belirtmek isterim.

Uzman olma yolumda teorik ve pratik katkıları, ayrıca nöbet ve vaka deneyimlerime destekleri için uzmanlarımız; Op.Dr.Mehmet GÜÇLÜ, Op.Dr.Tülay GÜNENÇ, Op.Dr.Murad GEZER, Op.Dr.Sena SAYAN, Op.Dr.Süleyman DOĞA ve Op.Dr.Hatice ÇALIŞKAN'a; jinekolojik onkoloji kliniğimiz yandal asistanları; Op.Dr.Didem SOYSAL ve Op.Dr.Atınç ÖZER'e; ayrıca asistanlığımın ilk yarısında birlikte çalışma olanağım olan jinekolojik onkoloji yan dal uzmanları Op.Dr.Dinçer YILDIRIM ve Op.Dr.Cem YALÇINKAYA'ya desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde ve tez çalışmamda içten yardımlarını gördüğüm, desteğini hep hissettiğim, en dar zamanlarımda yardıma koşan, ileride yine birlikte çalışma fırsatı yakalamayı dilediğim canım arkadaşım aynı zamanda meslektaşım Dr.Meral ÇEVİK'e ayrıca gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin zorlu ve yoğun temposunda birbirimize destek olup zor zamanlarda kenetlendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım ve başarılı bir meslek hayatı dilerim.

Ekip olarak hep birlikte özveriyle çalıştığımız tüm ebe, hemşire, personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tıp fakültesi öğrencilik günlerimden beri hayatımda izi olan, halimden en iyi anlayan, istediğim kadın hastalıkları ve doğum branşı için ışık olup cesaretlendiren, çalışma hayatımızda zaman zaman ayrı coğrafyalara düşsek bile gece gündüz demeden yanımda olduğunu hissettiren ve hep yanımda olacağını bildiğim, şansım, canım eşim ve meslektaşım Op.Dr.Ozan KUZU'ya içtenlikle teşekkür ederim. İyi ki benimlesin...

Teşekkürlerimin en sonunda; beni bugünlere getiren, ideallerim doğrultusunda yol almam için her daim cesaret ve güven vererek bana inanan, desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili ailem; annem Ayşe YAVUZER ve babam M.Sinan YAVUZER'e büyük bir minnettarlıkla en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Bu tez çalışmamı aileme ithaf ediyorum.

Dr.Özlem YAVUZER KUZU

Eylül 2020

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromunda hastaların dört farklı fenotipe ayrılarak metabolik parametreler ve adipozite indeksleri açısından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya katılan bireyler (n=200); hiperandrojenizm (H), oligo/anovulasyon (O) ve polikistik over görünümü (P) varlığına göre; fenotip A (H+O+P), fenotip B (H+O), fenotip C (H+P) ve fenotip D (O+P) şeklinde dört fenotipte gruplandırıldı. Bu hastalarda bel-kalça ölçümleri, beden kitle indeksleri, ultrasonik muayene, modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması, endokrin hormon profili, lipit profili, androjen düzeyleri incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %15'inde (n=30) metabolik sendrom saptandı. Dört fenotip kendi aralarında değerlendirildiğinde metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Tüm hastalarda ortalama vücut kitle indeksi $26.43 \pm 5.21 \text{ kg/m}^2$ şeklinde hesaplanırken, en yüksek ortalama değer fenotip A'da saptandı. Hastaların bel/kalça oranlarının tüm gruplarda benzer olduğu görüldü. Her dört grupta ortalama sistolik kan basınç değerleri benzer iken; ortalama diyastolik kan basıncı değerleri en yüksek fenotip D'de, en düşük fenotip B'de saptanmıştır. Total kolesterol ortalama değerleri fenotip D'de en yüksek, fenotip B'de ise en düşük olarak saptandı. HOMA-IR ve QUICKI değerleri her dört grupta benzer bulundu. En düşük HDL ve en yüksek LDL ortalamaları fenotip A'da saptandı. LAP (lipit birikim ürünü) ve VAI (visseral adipozite indeksi) değerleri fenotip A'da diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Sonuç: Fenotip A ve fenotip D gruplarının; metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek riske sahip oldukları düşünülmektedir. Fenotip B'nin kardiyometabolik açıdan en düşük riske sahip olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu, fenotip, metabolik sendrom, visseral adipozite indeksi, lipit birikim ürünü

ABSTRACT

Objective: We aimed to compare the metabolic parameters and adiposity indices of polycystic ovary syndrome patients by dividing them into four different phenotypes.

Material and Methods: Participants in this study (n=200) were evaluated according to the presence of hyperandrogenism (H), oligo/anovulation (O) and polycystic ovary appearance (P); were grouped into four phenotypes as phenotype A (H+O+P), phenotype B (H+O), phenotype C (H+P) and phenotype D (O+P). Participants were examined for waist-hip measurements, body mass indices, ultrasonic examination, modified Ferriman-Gallwey scoring, endocrine hormone profiles, lipid profiles, androgen levels.

Results: Metabolic syndrome was found in 15% (n=30) of the patients. While these four phenotypes were evaluated among themselves, no significant difference was observed in metabolic syndrome. While the mean body mass index was calculated as 26.43 ± 5.21 kg/m² in all patients, the highest mean value was found in phenotype A. The waist/hip ratios of the patients were found to be similar in all groups. While mean systolic blood pressure values were similar in all four groups, mean diastolic blood pressure values were found the highest in phenotype D and the lowest in phenotype B. Total cholesterol mean values were found to be the highest in phenotype D and the lowest in phenotype B. HOMA-IR and QUICKI values were found to be similar in all four groups. The lowest HDL and highest LDL mean values were found in phenotype A. LAP (lipid accumulation product) and VAI (visceral adiposity index) values were found to be significantly higher in phenotype A compared to other groups.

Conclusion: Phenotype A and phenotype D have a higher risk in metabolic and cardiovascular diseases. It was determined that phenotype B had the lowest cardiometabolic risk.

Keywords: polycystic ovary syndrome, phenotype, metabolic syndrome, visceral adiposity index, lipid accumulation product

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Tanı Kriterleri	5
2.1.4. Menstrual Döngü Fizyolojisi	7
2.1.5. Patofizyoloji	11
2.2. Hiperandrojenizm-Hirsutizm.....	14
2.3. Obezite	19
2.4. Metabolik Sendrom	22
2.5. İnsülin Direnci	23
2.6. İnsülin Direnci ve Obezite İlişkisi	27
2.7. Dislipidemi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	69
Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	69
Ek-2. Hasta Bilgilendirme Formu.....	70
Ek-3. Katılımcı Onam Formu	71
Ek-4. Polikistik Over Sendromu Hasta Değerlendirme Formu.....	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Rotterdam kriterlerinin klinik ve biyokimyasal korelasyonu.....	7
Tablo 2.	Demografik karakterlerin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 3.	Klinik ve hormonal parameterlerin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.	Kan basınçları ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması.....	39



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Menstrual döngü modeli.....	8
Şekil 2.	Polikistik over sendromunun gelişim sürecini gösteren şema.....	13
Şekil 3.	FAI hesaplama formülü.....	17
Şekil 4.	Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.....	18
Şekil 5.	Vücut kitle indeksi formülü.....	19
Şekil 6.	HOMA-IR değerinin farklı birimlerle hesaplanan formülleri.....	26
Şekil 7.	QUICKI hesaplama formülü.....	27
Şekil 8.	LAP indeksinin hesaplanması.....	31
Şekil 9.	Kadınlarda VAI hesaplaması.....	31
Şekil 10.	Bel-kalça çevresi ölçümlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	40
Şekil 11.	Kan basıncı değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	41
Şekil 12.	Total kolesterol değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	42
Şekil 13.	Trigliserit değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	43
Şekil 14.	LDL değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	44
Şekil 15.	HDL değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	45
Şekil 16.	LAP değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	46
Şekil 17.	VAI değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	47
Şekil 18.	HOMA-IR ve QUICKI değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.....	48

KISALTMALAR

$\mu\text{g/L}$	:	Nanogram/litre
$\mu\text{U/ml}$	:	Nanoünite/mililitre
A4	:	Androstenodion
ACTH	:	Adrenokortikotropik hormon
AE/PCOS	:	<i>Androgen Excess-PCOS Society</i>
AMH	:	Anti-müllerian hormon
BKO	:	Bel/kalça oranı
Cm	:	Santimetre
CRH	:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	:	Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHT	:	Dihidrotosteron
E2	:	Estradiol
ESHRE/ASRM:	:	<i>European Society for Human Reproduction and Embryology / the American Society for Reproductive Medicine</i>
FAI	:	Serbest androjen indeksi
FSH	:	Folikül uyarıcı hormon
GnRH	:	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HAIR-AN	:	Hiperandrojenik insulin rezistans akantozis nigrikans
hCG	:	İnsan koryonik gonadotropin
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL2	:	Yüksek dansiteli lipoprotein fraksiyonu 2
HOMA-IR	:	<i>Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance</i>
IGF-1	:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
Kg	:	Kilogram
LAP	:	Lipit birikim ürünü
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LEP gen	:	Leptin hormonu ilişkili gen

LH	:	Luteinizan hormon
log	:	Logaritmik değer
mFG	:	Modifiye <i>Ferriman-Gallwey</i> skoru
mg/dl	:	Miligram/desilitre
mm-Hg	:	Milimetre-cıva
mmol/L	:	Milimol/litre
MS	:	Metabolik sendrom
mU/l	:	Miliünite/litre
NIH	:	<i>National Institutes of Health</i>
nmol/L	:	Nanomol/litre
NRV/AgRP	:	Nöropeptit Y/Agouti ilişkili peptit
ob/ob	:	Obez fare modelindeki gen mutasyonu tipi
P	:	Progesteron
PKOS	:	Polikistik over sendromu
QUICKI	:	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
SHBG	:	Seks hormon bağlayıcı globulin
ST	:	Serbest testosteron
TGF- β	:	Transforme eden büyüme faktörü-beta
TK	:	Total kolesterol
TRG	:	Trigliserit
TT	:	Total testosteron
U/l	:	Ünite/litre
U/ml	:	Ünite/mililitre
VAI	:	Visseral adipozite indeksi
VKI	:	Vücut kitle indeksi
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) günümüzde üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen üreme endokrinolojisi açısından önemli bir sorundur ve obezite, adet düzensizlikleri, androjen yüksekliğine ait belirtiler ve infertilite gibi değişik klinik durumlarla bulgu vermektedir.^{1,2}

Tanısı için tek bulgu yeterli olmayıp *Rotterdam* kriterlerine göre; 1-oligo-anovulasyon, 2- biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm, 3- ultrasonik incelemede polikistik over görünümü kriterlerinin en az ikisinin olması tanı koymak için gereklidir.¹

Polikistik over sendromu günümüzde obezite, hipetansiyon, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik açıdan çok yönlü bir sendrom olarak değerlendirilmekle birlikte uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir.^{2,3} PKOS'un altta yatan nedeni bilinmemektedir, birçok neden suçlanmaktadır.^{4,5} Polikistik over sendromunun metabolik ve kardiyovasküler sonuçları açısından insülin direnci kritik bir role sahiptir.^{2,6} Viseral adipozite indeksi (VAI) ve lipit birikim ürünü (LAP); kardiyometabolik açıdan risk tayini yapmak açısından önemli birer antropometrik belirteçlerdir. Bu belirteçler metabolik sendromun erken tanısında yarar sağlamaktadır.⁷ Viseral adipozite indeksi cinsiyete spesifik; antropometrik ölçümler, trigliserit ve HDL kolesterol gibi biyokimyasal parametreler ile hesaplanan matematiksel bir indekstir ve visseral adipoz dokuyu belirtir.⁷ Visseral adipozite indeksinin visseral yağ dokusunun fonksiyonunu yansıttığı, insülin duyarlılığı ve kardiyometabolik risk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.⁸

Bu çalışmada; *Rotterdam* kriterlerini karşılayan PKOS tanılı hastalar çeşitli fenotipler şeklinde gruplandırılmıştır. Gruplandırma; PKOS tanı kriterlerine göre hiperandrojenizm (H), polikistik over görünümü (P) ve oligoanovulasyon(O) parametreleri ile oluşturulmuştur. Fenotip A (H+O+P) tanı kriterlerinin üçünü de karşılayan; hiperandrojenizm, oligoanovulasyon ve polikistik over görünümü olan hastalar; fenotip B (H+O) hiperandrojenizm ve oligoanovulasyonu olan hastalar; fenotip C (H+P) hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü olan hastalar; fenotip

D (O+P) oligoanovulasyon ve polikistik over görünümü olan hastalar olarak dört fenotipte gruplandırılmıştır. Her fenotipteki hastaların sonuçları ayrı ayrı analiz edilerek fenotiplerin kendi aralarındaki metabolik parametreleri ve adipozite indekslerinin karşılaştırılması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda; uzun süre adet görememe ya da az sıklıkla düzensiz adet görme, kılınmada artış, gebe kalamama şikayetleriyle poliklinik başvurusunda bulundukları ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir sorundur. Sıklıkla endokrin sebeplerin neden gösterildiği bir klinik tanı olmakla birlikte uzun dönem sağlık risklerini de beraberinde getirmektedir.⁹

PKOS bir endokrinopati olarak üreme çağındaki kadınlar arasında son yapılan çalışmalarda %5 ile %16 sıklığında görülmektedir.^{10,11,12} Bununla birlikte belli metabolik ve endokrin faktörlerin PKOS tanısında etkili olduğu; obezite, insülin direnci gibi sorunlarda sıklığının daha da arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.¹³

Neden gösterilen faktörlerden biri insülin direnci olup; genel populasyonun %10 ile %25 kadarını, polikistik over sendromlu hastaların ise %50 ile %70'ini etkileyen ve artmış tip 2 diyabet riski gibi endokrin sorunların nedeni olan önemli bir durumdur.¹⁴ Metabolik sendrom da polikistik over hastalarında sık görülmektedir ve insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir. İnsülin direncinin hem polikistik over sendromu hem de beraberinde getirdiği metabolik diğer risklerle ortaya çıkabilecek metabolik sendrom için ortak bir faktör olduğu düşünülmektedir.^{3,15} Visseral adipozite indeksinin (VAI) prediyabetin bir belirteci olduğu belirtilmiştir⁸ ve bu nedenle diyabet riskini belirlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir.¹⁶ Uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite açısından da önemi vurgulanmıştır.¹⁷ Yakın zamanlı PKOS tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada VAI'nin obez grupta obez olmayan gruba göre yüksek saptandığı, metabolik ve inflamatuvar parametrelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁸ Son dönemde yapılan başka bir çalışmada ise PKOS tanılı kadınlarda VAI'nin; insülin direnci ve metabolik değişikliklerle ilişkisinin önemi vurgulanmıştır.¹⁹ Lipit birikim ürünü (LAP) ise; bel çevresi ve trigliserit değerleri ile hesaplanan matematiksel bir belirteç olup VAI gibi adipozite belirtecidir ve metabolik parametrelerle ilişkili bulunmuştur.²⁰

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen oligo-anovulasyon, androjen fazlalığı sonucu oluşan kıllanmada artış, ultrasonografik incelemede overlerde çok sayıda küçük foliküllerin periferik dizilimi ile karakterize bir endokrinopati olarak kabul edilmektedir. Bu semptomlar kadınlar arasında sıklıkla değişkenlik göstermekle birlikte endokrin hastalıkların büyük kısmında insülin direnci ve dislipideminin rol oynadığı bilinmektedir.

Gelişmiş ülkelerde hiperandrojenizm, hirsutizm, anovulasyon ve infertilitenin en sık nedeni PKOS olarak nitelendirilmektedir.^{21,22} PKOS, orijini poligenetik ve/veya multifaktöriyel olan bir sorundur.²³ Sonuç olarak değişkenlik gösteren bu bulgularla hastaların sıklıkla çocuk hastalıkları, jinekoloji, endokrinoloji ve dermatoloji kliniklerine başvuruda bulundukları gözlemlenmektedir.^{5,17}

PKOS genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin de etiyolojide yer aldığı düşünülen bir sorun olarak kabul görmektedir. Genetik açıdan rolü olan genlerin tespit edilmesi açısından daha fazla genetik çalışma gerekliliği belirtilmiştir.²⁴ Ayrıntılı bir anamnez alınması ve aile hikayesinin sorgulanması PKOS tanısı için son derece önemli bir diğer unsurdur.

2.1.2. Tarihçe

PKOS tarihçesine bakıldığında hiperandrojenizm, insülin direnci, obezite ile ilişkilendirme üzerinde durulduğu ve bu faktörlerin etiyolojide yer aldığının düşünüldüğü görülmektedir. İnsülin ve hiperandrojenizm ilişkisi ilk kez 1921’de Achard ve Thiers adında araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. 1935’te Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından hirsutizm, obezite, anovulasyon ve polikistik

over görünümü olan olgular tanımlanmıştır.²⁵ Bu hastalara overyen *wedge* (kama) rezeksiyon yapılmış ve düzenli menstrual döngünün geri döndüğü saptanmıştır. Ameliyat sonrasında ise; yapılan patolojik incelemede over korteksinde kalınlaşma olduğu ve over boyutlarının normalden 2 ile 4 kat kadar büyük olduğu rapor edilmiştir. 1958 yılında ise Ingersoll, McArthur ve Worcester; PKOS'lu kadınlarda idrarda baktıkları luteinizan hormon (LH) seviyelerinde artma olduğunu ilk kez ortaya koyan araştırmacılar olmuşlardır. 1976 tarihinde Kahn ve ekibi, 1980'de de Burghen ve ekibi insülin direnci kavramına işaret etmiştir. Ardından 1981 tarihinde Swanson ve ekibi tarafından polikistik overlerde ultrasonografik inceleme bulgusu olduğu gösterilmiş ve 1985'te ise Adam ve ekibi polikistik overleri, ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlanmıştır.²⁶ 20.yüzyılda polikistik over morfolojisinin enfeksiyona sekonder olarak inflamasyona bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür. O yıllarda kabul gören bir başka teori ise; overlerde polikistik görünümün, parsiyel bir torsiyona bağlı kan akım bozukluğu ile ortaya çıkması şeklindedir.²⁷

2.1.3. Tanı Kriterleri

PKOS için tanı açısından tümüyle fikir birliği sağlanmış olmamasına rağmen bugüne dek çeşitli konsensuslar yayınlanmıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan 3 ayrı PKOS tanı konsensusu tanımlanmış olup bunlar NIH (*National Institutes of Health*)-1990, ESHRE/ASRM (*European Society for Human Reproduction and Embryology / the American Society for Reproductive Medicine*)-2003 ve AE-PCOS (*Androgen Excess-PCOS Society*)-2006 konsensuslarıdır.^{5(s387)}

ESHRE/ASRM Rotterdam 2003

Üç kriterden ikisi tanı için gereklidir:

- 1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 2-Oligo/anovulasyon
- 3-Ultrasonografik incelemede polikistik over görünümü

NIH 1990

İki kriteri de içermelidir:

- 1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 2-Oligo/anovulasyon

AE PCOS 2006

İki kriteri de içermelidir:

- 1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 2-Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler

Tüm bu konsensuslar doğrultusunda günümüzde en çok kabul gören *Rotterdam* kriterleri olup 2003 yılında “*European Society for Human Reproduction and Embryology/the American Society for Reproductive Medicine-(ESHRE/ASRM)*” tarafından revize edilmiştir. *Rotterdam* kriterleri PKOS tanısında; klinik bulguların ışığında bir ekartasyon tanısı olmasının önemine dikkat çekmektedir.^{1,5} PKOS bir ekartasyon tanısıdır. PKOS tanısı koymak için tanı kriterlerinde yer alan oligo/anovulasyon ve/veya androjen fazlalığına yol açabilecek diğer etiyolojik hastalıkların ekartasyonu gerekmektedir. Endokrinopatiye neden olabilecek sistemik hastalıklardan olan tiroid fonksiyon bozuklukları, adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve hiperprolaktinemi; oligo/anovulasyon ve/veya hiperandrojenizm bulguları ile birlikte görülebileceğinden bu hastalıkların PKOS tanısı konulmadan önce dışlanması gerekmektedir.⁵ Bahsedilen şikayetlerle başvuran hastada ekartasyon yapıldıktan sonra tanı konabilmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanımda olan *Rotterdam* kriterleri, başlıca 3 klinik bulguya dayanmaktadır. Bunlardan en az iki tanesinin tanısıyla PKOS tanısı konulabilmektedir.

Aşağıdaki tabloda *Rotterdam(2003)* kriterlerinin klinik ve biyokimyasal verilerle korelasyonu detaylandırılmıştır.²⁷ (**Tablo 1**)

Tablo 1. *Rotterdam kriterlerinin klinik ve biyokimyasal korelasyonu.*

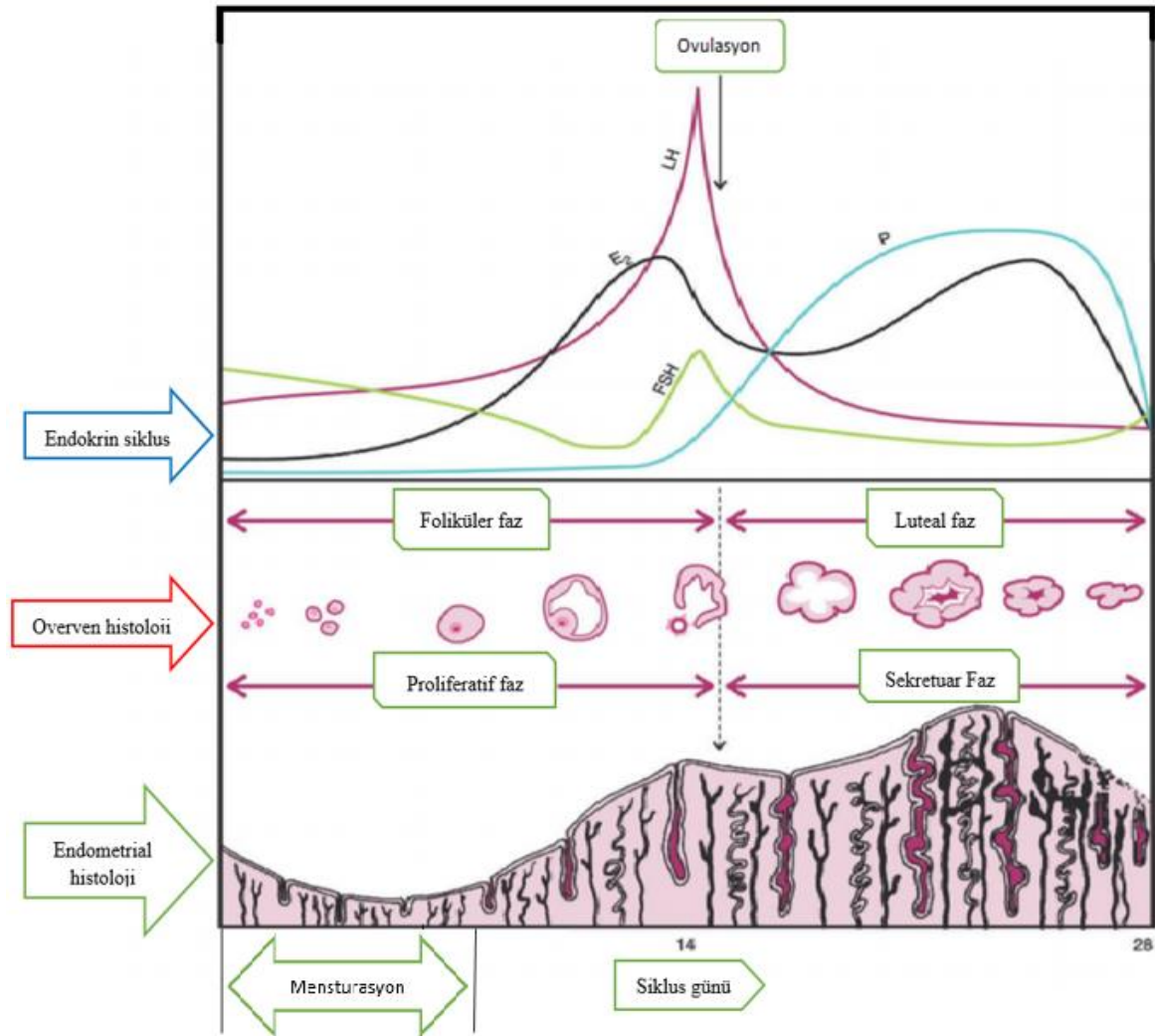
(1) Hiperandrojenizm		(2) Oligo-anovulasyon	(3) Ultrasonografide polikistik görünüm
Klinik bulgu ve	veya Biyokimyasal parametreler		
Hirsutizm (mFG skor ≥ 8) Akne	Artmış TT veya ST	Menstrual siklus aralığı < 21 gün	Her iki overde çapı 2-9 mm arasında değişen ≥ 12 antral folikül ve/veya
Erkek tipi alopesi	Artmış A4	Menstrual siklus aralığı > 35 gün yıllık < 8 siklustan az	Her iki overde artmış over volümü (kist ya da dominant folikül olmaksızın)
mFG	Artmış DHEA	İnfertilite	
	Artmış DHEA-S	Son 1 yılda ardışık ≥ 3 ayda menstrual siklus olmaması	

Tablo 1. mFG, modified Ferriman-Gallwey; TT, total testosteron; ST, serbest testosteron; A4, androstenedion; DHEA, dehidroepiandrosteron; DHEAS, dehidroepiandrosteron sülfat.

2.1.4. Menstrual Döngü Fizyolojisi

Menstrual döngü fizyolojisine baktığımızda pek çok hormonun iş birliği içinde çalıştığı görülmektedir. Bu hormon kaskatları karmaşık gibi görünmesine rağmen birbirleriyle zincir ilişkileri sebebiyle her bir etken bu kaskadın belli bir düzende devam edebilmesinde önem taşımaktadır.

Şekil 1. Menstrual döngü modeli.



Şekil 1. Menstrual siklus; üstteki panel siklik folikül stimule edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estradiol (E2), and progesteron (P) düzeylerinin ovulasyona göre değişikliklerini göstermektedir. Altteki panel ise foliküler ve luteal fazlarla korele olarak değişkenlik gösteren overyen ve endometrial değişiklikleri tariflemektedir.²⁸

Yeni bir menstrual sıklusa geçilirken korpus luteum gerilediğinde ve menstrual döngü luteal fazın geç döneminde sonlanmaya başladığında; overyen hormonlar olan estradiol, progesteron ve inhibin A'nın serum konsantrasyonları bazal seviyelere düşmektedir. Bu düşüşle birlikte hipotalamik-hipofiz aksı negatif geri beslenmeyle bileşenlerini serbest bırakarak pulsatif salınımlı hipotalamik

gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) artması söz konusudur. Böylece folikül uyarıcı hormonun (FSH) hipofizden salgılanması uyarılır. Hipofizden salgılanan FSH ile uyarım sonrasında ise overdeki küçük antral foliküllerden dominant folikül seçilimi gerçekleştirilir ve eş zamanlı geriye kalan küçük antral foliküllerin apoptoz yoluyla yok edilmesi sağlanır. Menstrual siklusun erken foliküler evresinde östrojenin artmasıyla, küçük antral folikül havuzu tarafından salgılanan inhibin B'nin serum konsantrasyonu aşamalı olarak artış gösterir. Bu yükselişle birlikte menstrual siklusun erken foliküler fazında dolaşımdaki inhibin B seviyesinin hipofize etkisi, negatif geri beslenme yoluyla FSH'nın hipofiz çıkışını kontrol altında tutabilmesini sağlamaktır. Böylece hipofizin overyen foliküller üzerindeki geliştirici etkisi kontrol altına alınmış olur.

Menstrual döngünün foliküler fazının ortasında, aktivin ve insulin-benzeri büyüme faktörlerinin kullanıldığı overyen otokrin-parakrin mekanizmalar yoluyla, granüloza hücrelerinde FSH'nın stimule ettiği aromataz aktivitesi devreye girer. Bu sayede devam eden foliküler büyüme ve gelişim için gerekli olan mikro-östrojenik ortamı sürdürmeye yardımcı olunur. Foliküllerdeki östrojenik ortam daha fazla büyümeyi teşvik ederken, androjenik ortam folikül atrezisini destekler. Serum inhibin B konsantrasyonu en yüksek seviyesine ulaştığında, gelişmekte olan foliküllerin granüloza hücrelerinden köken alan estradiol ve inhibin A düzeyleri giderek artmaya başlar. Bu kombine etkiye cevaben hipofize negatif geri beslenme yoluyla etki eden luteinize edici hormonun (LH) pulsasyon grafiğine bakıldığında, pulsasyon amplitüdü düşerken pulsasyon sıklığı artar. Bu salınım modeli, hipotalamustan GnRH salınım paternine benzer özelliktedir. Hem FSH hem de LH'nin serum konsantrasyonları kademeli olarak düşmeye başlar. Diğer küçük foliküllere göre daha çok granüloza hücresi, daha çok FSH reseptörü ve daha çok mikrovaskülerite barındıran folikül; seçilen/baskın/dominant folikül olarak adlandırılmaktadır. FSH seviyeleri giderek azalmasına rağmen, baskın folikülün büyümeye devam etmesi ve ortamını desteklemesi açısından yeterli düzeyde tutulur. Bununla birlikte yeterli FSH reseptörü gösteremeyen ve FSH eylemi yokluğunda büyümeye devam edemeyen/geride kalan küçük foliküller apoptoza mahkum olur.

Geç foliküler fazda inhibin A ve insulin benzeri büyüme faktörleri sinerjistik olarak etki eder. Pre-ovulatuvar foliküllerde granüloza hücrelerinin büyümesinde

etkisi olan, östrojen aromatisasyonuna substrat sağlayan overyen teka hücreleri uyarılarak; LH stimule androjen yapımı teşvik edilir. Bununla birlikte FSH ve estradiol; granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerini indüklemek için etkilerini birleştirir. Böylece luteinizasyona aracılık edecek granüloza hücreleri üzerindeki LH reseptörlerinin ekspresyonu artar ve tam olgunluğa ulaşan dominant folikülün ovulasyon süreci yönetilir. Sonuç olarak, pre-ovuluar folikülden türetilen serum estradiol seviyeleri, merkezi aksta pozitif geri beslenme etkileri gösterebilmek için gerekli olan eşik konsantrasyon değerini aşmasıyla; özellikle de hipofiz üzerine yönelerek menstrual döngü ortasındaki LH artışı ve zirve (pik) konsantrasyonuna yol açar. LH piki yoluyla foliküler olgunlaşma tamamlanır. Böylece; oosit atılımı ve korpus luteum oluşumu ile sonuçlanan reaksiyonlar dizisini başlatılmış olur. Oosit, ilk mayotik bölünmeyi tamamladıktan sonra plazminojen aktivatörü ve diğer sitokinler gibi lokal salgılarla foliküler duvarının erozyonuna aracılık eder. Böylece oositin, beraberinde çevresindeki kümülüs hücreleri ile atılımı sağlanır. Mural granüloza hücreleri luteinize olmaya başlayıp progesteron üretmeye başlar. Buna ek olarak az miktarda estradiol üretimi de sağlanır.

Ovulasyondan sonra serum estradiol konsantrasyonları, sadece geçici olarak korpus luteumun ürettiği progesteron ve inhibin A ile paralel olarak tekrar yükselmeden önce hızla düşer. Progesteron, endometriumu proliferatif bir yapıdan sekretuar morfolojiye dönüştürür ve birtakım kısıtlı reaksiyonlar dizisiyle endometriumu embriyo implantasyonuna uygun hale getirir. Dolaşımdaki progesteron seviyesi mid-luteal fazda zirve yapar, LH pulsasyon frekansı kademeli olarak tekrar azalır ve gonadotropin seviyeleri geç luteal dönemde en düşük seviyelerine düşer. Gebelik oluşumunda hızla yükselen human koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri korpus luteumu, progesteronun salgılanmasının sürekli olması yönünde uyararak yüksek seviyelerde tutulmasını saçlar. Gebelik olmadığında ise; korpus luteum belli bir zamana kadar varlığını sürdürebilir ve geç luteal faza gelindiğinde gerileyerek estradiol ve progesteron seviyelerinde kademeli düşüşe sebep olur. Korpus luteumdan endometrium için sağlanan hormonal desteğin geri çekilmesi menstrual kanamanın başlangıcıyla sonuçlanır.^{27(s924,925)}

2.1.5. Patofizyoloji

Düzensiz menstrasyon sıklıkla görülen bir durumdur ve tanım olarak amenore, oligomenore ve anormal uterin kanama durumlarını kapsar. Bu durum uzun süreli gerçekleştiğinde beraberinde bazı risk artışlarına zemin hazırlamaktadır. Bununla birlikte progesteron tarafından karşılanmayan östrojen hakimiyeti sonucu infertilite, endometrial hiperplazi ve neoplazi riskinde artışa neden olmaktadır. Anovulatuvar kadınlarda ovulasyon disfonksiyonunun patofizyolojisinde insülin direnci suçlanmaktadır. Bu kadınlar yaşam boyu düzenli menstrasyon siklusu olan kadınlara göre tip II diyabet mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Bozulmuş over folikülojenezile birlikte oluşan hipoöstrojenizm (estradiol yetersizliği); kronik anovulasyon, düşük kemik kitlesi sebebiyle yaşam boyu artmış kırık riskini de beraberinde getirmektedir.²⁷

PKOS bulgularından biri olan oligo/anovulasyon mekanizması net olmamakla birlikte, değişen GnRH pulsasyon paterni ve uygunsuz gonodotropin salınımının menstrual düzensizliklere neden olduğu düşünülmektedir. Oligo-ovulasyon olan kadınlarda tablo, anovulatuvar kadınlara göre daha hafif formda olup infertilite durumunda ovulasyon indüksiyonu ajanlarına daha iyi cevap verirler.²⁹

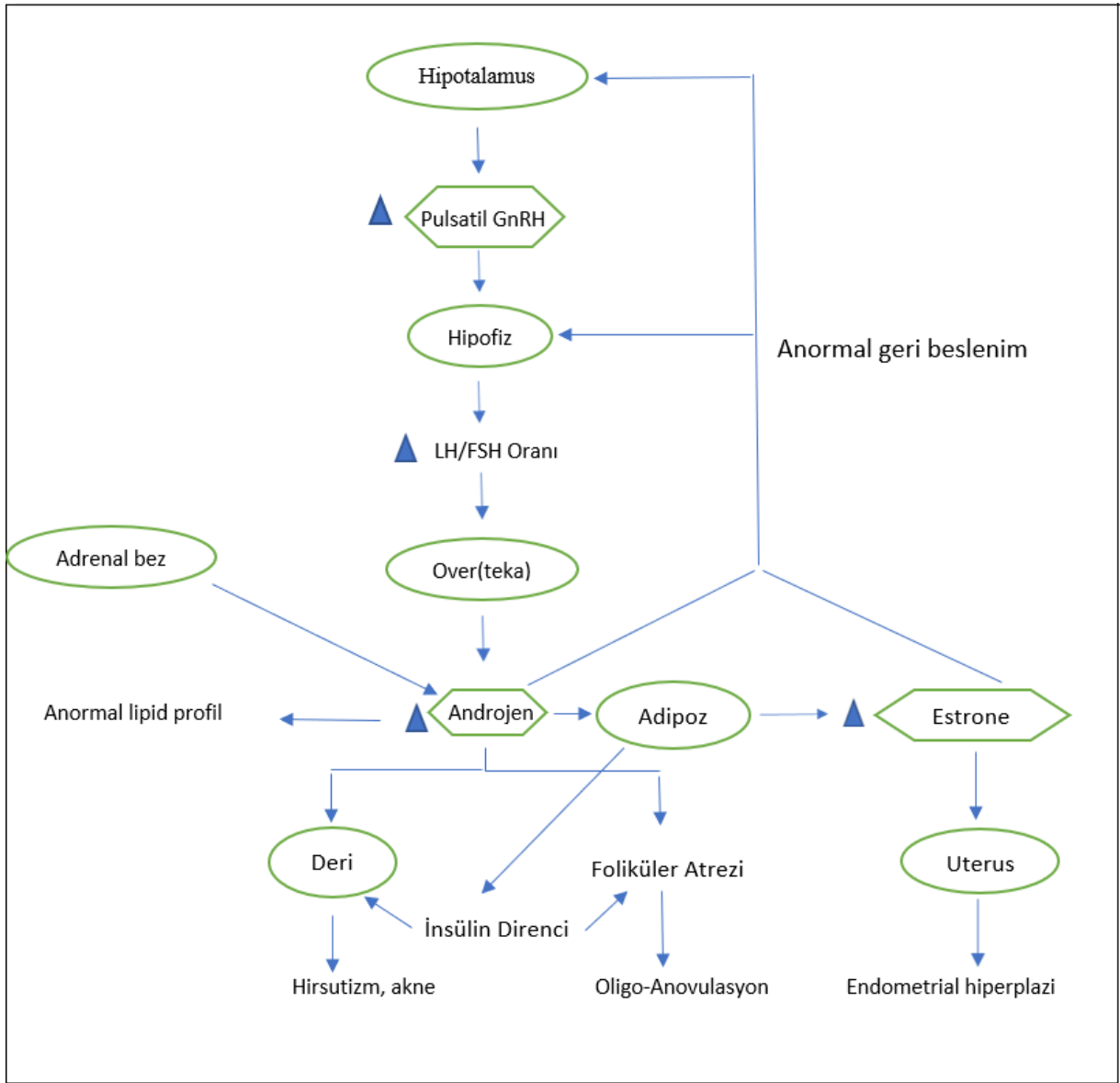
Karakteristik olarak PKOS ile birlikte oligomenore (1 yılda 8 defadan az menstrual periyot olması durumu) veya amenore (3 veya daha fazla ardışık ayda menstrasyon yokluğu) bulguları adolesanının menarşi ile başlar. PKOS olsun ya da olmasın tüm adolesanlarda mid-adolesan döneme kadar oluşan düzensiz sikluslar hipotalamo-hipofizer-overyen aks immaturitesinden dolayı olmakla birlikte 2 ile 4 yıl kadar devam edebilmektedir. PKOS ile oluşan başarısız ovulatuvar sikluslar sonucu adet düzensizlikleri zaten yaşandığı ve düzensiz olarak devam ettiğinden bu hastaların %50'sinde 18 yaşına dek PKOS tanısı ayırt edilemeyebilir.³⁰

Pulsatil gonadotropin salgılanmasındaki değişiklikler (GnRH), folikül uyarıcı hormona (FSH) karşı luteinize edici hormonda (LH) göreceli bir artışa yol açabilir. LH, overde androjen üretimini uyarırken; görece yetersiz FSH seviyeleri sonucu granüloza hücrelerindeki androjenin, güçlü östrojen olan estradiole dönüşümünü

sağlayan aromataz aktivitesini azaltır. Artan intrafoliküler androjen seviyeleri sonucu foliküler atrezi meydana gelir. Dolaşımdaki artan androjen seviyeleri anormalliklere yol açar. Dolaşımdaki artan androjenler ayrıca adrenal bezden de türetilir. Yükselmiş serum androjenleri (esas olarak androstenedion) periferde östrojenlere (esas olarak estron) dönüştürülür. Dönüşüm gerçekleşikçe adipoz dokunun stromal hücrelerinde östrojen üretimi, özellikle obez PKOS hastalarında artacaktır. Bu dönüşüm, kronik olarak hipotalamus ve hipofiz bezinde geri beslenme mekanizmalarını olumsuz etkileyerek hormonlarda dengesiz üretim ve döngüye yol açar. Endometriumun karşılanmamış östrojen uyarımı sonucu endometriyal hiperplazi gelişebilir. Genetik anormalliklere ve/veya artan yağ dokusuna bağlı oluşan insülin direnci, overlerde foliküler atreziye katkıda bulunur. Foliküler gelişimin olmaması; anovulasyon ve ardından oligo veya amenore ile sonuçlanır. Bu süreçte negatif geri beslenme sonrası organ ve dokularda enzimatik fonksiyonda bozulmalar, hipotalamik-hipofiz yolağın stimülasyonuna yol açmasıyla anormal LH/FSH oranı ortaya çıkarak döngüyü daha da bozabilir. Sonuç olarak PKOS kısır döngü şeklinde devam eden bir hormonal modelin gelişmesi sonucu ortaya çıkar.

(Şekil 2)^{5(s388)}

Şekil 2. Polikistik over sendromunun gelişim sürecini gösteren şema.



Son dönemde özellikle reproduktif endokrinolojide sıkça kullanılan anti-müllerian hormon (AMH); transforme edici büyüme hormonu-beta (TGF- β) ailesinden gelen bir hormon olup seviyelerinin PKOS hastalarında normal overlere ve sıklara sahip kadınlara göre daha yüksek seviyelere ulaştığı görülmektedir. Bu yüksekliğin nedeni net olarak anlaşılamamış olsa da bazı patofizyolojik

mekanizmaların bu sonuca yol açtığı düşünülmektedir. En çok kabul gören görüş; granüloza hücrelerinin özellikle de 4 mm den daha küçük olan pre-antral ve antral foliküllerin yüksek miktarlarda AMH üretme kapasitesine sahip olmalarıdır. PKOS hastalarında AMH değerleri normal değerlerin birkaç katına ulaşabilir.³¹

PCOS tanı kriterlerine göre hiperandrojenizm (H), polikistik over görünümü (P) ve oligoanovulasyon(O) parametrelerinin ikisinin olması yeterli olmakla birlikte tanı kriterlerine göre hastalar alt gruplara ayrıldığında farklı fenotiplerin metabolik parametreler ve adipozite indeksleri açısından farklılık olabileceği görülmüştür. Yine bu grupların karşılaştırılmasıyla metabolik sendrom varlığı ve visseral adipozite indeksinin metabolik riski öngörebileceği belirtilmiştir.³²

2.2. Hiperandrojenizm-Hirsutizm

Hiperandrojenizm; klinik olarak hirsutizm, akne ve/veya alopesi ile karakterize tablodur. Çeşitli etmenlerle ortaya çıkan androjen fazlalığıyla oluşmasının yanı sıra; artmış kas kitlesi, seste kalınlaşma ve kliteromegali ile karakterize virilizasyondan tamamen farklıdır.

Üreme çağındaki kadınların %5 ile %10 kadarını etkileyen hirsutizm; erkek paterninde terminal kaba koyu kılların fazla gelişmesi durumunu tarifler.²⁷ Kadınlarda; hem endokrin hem de kozmetik sorunlara yol açan bir durumdur. Tipik olarak geç adolesan-erken yirmili yaşlarda ortaya çıkmaktadır.³³ Bazı ilaçların da yol açabileceği bilinmektedir.

Fizyolojik olarak; erkek ve kadınlarda bölge başına düşen kıl folikülü sayısı aynıdır ancak kıl yapısı, kalınlığı, rengi ve dağılımı değişkenlik gösterebilir. Bu gelişimde sadece hormonal aktivite sorumlu olmayıp kişinin etnik kökeni, genetik yapısı ve çevresel faktörleri de kıl dağılımı ve tipi açısından oldukça önemlidir.

Kıl, memelilerin özgün bir özelliğidir ve çok çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Termoregülasyon, duyuşsal aktivite, fiziksel koruma,vb pek çok fonksiyonu

mevcuttur. Kılların ve sebaköz bezlerin gelişimi için androjenler kritik rol oynarlar. Bunun yanı sıra androjenlerin diğer işlevleri büyüme hormonu, insülin, insülin benzeri büyüme faktörleri, glukokortikoidler, östrojen ve tiroid hormonlarının düzenlenmesini içermektedir.

Kıl ve saç foliküllerinin konsantrasyonu ırk ve etnik gruplara göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin Asya ve Amerika kökenli kadınlarda kısa vücut kılları bulunurken; Akdeniz çevresindeki ülke kadınlarında tipik olarak vücut kıllarında artış olduğu görülmektedir. Üstelik yapılan çalışmalarda bu 3 ırk arasında serum androjen düzeyleri farklılık göstermemektedir.³⁴ Bu boyutuyla bakıldığında değişik ırk ve etnik gruplardaki kıl gelişiminin farklı olması 5 α redüktaz enzim etkinliğinin düzeyinin değişkenliğini göstermektedir.³⁵

Artmış androjen seviyeleri kıl folikülerinin tipi ve dağılımı üzerine etki etmektedir ve bu süreçte önemli rol oynar. Kıl folikülü içerisinde testosteron, 5 α redüktaz enzim aktivitesiyle dihidrotestosteron (DHT) enzimine dönüştürülür. Bu dönüşüm geri dönüşümsüzdür. DHT, testosterona göre daha etkili bir hormon olup testosteron ve DHT birlikte kıl folikülünün terminal kıl denilen kaba kıl yapısına dönüşmesinde önemli rol oynarlar.

Kıl, yapısı itibariyle bir döngü halindedir. Bu döngüyü oluşturan anajen faz, katajen faz ve telajen faz olup; kılların vücut bölgesinde bulundukları bölgelere göre süreleri değişkenlik göstermektedir. Bir kılın nereye kadar uzayacağı öncelikle anajen fazda belirlenmektedir. Bu döngü ile vücutta değişik bölgelerdeki kılların, devam eden uzamaları ve periyodik dökülmeleri sayesinde kıl ve saçlar arasında senkronize durum sağlanır. Bu yolakta oluşabilecek bir bozukluk dengesizliğe yol açacaktır.

Vücuttaki kıl yapısı itibari ile 2 çeşit olarak sınıflanmıştır. *Terminal* kıl; uzun, kaba ve pigmente iken; *vellus* kıl kısa, ince ve açık renkli kılları tariflemek için kullanılan terimlerdir. Aralarındaki temel fark kıl folikülündeki medulla varlığı ve sebase bez büyüklük farkıdır. Terminal kıllarda medulla varken, vellus kıllar medullasızdır. Terminal kılların sebase bezleri büyükken villus kılların sebase bezleri küçüktür.³⁶ Hirsutizm, vellus kılların terminal kıllara geri dönüşümsüz şekilde dönmesiyle oluşan durum olarak nitelendirilir.^{27(s1039)}

Androjenler özellikle kılın pigmentasyonunu, çap artışı, büyümesini stimule ederek arttırırlar. Androjenler aynı zamanda, kılın anojen fazda geçirdiği payı arttırarak etki göstermektedir. Buna karşılık estrojen, kıl folikülü üzerinde androjenin ters etkilerini göstermektedir. Genel olarak hormonların saç derisindeki foliküllerde belirgin etkisi olmamaktadır. Saç kılı bazı vitamin ve mineral eksikliklerinden etkilenir. Progesteronun ise kıl folikülleri üzerine belirgin etkisi olmamakla birlikte sentetik progestinlerden 19-nortestosteron deriveleri sebebiyle androjen benzeri etkiler gösterebilmektedir. Gebelikte hormonal değişiklik; kıl yapısında hızlı büyüme ve hızlı dökülme şeklinde kendini göstermektedir.

Androjen fazlalığının sorumlu tutulduğu hirsutizm, yapılan çalışmalarda en çok sıklıkta açık ara PKOS ile birlikte görülmektedir. Bununla ilgili yapılan 3 büyük vaka serisi sonuçlarına göre androjen fazlalığı bulguları gösteren hastalarda PKOS prevalansı %57 ile %82 oranları arasında değişmektedir.³⁷⁻³⁹

PKOS ile aynı bulguları veren ancak daha şiddetli bir tabloyle seyreden bir başka hastalık “*hiperandrojenik insulin rezistans akantozis nigrikans*” kısa adıyla HAIR-AN sendromudur. Obezite sıklıkla eşlik eder. Temelde şiddetli insülin direnci ile karakterize olup ciddi hiperinsülinemi görülmekte ve bunun da androjen üretimini indüklemesi üzerine hiperandorjenik bulgular ve hirsutizm görüldüğü düşünülmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında skorlamanın ırk ve etnik kökenlerde değişkenlik gösterebileceği, çevresel ve genetik faktörlerin etkili olabileceği aşıkardır. Örneğin; Doğu Asya kadınlarında (Çin, Japonya, Tayland, Kore) modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasının puanı 3 ten büyük olmasıyla hirsutizm tanısı düşünülmektedir.^{40,41}

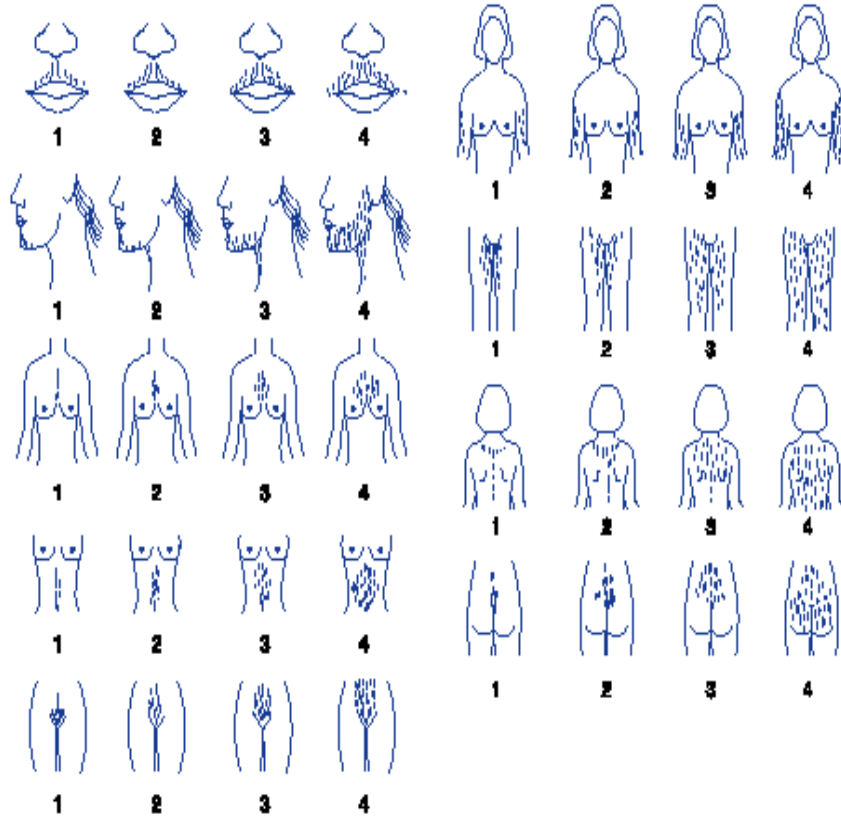
“*Free androjen index*” olarak adlandırılan, kısaltması FAI olan formül androjen fazlalığı hakkında bilgi veren, pratik kullanımda da kabul gören bir parametre olarak kullanılmaktadır.⁴² *Sex hormone binding globulin* (SHBG), dolaşımdaki testosteronu bağlamakla görevlidir ve dolaşımda testosteron konsantrasyonu arttığında, SHBG nin testosteron bağlama kapasitesi düşmektedir. Bu oranlama formülüyle FAI hesaplandığında pratik kullanımda androjen fazlalığı hakkında bilgi vermektedir.⁴³ FAI formulasyonu aşağıdaki gibidir: **(Şekil 3)**

Şekil 3. FAI hesaplama formülü.

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

Kıllanmada artış tarifleyen kadınlarda aşağıda şekli gösterilen modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması yapılarak kıl dağılımına bakılabilir ve hirsutizm şiddeti belirlenebilir ancak rutin muayenelerde çok kullanılmamakla birlikte tedavi takibinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. İlk kez 1961 yılında tanımlanan skorlama 11 vücut bölgesinden oluşmaktayken sonrasında modifiye edilen skorlamaya göre vücudun 9 ayrı bölgesindeki kıl dağılımı 0 puan (kıl yokluğu) ve 4 puan (yoğun kıl varlığı) şeklinde numaralandırılarak puanlama yapılmaktadır. Bunun sonucunda skor sonucunun ≥ 8 puan olmasının hirsutizm tanısında etkin olduğu düşünülmektedir.⁴⁴ Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasında 8-15 puan, hafif-orta şiddetli hirsutizm olarak; >15 puan ise şiddetli hirsutizm olarak nitelendirilmektedir. (Şekil 4)

Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması.



Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması; skor sonucunun ≥ 8 puan olması hirsutizm olarak değerlendirilmektedir. Vücudun 9 ayrı bölgesinde 0 (terminal kıl yokluğu) ve 4 (aşırı terminal kıl gelişimi) şeklinde skorlama yapılarak toplam skor hesaplanmaktadır.

2.3. Obezite

Obezite; adipoz dokuda aşırı miktarda trigliserit depolanmasını tanımlar. Bu obez ve fazla kilolu terimlerini birbirinden ayırır. Herhangi bir yetişkin için ideal kilonun, 20-30 yaş arası kendi ideal kilosuna karşılık geldiğine inanılır.

Vücut yağını hesaplamak; pratikte çok mümkün olmadığından klinik pratikte kişinin kendi vücuduna göre ideal ve sağlıklı vücut ağırlığı aralığında olup olmadığı basit bir matematik hesaplamayla öngörülür. Vücut kitle indeksi bize vücut yağ oranı ve kişinin sağlıklı kilo aralığında olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir.

Vücut kitle indeksi hesaplaması; kişinin metre cinsinden boy ölçümü ve kilogram cinsinden vücut ağırlığı parametrelerini içermektedir. Bu parametrelere göre aşağıdaki hesaplama bize vücut kitle indeksi (VKI) sonucunu verecektir. (**Şekil 5**)

***Şekil 5.** Vücut kitle indeksi formülü.*

$$\text{Vücut kitle indeksi} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (Kg)}}{(\text{Boy ölçümü (Metre)})^2}$$

Çıkan sayısal sonuca göre 25 - 29.9 aralığı fazla kilolu, 30 ve üzeri obez olarak kabul edilmektedir. Son dönemlerde obezitenin dünya üzerinde önemli bir sağlık sorunu olmasıyla VKI yüksek saptanan kişiler için pratikte 35 üzeri sayısal değer morbid obez olarak tanımlanabilmektedir.

Yağ dokusu miktarı ideal ağırlığın % 20 veya daha üzerinde olduğunda kişi obez olarak değerlendirilir. Bu kişilerin biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları

düzensizleşerek zarar görür ve yaşam beklentisi kısalmır. Obezite; ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi-hipertrigliseridemi şeklinde dört ana risk faktörü ile ilişkilidir. Fazla kilolu bireyler daha yüksek hipertansiyon prevalansına sahiptir. Bu durum her yaşta gelişebildiği gibi hipertansiyon gelişme riski, kilo miktarı ile ilgilidir.

25 yaşından sonra mevcut olan hipertansiyon ve obezite, her ikisi kombinasyon halinde kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve ölüm riskini artırır. VKI ile kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kanser arasında devam eden bir korelasyon var olup başka bir deyişle, yetişkin kilosunda mütevazı bir artış bile fazla kilolu olduğu düşünülmeven aralıkta olsa dahi kardiyovasküler hastalık ve metabolik hastalıklar riskini artırır. Bununla birlikte; VKI seviyesinde herhangi bir artışın varlığı, metabolik risk faktörlerinin olması veya ailede güçlü bir diyabet öyküsü; hipertansiyon ve kalp hastalığı riskini artırır.⁴⁵

Bazal metabolik hız 20 li yaşlardan sonra her 10 yılda % 2 kadar azalma gösterir. Ancak düzenli egzersiz yapanlarda bu azalma izlenmez.⁴⁶ Düzenli egzersiz kalori harcamanın yanı sıra bazal metabolizmayı da düzenlediği için, obeziteyi metabolik risk faktörlerine açılan bir kapı olarak görürsek, obeziteden birincil korumada çok kilit bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Jinoid (armut şekilli) obezite; vücudun alt kısmındaki (femoral ve gluteal) bölgelerde yağ birikimi ile karakterize, android/merkezi/santral (elma şekilli) obezite ise merkezi gövdeye dağılımı olan yağ depolanması durumunu ifade eder. Jinoid yağ, katekolaminlere karın bölgesinde depolanan yağdan daha dirençli ve insüline daha duyarlıdır; böylece, yağ asitlerinin geri salınımı ve depolanması kolaylıkla gerçekleşir ve yağ uyluk ve kalçalarda daha kolay birikir. Bu durum yağ asidi akışı ile minimum ilişkilidir ve bu nedenle, yağ asidi metabolizmasının olumsuz sonuçları daha azdır. Jinoid yağ esas olarak depolanan yağdır. Tüm bunların ışığında klinik anlamda, jinoid obeziteye sahip olan kadınların android obezitesi olan kadınlara göre diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı geliştirme olasılığı daha düşüktür.⁴⁷

Android obezite, visseral-mezenterik bölgede ve karın duvarında fazladan bulunan yağ anlamına gelir. Bu yağ, katekolaminlere daha duyarlı ve insüline daha az duyarlıdır. Bu sebeple metabolik olarak daha aktiftir. Enerji gereksinimi halinde

trigliseridi diğer dokulara daha kolay iletir. Bu yağ dağılımı aynı zamanda hiperinsülinemi ile ilişkilidir. Bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet; androjen üretim oranlarında artış, artan serbest testosteron ve estradiol düzeyleri ve azalmış seks hormonu bağlayıcı globulin seviyeleri ile yakından ilişkilidir.^{48,49} Ek olarak, santral-android obezitesi olan kadınlarda saptanan azalmış serum kortizol seviyeleri, artmış leptin düzeylerinin yol açtığı bir sonuçtur.^{49,50} Metabolik değişiklikler kilo verimiyle iyileşme gösterir.⁵¹

Adipoz dokunun başlıca görevleri aşağıda sıralanmıştır:

- Adipoz doku vücudun enerji deposu olarak iş görür. Gereğinde yağ metabolizması yapılarak enerji açığa çıkması sağlanır.
- Yağ, vücudun göreceği travmalara karşı belli bir yere kadar darbe emici özellik gösterir.
- Adipoz doku vücudun ısısının ayarlanması önemli bir rol üstlenir.

Adipoz dokunun her hücresi trigliserit paketleri halinde depolama yapar. Trigliserit yapı olarak gliserolden köken alan 1 adet yağ ester derivesi ve 3 adet serbest yağ asidinden oluşmaktadır. Total trigliserit deposunda her gram trigliserit başına 8 kalorilik bir depolama söz konusudur. Bu durum glikojen deposunda gram başına 1 kalori şeklinde olduğundan trigliserit deposu çok efektif bir depo görevi görmektedir. Bu depo öğünler arasında vücudun kalori dengesini düzenlemekte olup enerji dengemizin yağ deposuyla korele olarak çalıştığının bir göstergesidir. Bu doğrultuda yüksek kalori diyetle ilişkili yağ imbalansı sonucu ortaya çıkan obezite kaçınılmaz son haline gelir.⁵²

2.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, aşırı vücut ağırlığının ciddi bir komplikasyonu olup obez kadınların %60 kadarında metabolik sendrom bulguları vardır.⁵³ Bu bireyler, teşhis edilen metabolik sendrom sebebiyle diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riske sahiptir.

Bir kişide metabolik sendromun ortaya çıkması, aşağıdaki dört klinik özellikten iki anormal bulguyu gerektirir. *International Diabetes Federation* kılavuzuna göre VKI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ise santral obezite olarak kabul edildiğinden bel çevresi ölçümüne gerek yoktur.⁵⁴ Santral obeziteye (VKI $< 30 \text{ kg/m}^2$ ise kadınlarda bel çevresi ölçümünün $> 80 \text{ cm}$ olmasıyla kabul edilir.) ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesini karşılamasıyla metabolik sendrom tanısı konur:

- Hipertansiyon: Sistolik kan basıncı $\geq 130 \text{ mm-Hg}$ diyastolik kan basıncı $\geq 85 \text{ mm-Hg}$
 - Trigliserit $\geq 150 \text{ mg/dl}$
 - HDL kadınlarda $< 50 \text{ mg/dl}$, erkeklerde $< 40 \text{ mg/dl}$
 - Açlık glikoz $\geq 100 \text{ mg/dl}$
- şeklindedir.

Bel çevresi erkeklerde 102 cm 'den (yaklaşık 40 inç) büyük ve kadınlarda 88 cm 'den (yaklaşık 35 inç) anormal endokrinolojik ve metabolik fonksiyonu hususunda uyarıcıdır ve kardiyovasküler ve metabolik riskte büyük bir artışla ilişkilidir.⁵⁵ Risk erkekler için 94 cm kadınlar için 80 cm eşik ölçümlerinde artmaya başlar.^{56,57}

VKI > 29 olan kadınlarda sigara kullanımıyla birlikte koroner arter hastalığı riski 3 katına çıkmaktadır.⁵⁸ Koroner olayların % 40 'ı vücut ağırlığı fazla olan kadınlarda izlenir. Hatta bu oran aşırı vücut ağırlığı olan morbid obez kadınlarda % 70 e kadar çıkabilir. En önemlisi vücut ağırlığı olup Amerika'da yapılan prospektif bir çalışmada 40 - 64 yaş arası hiç sigara kullanmamış fazla kilolu kadınlarda kilo verme süreçleri takip edildiğinde kilo verdikçe kardiyovasküler ve kanser gibi risklerden olan ölüm oranının azalmasının söz konusu olduğu ortaya konulmuştur.⁵⁹

Sigara kullanımı koroner arter hastalığı açısından riski arttırmaktadır.⁶⁰ Bunun yanı sıra sigarayı bırakmakla kişinin metabolik ve klinik bulgularında iyileşme gözlenmiştir.⁶¹ Kilo verme sürecinde diyet ve egzersiz bir arada uygulandıklarında tek uygulamadan daha efektif olmaktadır.⁶²⁻⁶⁴ Yaşam tarzı değişiklikleri (sigara içmemek, egzersiz, sağlıklı diyet) koroner arter hastalık riskini obez kişilerde bile düşürmektedir.⁶⁵

2.5. İnsülin Direnci

İnsülin beslenme sonrası kanda serum konsantrasyonu artan glikozun kas ve adipoz dokularda depo forma dönüştürülmesi aracılık eden aynı zamanda vücutta kan şekeri regülasyonu ve enerji gereksinimi mekanizmalarını yöneten bir hormondur.

İnsülin direnci; dolaşımda kan şekeri regülasyonu ve bununla birlikte enerji depolanması basamaklarını regüle eden insülin hormonun; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, obezite vb. etmenler sebebiyle dokü üzerinde yeterli etkinliği oluşturamaması sonucu yeteri kadar işlev gösterememesi durumudur. Dokuların bu direnci göstermede ve sonrasında oluşan fonksiyonel bozukluklarda çeşitli mekanizmalar suçlanmaktadır. Bunlardan en önemlisi ve en sık görüleni obezite olup PKOS tanılı hastalarda da sık görülmesi obeziteyle arasında ilişkiyi açıklamaz.⁶⁶

Vücut ağırlığı arttıkça diyabet görülme sıklığı artmaktadır. Aile faktörü de diyabete yatkınlığa ek olarak etki etmektedir. 4 yıl boyunca takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmaya göre diyet sonrası yeniden vücut ağırlığı artmayan hastalarda normal serum insülin ve glukoz değerleri saptanmış iken, yeniden vücut ağırlığı artan hastalarda metabolik faktörlerin bozulması söz konusu olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

Fazla kilolu bireyler insülin direnci ile karakterize olup vücuttaki yağ dokusu miktarı, günlük kalori alımı, diyetteki karbonhidrat miktarı ve günlük egzersiz miktarı temel faktörler dahiilinde insülin direncini etkiler. Artan kilo ile gözlemlenen

insülin direni için mekanizma olarak insülin artışının neden olduğu insülin reseptörlerinin doku üzerindeki reseptörlere bağlanmasının azalmasıdır (down-regulasyon). İnsülin direncindeki artış karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkiler. Serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki seviyeleri yetersiz insülin baskılanması sonucu artar. İnsülin direnci, trigliserit katabolizmanın azalmasına neden olmasının yanı sıra HDL kolesterolde bir düşüş ve LDL'de bir artış yol açar. Bu elbette, ateroskleroz gelişimi için kilit bir mekanizmadır. Hiperinsülinemi ayrıca doğrudan hipertansiyon ile ilişkilidir. Obezite ile ilişkili hiperinsülinemi kilo kaybı ile geri dönüşümlü bir süreçtir. Vücut ağırlığının sadece % 5-10 kadarı olan belirgin bir kilo kaybı bile insülin direncini kırmakta oldukça etkilidir.²⁷

PKOS tanılı hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi gözlenmektedir. Bu durumun overyen steroidogenetik disfonksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir.⁶⁸ PKOS tanılı obez kadınlarda %30 ile %45 oranında glukoz intoleransı aynı zamanda tip 2 diyabet görülme sıklığı artmıştır.⁶⁹ PKOS tanılı kadınlarda uzun etkili GnRH analoguyla steroidogenezin baskılanması insülin direncini ve serum seviyelerini değiştirmemektedir.⁷⁰

İnsülin direncinin laboratuvar olarak değerlendirilmesinde altın standart, hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemidir. Bu test ayrıca intravenöz glukoz tolerans testi olarak da adlandırılmakta olup intravenöz kateter ve aralıklı örnekleme gerektirir, yoğun emek ve zaman gerektirir ve klinik bir ortamda pratik değildir. Bunun yerine diğer daha az duyarlı bazı benzer belirteçler insülin direncini değerlendirmek kullanılır ve şunları içerir:^{5(s396)}

- 2 saatlik glukoz tolerans testi
- Serum insülin seviyesi
- (HOMA-IR) Homeostaz modeli değerlendirmesi insülin rezistansı
- (QUICKI) Kantitatif insülin duyarlılığı kontrolü
- Serum glikozunun insüline oranları

İnsülin direnci ölçümünde açlık glukozun açlık insüline oranı kabaca bir fikir verse de ($\text{HOMA-IR skorlaması} = \text{açlık glukoz} \times \text{açlık insülin} \div 405$); daha güvenilir olan ancak maliyet verimli olmayan insülin tolerans testi uygulaması altın standart olarak kabul edilmektedir. Sırasıyla öglisemik-hiperinsülinemik klemp ve

hiperglisemik klempt, insülin direnci ve ilgili metabolik sorunları ölçmek için diğer 'altın standartlar' olarak görülse de artık bu yöntemler günümüzde pek tercih edilmemektedir. Epidemiyolojik veya büyük klinik çalışmalar yapılırken hasta uyumu gerekliliği, maliyetli olması, deneyimli personel gerekliliği ve fazla zaman alması gibi nedenlerden ötürü son birkaç on yılda uygulanabilecek daha pratik, basit, ucuz insülin direnci alternatif ölçümleri için aktif araştırmalar yapılmaktadır.⁷¹ Gereğinde altın standart bu testler nadir de olsa yapıldığında, 2 saatlik insülin cevabına göre insülin direncinin değerlendirilmesi aşağıdaki gibidir:

- Yüksek ihtimalle insülin direnci mevcut: 100-150 U/ml
- İnsülin direnci mevcut: 151-300 U/ml
- Şiddetli insülin direnci mevcut: >300 U/ml

Bu testlerden en sık ve pratik kullanılanı 2 saatlik glukoz tolerans testidir. Bu test bozulmuş glukoz toleransını göstermede etkilidir ve tip 2 diyabetin ekartasyonunda önemlidir. Bu test obez PKOS tanılı hastalarda bahsedilen her iki komorbidite için risk faktörüdür. PKOS tanılı kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı saptandığında bu kadınların her yıl tip 2 diyabete yakalanma şanssızlıkları %2 kadardır. Bu kadınların 2 saatlik glukoz tolerans testiyle belli aralıklarla takibi önem arz etmektedir.³ *Androjen Excess-PCOS Society (AE-PCOS)* bozulmuş glukoz tolerans testi olan PKOS tanılı kadınların her 2 yılda en az bir kez glukoz tolerans testi ile taranmasını önermektedir.⁷²

2 saatlik glukoz tolerans testinde normal değer aralıkları aşağıda belirtilmiştir: ("World Health Organization-WHO" kriterlerine göre 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra)^{28(s2115)}

- Açlık.....64-128 mg/dl
- 1 saat.....120-170 mg/dl
- 2 saat.....70-140 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabet tanısı için 2. saat glukoz değerleri ise aşağıdaki belirtildiği gibidir: (WHO kriterlerine göre 75 gr oral glukoz yüklemesinden sonra)^{28(s2116)}

- Normal.....<140 mg/dl
- Bozulmuş tolerans.....140-199 mg/dl
- Tip 2 diabetes mellitus.....>200 mg/dl

İnsülin direnci hakkında fikir verebilecek klinik pratikte uygulanan bir başka hesaplama formülü “*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*” terimi, kısaca HOMA-IR olarak adlandırılmaktadır. Aşağıda farklı birimlerle HOMA-IR hesaplaması gösterilmiştir. (Şekil 6)

Şekil 6. HOMA-IR değerinin farklı birimlerle hesaplanan formülleri.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikoz(mmol/l)} \times \text{Açlıkİnsülin(mU/l)} / 22,5$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glikoz(mg/dL)} \times \text{Açlıkİnsülin(uIU/mL)} / 405$$

Klinik kullanımda yeri olan bir başka insülin rezistansı açısından değerlendirme için kullanılan hesaplama QUICKI formülüdür. “*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*” teriminin kısaltması olan QUICKI temelde HOMA-IR hesaplamasıyla benzerlik göstermektedir. (Şekil 7)

Şekil 7. QUICKI hesaplama formülü.

$$\text{QUICKI} = 1/(\log(\text{açlık insulin } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{açlık glukoz mg/dl}))$$

Pek çok antropometrik göstergelerle HOMA-IR hesaplamasının önemli ölçüde pozitif korelasyon halinde olduğu görünmektedir. Bununla birlikte QUICKI indeks bu antropometrik göstergelerle anlamlı olarak negatif korelasyon göstermektedir. Dahası trigliserit seviyesi QUICKI indeksiyle negatif korelasyon gösterirken; HOMA-IR hesaplaması, trigliserit ve sistolik kan basıncıyla pozitif bir korelasyon halindedir.⁷³

Bu formülasyonlar; insülin direncini belirlemede klinik kullanımda zaman almayan, maliyet etkili, pratik araçlardır.

2.6. İnsülin Direnci ve Obezite İlişkisi

Pek çok araştırmada obez kişilerde yüksek değerlere ulaşan leptin hormonu sonucu; insülin direnci ve obeziteyle leptin ilişkisi olduğu hakkında fikir verdiği görüşü hakimdir. Leptin adipoz dokudan salınan 167 aminoasitlik bir peptid hormon olup negatif geri beslenimle santral sinir sistemi üzerinde doygunluk hissinin oluşmasına yardımcı olur. Leptinin bu mekanizmadaki yeri sadece santral sinir sistemiyle ilgili olmayıp insülinin etkisinde bir hormon olarak düşünülmesidir. Leptin aynı zamanda *ghrelin* isimli açlık hissi ile ilgili hormonla belli bir düzende çalışmaktadır. Her iki hormon üzerine dolaylı yoldan insülin ve kan şekeri düzeyi etkisi mevcuttur. Leptin üretiminden sorumlu gen, fare deneylerinde keşfedilmiş olup insanda bu gen ismi *LEP* genidir. Kadın ve erkeklerde leptin düzeyleri aynı olmakla birlikte; kilo alımıyla birlikte artan leptin düzeyleri, kadınlarda erkeklerden 3 kat daha hızlı artmaktadır.⁷⁴ Bunun sonucunda da leptin direnci meydana gelmekte olup;

leptin direnciyle birlikte korele olduğu düşünölen insölin direnci ve obezite yatkınlığının kadınlarda daha yüksek oranda olduğu düşünölmektedir.⁷⁵

Artan adipoz doku kitlesiyle daha fazla leptin üretimi gerekeceğinden LEP gen ekspresyonu artar. Bunun sonucu olarak kanda belli seviyelerin üzerine çıkan leptin hormonu ile leptin direnci oluşmaya başlamakta ve leptin hormonu işlevini yerine getiremez hale gelmektedir.⁷⁶⁻⁷⁸ Bu kısır döngü içerisinde obezite; gerekli önlemler alınmadığı, kilo verilmediğı, egzersiz yapılmadığı ve düşük kalori diyet alımı olmadığı müddetçe insölin direncine ve beraberinde metabolik sendroma giden bir yolda ciddi komplikasyonlara ve ko-morbiditeye neden olması beklenmektedir. Ne kadar adipoz doku varsa o kadar leptin üretimi olacağından leptin seviyesinin düşmemesiyle oluşan leptin direncinin obeziteye zemin hazırladığı düşünölmektedir.⁷⁹

Vücut kitlesinde % 10 kadar bir artış serum leptin düzeylerinde % 300 kadar bir artışı beraberinde getirir.⁸⁰ Öte yandan vücut kitlesinde %10 kadar bir azalma serum leptin düzeylerinde %53 kadar bir düşüş meydana getirmektedir.⁷⁷ Obez kişilerde gerçekleştirilen uzun süreli bir çalışmada sonuç olarak; kilo verme ve sabitleme gerçekleştirildiğinde leptin seviyelerinde düşme sağlanmaktadır.⁸¹

Hayvan deneylerinde leptin geni üzerinde bazı mutasyonlar gösterilmiştir. Bu mutasyonlardan olan homozigot leptin mutasyonu *ob/ob* olarak adlandırılmış ve bu mutasyona sahip olan fareler; obez karakterde, birçok organ sisteminde bozulmuş termojenez olan, kısa ömürlü; kardiyovasküler, solunum, sinir ve gastrointestinal sistemler dahil anormallikler gösteren bir yapıya sahip oldukları görölmüştür.⁸² Aynı zamanda *ob/ob* leptin gen mutasyonuna sahip farelerin obez olmalarının yanı sıra; hiperinsölinemik ve hiperglisemik oldukları da saptanmıştır.^{3,83}

İnsanlarda gösterilen verilere göre leptin beslenme sonrası hemen zirve serum seviyelerine ulaşmaz. İnsölin, insanlarda leptin seviyelerinin hemen yükselmesine yol açmadığı gibi LEP gen ekspresyonu üzerine hızlı cevap alınabilen bir etki göstermemektedir.^{77,84,85} Uzun süreli yüksek kalori alımı ve fazla beslenme sonrasında kronik insölin yüksekliği yoluyla LEP gen ekspresyonu uyarımı olur.⁸⁶

Kemirgenlere leptin uygulamasıyla pubertenin başlamasının hızlandırıldığı görülmüştür.⁸⁷ Maymunlar üzerinde yapılan deneylerde nokturnal leptin seviyelerinin yükselmesinin, nokturnal pulsatil LH sekresyonunun artmasından önce olduğu gösterilmiştir.⁸⁸ Yapılan başka çalışmalarda leptin düzeylerine bakıldığında; atletlerde, anoreksik hastalarda ve gecikmiş pubertede düşük leptin seviyeleri saptanmıştır.⁸⁹ LEP geni üzerinde ob/ob gen mutasyonu olan farelerde normal seksüel gelişimin olduğu ancak prepubertal kaldıkları ve asla ovule olamadıkları görülmüştür. Bu farelere leptin uygulandığında fertilitenin düzeldiği saptanmıştır.⁸⁷

Polikistik overlere sahip olan ve olmayan kadınlar serum leptin seviyesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.⁹⁰⁻⁹³ Bu sebeple hayvan deneylerinde görülen sonuçların aksine polikistik overli kadınlarda leptin seviyelerinin, insülin resistansı ve hiperinsülinemi üzerinde direk etkisi olmadığı görülmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada leptin seviyeleri ve 24 saatlik insülin seviyesi arasında korelasyon olduğu ortaya çıkmıştır.⁹⁰ Dahası insülin rezistansı için kullanılan troglitazonun LEP gen ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür.⁹⁴ İn vitro çalışmalarda leptin over dokusundan izole edilmiş ve steroidogenezde spesifik rol oynadığı görülmüştür.⁹⁵⁻⁹⁷

Leptin, FSH stimülasyonu ile salınan insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) ve insülinin sinerjistik etkisini inhibe eder. Bununla birlikte insanlarda leptin; overde granüloza hücreleri ve kümülüs hücrelerinde, aynı zamanda matür oositlerde ve folikül sıvısında tespit edilmiştir.⁹⁸ İn vitro fertilizasyon tedavisindeki ovum toplama işleminden önce yapılan insan koryonik gonodotropin uygulamasından sonra, işlemden önceki döneme göre saptanan serum leptin seviyelerindeki artış gebe kalma oranını arttırmaktadır.⁹⁸

Leptinin santral sinir sistemi üzerindeki etkisi aşıkardır ve bu da üreme sistemini etkilemektedir. Hipotalamik amenorede tedavi seçeneği olarak egzersiz ve kilo vermeye rekombinant leptin uygulaması; gonodotropin, serbest tiroksin, IGF-1 düzeylerinde artışa yol açar ve over fonksiyonlarında düzelmeye sonuçlanır.⁹⁹ Bu mekanizmada gastrointestinal sistemden salgılanan ghrelin dengeleyici rol üstlenmektedir.^{100,101} Ağır egzersiz yapan ve beslenme bozukluğu olan kadınlarda görülen hipotalamik amenore sonucu hiperkortizolemi görülmekte olduğu

gösterilmiştir. Serum kortizol seviyesinin yükselmesiyle (artan kortizol salgılayıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropin salgılayıcı hormon (ACTH) düzeyleriyle) ortaya çıkan etkileşim, stresin neden üreme fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir. CRH direk olarak GnRH salgısını inhibe eder.¹⁰² Yetersiz luteal faz, amenore ve anovulasyonun GnRH baskılanmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Leptin mekanizmasında özet olarak; leptinin obez hastalarda yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşmasıyla leptin fonksiyonunun yetersiz kaldığı görülmektedir. Düşük seviye leptin düzeyleri de büyüme ve üreme için yeterli adipoz doku uyarımlarını gerçekleştiremez. Bu bağlamda düzenli menstrual siklus ve üreme fonksiyonları için leptin düzeyinin dengede tutulması kilit rol üstlenmektedir.²⁷ Leptin ve insülin arasındaki ilişki; leptin sinyalleri tarafından yönetilen NPY/AgRP ekspresyonunun, insülin tarafından inhibe edilerek beslenme azaltılması yönünden önem arz etmektedir.³

2.7. Dislipidemi

Kardiyovasküler risk faktörleri, hipertansiyon ve olumsuz kolesterol-lipoprotein profilleri dahil olmak üzere ilişkili bu durum, merkezi vücut obezitesidir.¹⁰³ Risk skalasında bel/kalça oranı önemli bir parametre olup ve kardiyovasküler korumayla ilişkili kolesterolü en tutarlı şekilde gösteren *high density lipoprotein* (HDL) fraksiyonu olan HDL2 seviyesi ile ters orantılıdır.¹⁰⁴ Fazla kilonun ergenlik dönemindeki olumsuz etkisi ergenlik döneminde yağ birikiminin büyük ölçüde merkezi lokasyonda olduğu gerçeği ile açıklanabilir.^{105,106} Kilo kaybı, alt vücut obezitesi olan kadınlarda esas olarak kozmetik sebeptir, oysa merkezi vücut ağırlığının kaybı genel sağlık için daha önemlidir çünkü kardiyovasküler risk, merkezi vücut yağ miktarı ile orantılıdır. VKI düzeyinde herhangi bir artış ve vücut merkezinde daha fazla depolanmış olan yağ, kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır.

Dislipidemi durumunu ölçmek için kullanılan adipozite indeksleri günümüzde klinik uygulamalarda kolaylık sağlamakta olup; birincil koruma ve metabolik

hastalık tanıları olanlarda ikincil koruma açısından diğer ölçüm ve parametrelerle birlikte önem arz etmektedir. Pratikte en sık kullanılan adipozite indeks formüllerden ikisi LAP ve VAI formülleridir.

LAP; “*Lipid Accumulation Product*” teriminin kısaltması olarak yaygın kullanılan bir formüldür.¹⁰⁷ (Şekil 8)

Şekil 8. LAP indeksinin hesaplanması.

$$\text{LAP indeks} = (\text{Bel çevresi [cm]} - 58) \times (\text{Trigliserit [mmol/L]})$$

VAI formülü; “*Visceral Adiposity Index*” teriminin kısaltması olarak kullanılmaktadır. Cinsiyet bazında farklılık gösterdiğinden kadınlarda farklı katsayıdaki formülle aşağıdaki gibi hesaplanır:¹⁰⁸ (Şekil 9)

Şekil 9. Kadınlarda VAI hesaplaması.

$$\text{Kadınlarda; VAI} = \left(\frac{\text{Bel çevresi}}{36.58 + (1.89 \times \text{VKI})} \right) \times \left(\frac{\text{Trigliserit}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

Dislipidemik profilde iyileşme sağlanması ve kardiyovasküler komplikasyon riskinin azaltılması yönünden kilo vermenin önemi yadsınamaz derecede büyüktür. Ancak kilo vermenin lipit profili, obezite, insülin direnci üzerine olumlu etkilerini görebilmek için uygun diyet, hasta uyumu, düzenli ve yeterli egzersiz hususuna dikkat edilmesi; hastaların bu konuda yeterince bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Randomize kontrollü bir çalışmada, düşük karbonhidrat,yüksek protein,yüksek yağ içerikli bir diet uygulayan hastalarda ilk 6 ayda düşük kalori düşük yağ diyeti ile kilo veren hastalara göre daha fazla kilo kaybı söz konusu olduğu görülmüştür. Ancak diyetlerini 1 yıldan fazla bu iki diyet şeklini devam ettiren hasta grupları arasında kilo verme olarak anlamlı bir fark kalmadığı izlenmiştir.^{109,110}

İdeal bir diyet;

- Karbonhidrat %50
- Protein %15-%20
- Yağ < %30 şeklinde olmalıdır.

Diyetler vitamin, mineral destekleri olamadan yapıldığında kardiyak aritmi sebepli ani ölümlere neden olabilmektedir. Düşük kalori protein ve karbonhidrattan zengin diyetler (yaklaşık olarak 800 kalori/gün) beraberinde vitamin ve mineral desteğiyle medikal denetim altında şiddetli obezitede kullanılabilir ancak günümüzde hala tehlikeli diyet rejimleri olarak düşünülmektedir.¹¹¹

Yarı açlık ile yürütülen diyetlerde kısa dönemde başarı sağlansa da uzun vadede kiloyu kontrol altında tutmak zor olabilir. İdeal bir diyet ve egzersizin yaşam tarzı haline getirilmesi önemlidir.¹¹²

Kilo vermede motivasyon büyük önem taşır ve grup halinde birlikte yapılan diyetlerde başarı şansı daha yüksek olup bu durum da klinik olarak iyileşmeyi hızlandırabilir.¹¹³⁻¹¹⁷ %5-%10 kadar bile kilo kaybı kardiyovasküler riski düşürmeye yararlar sağlamaya yardımcı olur.^{59,118} *U.S. Diabetes Prevention Program* tarafından randomize bir klinik çalışmada diyabet insidansını azaltmak için; sağlıklı yaşam tarzı değişikliklerinin profilaktik metformin kullanımına göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.¹¹⁹ Bu çalışmanın 10 yıllık prospektif takibinde yaşam tarzı değişikliklerinin tip 2 diyabet insidansını %58 azalttığı, profilaktik metformin kullanımının ise %31 azalttığı sonucu ortaya çıkmıştır.¹²⁰

Tüm bu faktörler ışığında PKOS; bugüne dek yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere; beraberinde getirdiği riskler ve olumsuz yaşam kalitesi yaratması açısından multifaktöriyel bir sorun olarak görülmektedir. PKOS bir ekartasyon tanısı olmakla birlikte geç adolesan-20’li yaşların başında bulgu verebilen bir durum olup, ileriki yaşam kalitesi açısından ve oluşturabileceği ko-morbidite profilinden ötürü teşhisi oldukça önemlidir. Kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkisinin yanı sıra; infertiliteye de yol açabileceğinden sosyolojik ve psikolojik boyutu da düşünüldüğünde üzerinde daha çok çalışma yapılması gereken bir sorundur.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'nun 01.02.2019 tarihli 09.2019.167 nolu etik kurul onayı [Ek-1] alındıktan sonra; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji ve İnfertilite polikliniklerine Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran, 18-35 yaş arası, ek medikal özelliği bulunmayan 200 PKOS hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm olgular ekte sunulmuş olan hasta bilgilendirme formunu [Ek-2] okuduktan sonra yine ekte sunulmuş olan katılımcı onam formunun [Ek-3] imzaları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Polikistik over sendromlu hastaların oligomenore öyküsüne ek hirsutizm veya diğer şikayetinin bulunup bulunmadığı, obstetrik, medikal, cerrahi ve menstrual özgeçmişi ve soygeçmişleri de değerlendirildi. Fizik muayene sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranları değerlendirildi. Rutinde değerlendirilen metabolik parametreler açısından açlık kan şekeri, insulin, lipid profilleri; hormonal parametreler açısından FSH/LH/Estradiol/Total testosteron/Androstenedion/DHEA-S/SHBG; hirsutizm açısından modifiye Ferriman-Gallwey skorları ve FAI [Total testosteron (nmol/L) ÷ SHBG (nmol/L) × 100] formülü ile değerlendirildi. Polikistik over sendrom hastalarında insulin direnci HOMA-IR [Açlık glukozu (nmol/L) × açlık insülin (µU/mL)/22.5] formülü ile hesaplandı. Lipit profili açısından LAP indeksi [Bel çevresi (cm) – 58] × [Trigliserit (mmol/l)] formülü ile, visseral adipozite indeksi (VAI) [Bel Çevresi/36.58 + (1.89 × Vücut kitle indeksi)] × (Trigliserit/0.81) × (1.52/HDL kolesterol) formülü ile hesaplandı. Metabolik sendrom tanısı *International Diabetes Federation* kriterlerine göre konuldu. Santral obezite (bel çevresi > 80 cm) ve aşağıdaki belirtilen 4 kriterden ikisinin olması tanı kriteri olarak belirlendi:

1-Trigliserit ≥ 150 mg/dl

2- HDL < 50 mg/dl

3-Açlık glikoz > 100 mg/dl

4-Sistolik kan basıncı ≥ 130 mm-hg diastolik kan basıncı ≥ 85 mm-hg

Hastalar *Rotterdam* kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı aldıktan sonra mevcut kriterlere göre fenotiplere ayrıldı. Fenotip A tanı kriterlerinin üçünü de karşılayan; hiperandrojenizm (H), oligoanovulasyon (O) ve polikistik over görünümü (P) olan hastalar; fenotip B (H+O) hiperandrojenizm ve oligoanovulasyonu olan hastalar; fenotip C (H+P) hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü olan hastalar; fenotip D (O+P) oligoanovulasyon ve polikistik over görünümü olan hastalar olarak gruplandırıldı. Her fenotip (grup) kendi aralarında; klinik, adipozite indeksleri, hormonal ve metabolik parametreler açısından karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testiyle değerlendirildi. Nicel verilerin gruplar arası değerlendirilmesi açısından Anova testi kullanıldı. P değeri $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere Anova testiyle birlikte Post hoc analiz uygulandı. Oranların gruplar arası karşılaştırmak için Ki-kare testi yapıldı.

4. BULGULAR

Her fenotip grubunda 50 hasta olmak üzere çalışmaya alınan toplam 200 hastanın ortalama yaş değeri 26.34 ± 4.54 , ortalama VKI değeri 26.43 ± 5.39 , ortalama bel/kalça oranı ise 0.80 ± 0.06 olarak saptandı. Hastalar kan basınçları açısından değerlendirildiğinde ortalama sistolik kan basıncı 113.94 ± 9.82 mm-Hg, ortalama diyastolik kan basıncı ise 72.84 ± 8.69 mm-Hg olarak hesaplandı. Metabolik parametrelerde ortalama HOMA-IR 3.53 ± 2.68 ; ortalama QUICKI 0.32 ± 0.02 olarak hesaplandı. Lipit profilleri açısından grup değerlendirildiğinde ortalama HDL kolesterol değeri 51.20 ± 11.09 mg/dl; LDL kolesterol 114.61 ± 35.55 mg/dl, total kolesterol 179.78 ± 37.58 mg/dl, trigliserit 99.67 ± 50.76 mg/dl olarak hesaplandı. Ortalama LAP 31.48 ± 25.99 iken VAI 1.67 ± 1.08 olarak hesaplandı.

Tüm PKOS hastaları arasında metabolik sendrom sıklığı %15 olarak tespit edildi. Toplamda ortalama vücut kitle indeksi 26.43 ± 5.21 kg/m² şeklinde hesaplanırken, en yüksek ortalama değeri fenotip A'da saptandı. Hastaların bel/kalça oranlarının tüm gruplarda benzer olduğu görüldü. Hastaların kan basınçları ve metabolik parametreleri karşılaştırıldığında; sistolik kan basıncı, açlık glikoz, açlık insülin, HOMA-IR, QUICKI ve HDL değerleri arasında istatistiksel bir fark görülmedi ancak en düşük ortalama HDL değeri fenotip A'da saptandı.

FAI değerinin fenotip A'da; diğer hirsutizm bulguları içeren fenotip B ve C gruplarına göre daha yüksek olduğu sonucuna varıldı. İnsülin direnci tespiti için karşılaştırılan HOMA-IR ve QUICKI değerleri her dört grupta benzer bulundu. LDL değerlerinde en yüksek ortalama fenotip A'da saptandı. LAP ve VAI değerleri fenotip A'da diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

Fenotipler kendi içinde değerlendirildiğinde; demografik verileri olan yaş, gravide/parite, boy ve bel/kalça oranı (BKO) açısından 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte kilo, VKI, bel ve kalça çevresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0.005$). Vücut ağırlığı, VKI, bel çevresi ve kalça çevresi ortalama değerleri en yüksek fenotip A'da izlenirken post hoc analizlerde özellikle fenotip B ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Tablo-2)

Tablo-2: Demografik karakterlerin değerlendirilmesi.

	Fenotip A (N=50)	Fenotip B (N=50)	Fenotip C (N=50)	Fenotip D (N=50)	P
Yaş(Yıl)	26.70±4.47	25.70±4.46	26.64±4.59	26.32±4.72	0.680
Gravide	0.64±1.10	0.34±0.59	0.58±1.12	0.62±0.96	0.383
Parite	0.34±0.71	0.28±0.53	0.28±0.80	0.40±0.72	0.802
Boy(Cm)	160.54±5.39	163.16±6.96	161.42±5.74	162.70±5.76	0.117
Kilo(Kg)	72.94±15.25**	64.50±12.95**	69.26±12.67	70.20±13.38	0.020*
VKI	28.33±5.92**	24.29±5.20**	26.59±4.77	26.53±4.96	0.002*
Bel Çevresi(Cm)	88.10±14.30**	79.00±9.99**	84.34±11.42	84.46±12.65	0.003*
Kalça Çevresi(Cm)	109.20±13.34**	99.68±11.30**	103.88±11.95	106.50±11.22	0.001*
BKO	0.800±0.007	0.790±0.070	0.810±0.049	0.790±0.071	0.457
Oligo- anovulasyon	+	+	-	+	
Hiperandrojenizm	+	+	+	-	
Polikistik over görüntüsü	+	-	+	+	

Tablo 2. VKI=vücut kitle indeksi; BKO=bel-kalça oranı; *=p<0.05; **=fenotip A-fenotip B p<0.005

Tablo 3. Klinik ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması.

	Fenotip A (N=50)	Fenotip B (N=50)	Fenotip C (N=50)	Fenotip D (N=50)	P
FSH(U/l)	6.17±1.68	6.51±1.68	6.85±1.78	6.70±1.82	0.245
LH(U/l)	10.62±5.39	9.80±5.31	9.31±5.32	10.21±5.78	0.664
E ₂ (µg/l)	61.48±25.74	60.23±37.23	53.97±28.57	57.34±22.80	0.578
TT(µg/l)	0.687±0.254 ^a	0,629±0,240 ^b	0,640±0.240 ^c	0,450±0.170 ^{a,b,c}	<0.001*
SHBG(nmol/l)	42.06±34.09	55.65±35.04	49.30±28.08	62.46±63.41	0.100
FAI	9.06±5.97 ^{a,d}	5.27±3.80 ^d	6.64±6.11	4.59±3.76 ^a	<0.001*
Androstenedion(µg/l)	4.23±2.04 ^{a,d,e}	3.22±1.55 ^d	3.30±1.63 ^e	2.96±1.26 ^a	0.001*
DHEA-S(µg/l)	231.40±89.23 ^a	216.17±80.14	234.07±83.19 ^f	172.88±72.15 ^{a,f}	0.001*
FGS	9.98±1.99 ^a	10.72±2.85 ^b	10.30±2.07 ^c	3.70±1.84 ^{a,b,c}	<0.001*

Tablo 3. E₂=Estradiol; TT=Total testosteron; SHBG=Seks hormon bağlayıcı protein; FAI=Serbest Androjen İndeks; DHEA-S=dehidroepiandrosteron sulfat; FGS=Ferriman-Gallway Skorlaması
a=fenotip A/D; b=fenotip B/D; c=fenotip C/D; d=fenotip A/B; e=fenotip A/C; f=fenotip C/D

Fenotip D'de (PKOS tanı kriterlerinden oligo/anovulasyon ve ultrasonik incelemede polikistik over görünümü) total testosteron, FAI, androstenedion, DHEA-S ve FGS değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha düşük değerler saptanmıştır ($p<0.05$). FSH, LH, E₂, SHBG değerleri 4 grup arasında benzerdir.(**Tablo 3**)

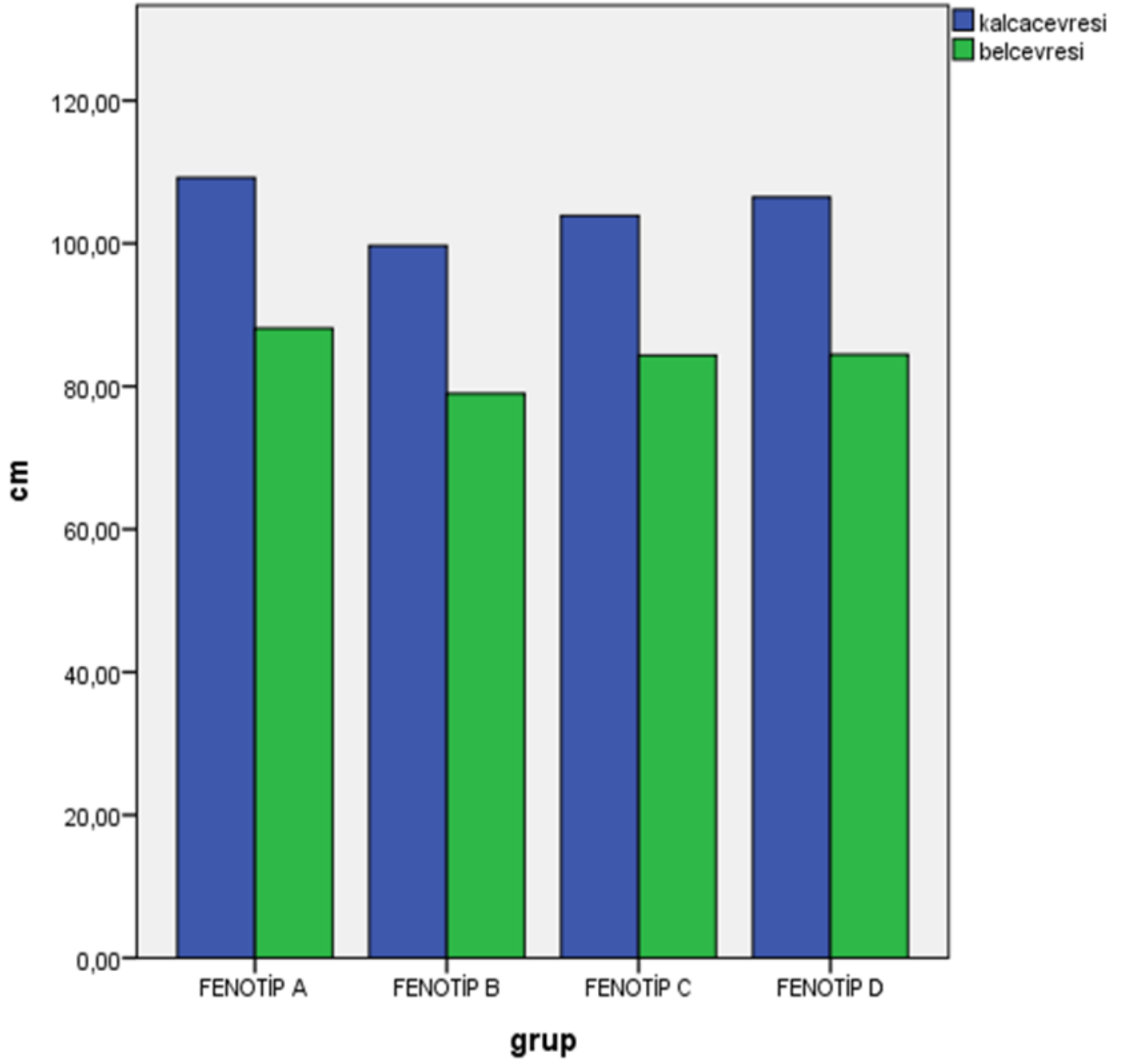
Tablo 4. Kan basınçları ve metabolik parametrelerin karşılaştırılması.

	Fenotip A (N=50)	Fenotip B (N=50)	Fenotip C (N=50)	Fenotip D (N=50)	P
Sistolik Kan Basıncı (mm-Hg)	113.20±8.68	112.04±9.06	114.88±11.18	115.66±10.05	0.247
Diastolik kan basıncı (mm-Hg)	73.44±8.44	69.74±8.14 ^b	73.62±8.67	74.58±8.96 ^b	0.028*
Açlık Glukoz (mg/dl)	89.24±9.29	87.89±8.95	93.54±19.51	88.42±7.89	0.090
Açlık İnsülin (mU/l)	16.33±9.73	14.01±11.21	16.80±12.07	15.22±9.27	0.571
HOMA_IR	3.62±2.31	3.14±2.72	4.00±3.28	3.37±2.30	0.421
QUICKI	0.32±0.02	0.33±0.032	0.32±0.031	0.32±0.02	0.104
HDL (mg/dl)	48.06±10.47 ^a	53.92±12.01 ^a	50.64±11.19	52.18±10.08	0.056
LDL (mg/dl)	121.60±27.93 ^a	97.98±23.30 ^a	113.78±27.50	119.74±32.23	<0.001*
TK (mg/dl)	187.97±34.57 ^a	163.14±29.16 ^{a,b}	175.48±44.17	192.58±34.69 ^b	<0.001*
TRG (mg/dl)	107.72±47.35 ^a	78.40±33.02 ^a	105.50±53.52	107.08±60.40	0.007*
LAP	40.01±32.51 ^a	19.94±17.63 ^a	31.63±20.14	34.34±27.42	0.001*
VAI	1.95±1.22 ^a	1.25±0.80 ^a	1.73±0.94	1.76±1.21	0.009*
MS	20% (10)	4% (2)	20% (10)	16% (8)	0.08

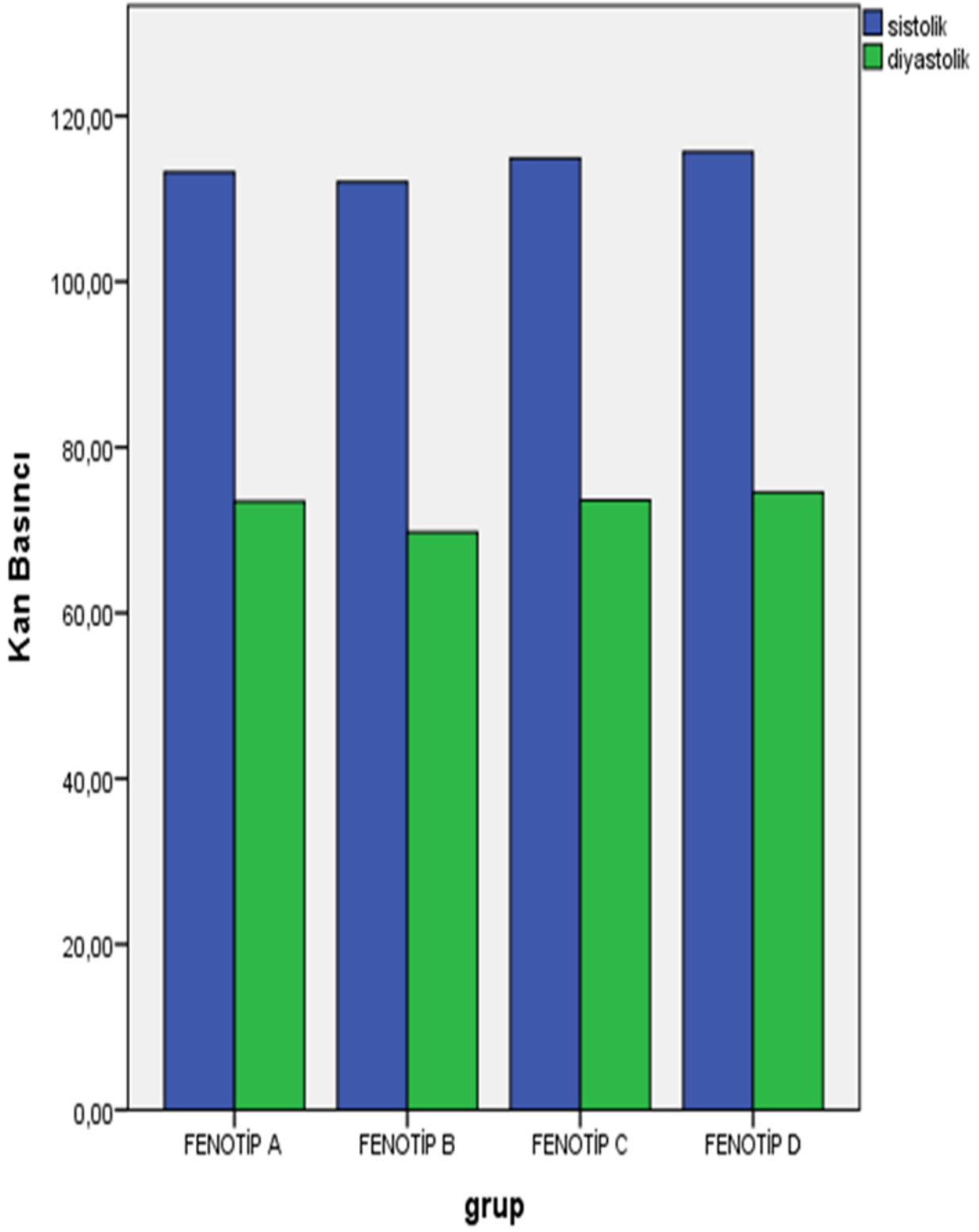
Tablo 4. TK=Total kolesterol; TRG=Trigliserit; MS=Metabolik sendrom; * = $p < 0.05$; a=Fenotip A/B $p < 0.05$; b=Fenotip B/D $p < 0.05$

Diyastolik kan basıncının en yüksek ortalaması fenotip D’de (74.58 ± 8.96), en düşük fenotip B’de (69.74 ± 8.14) saptanmıştır ($p < 0.05$). Total kolesterol ortalama değerleri fenotip D’de en yüksek, fenotip B’de ise en düşük olarak saptanmıştır. LDL ve trigliserit ortalama değerleri en yüksek fenotip A’da (LDL: 121.60 ± 27.93 ; TRG: 107.72 ± 47.35 ;) saptanırken, en düşük ortalama değerler fenotip B de (TRG: 78.40 ± 33.02 ; LDL: 97.98 ± 23.30) saptanmıştır. Lipit birikim ürünü (LAP) ve visseral adiposite indekslerinde (VAI) fenotip A fenotip B ile karşılaştırıldığında; fenotip A’da istatistiksel anlamlılık daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$). Metabolik sendrom parametreleri açısından istatistiksel olarak başka anlamlı sonuçlar olmakla birlikte fenotiplerdeki metabolik sendrom oranları birbirleriyle benzer saptanmıştır.(**Tablo 4**)

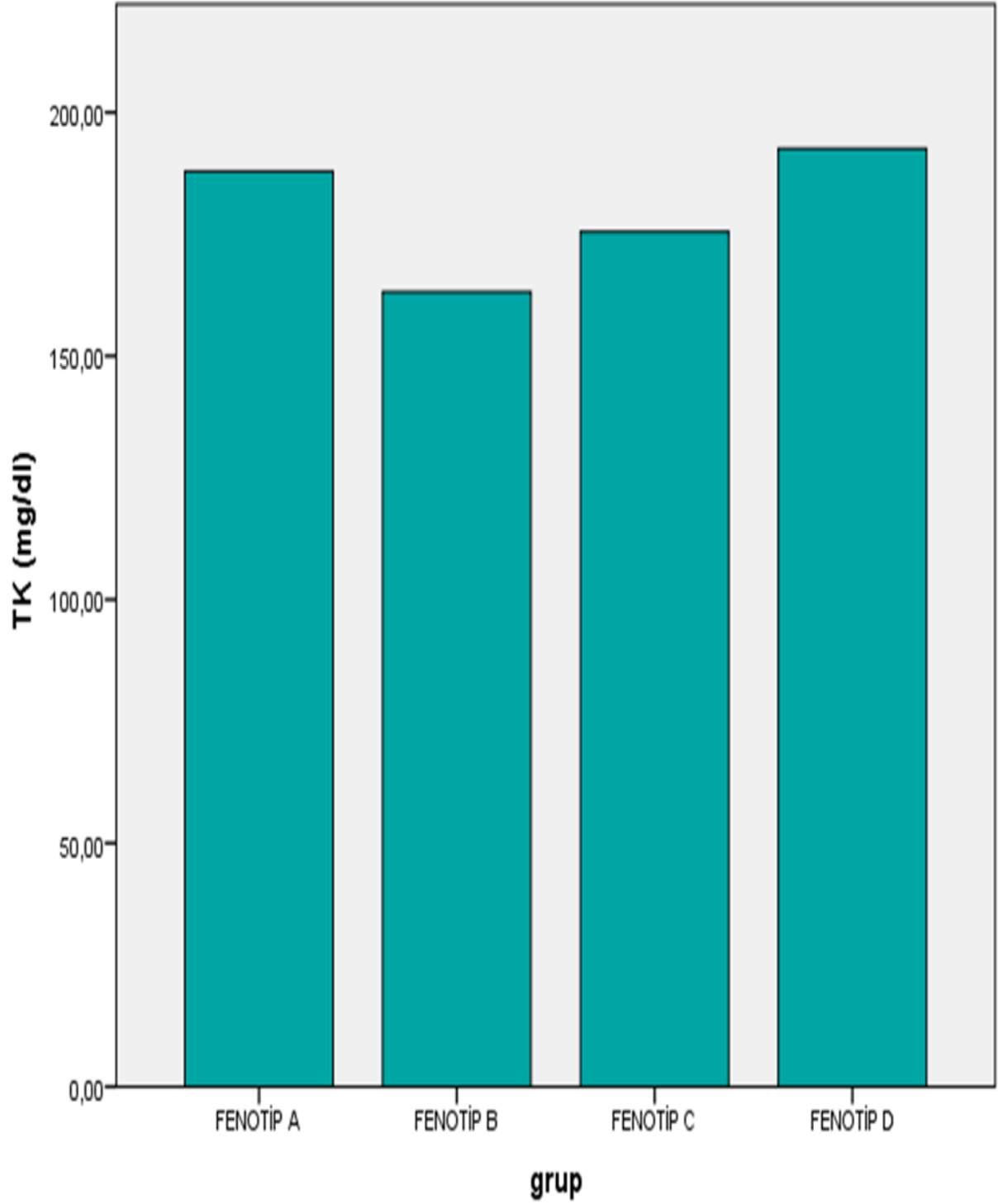
Şekil 10. Bel-kalça çevresi ölçümlerinin fenotiplere göre dağılımı.



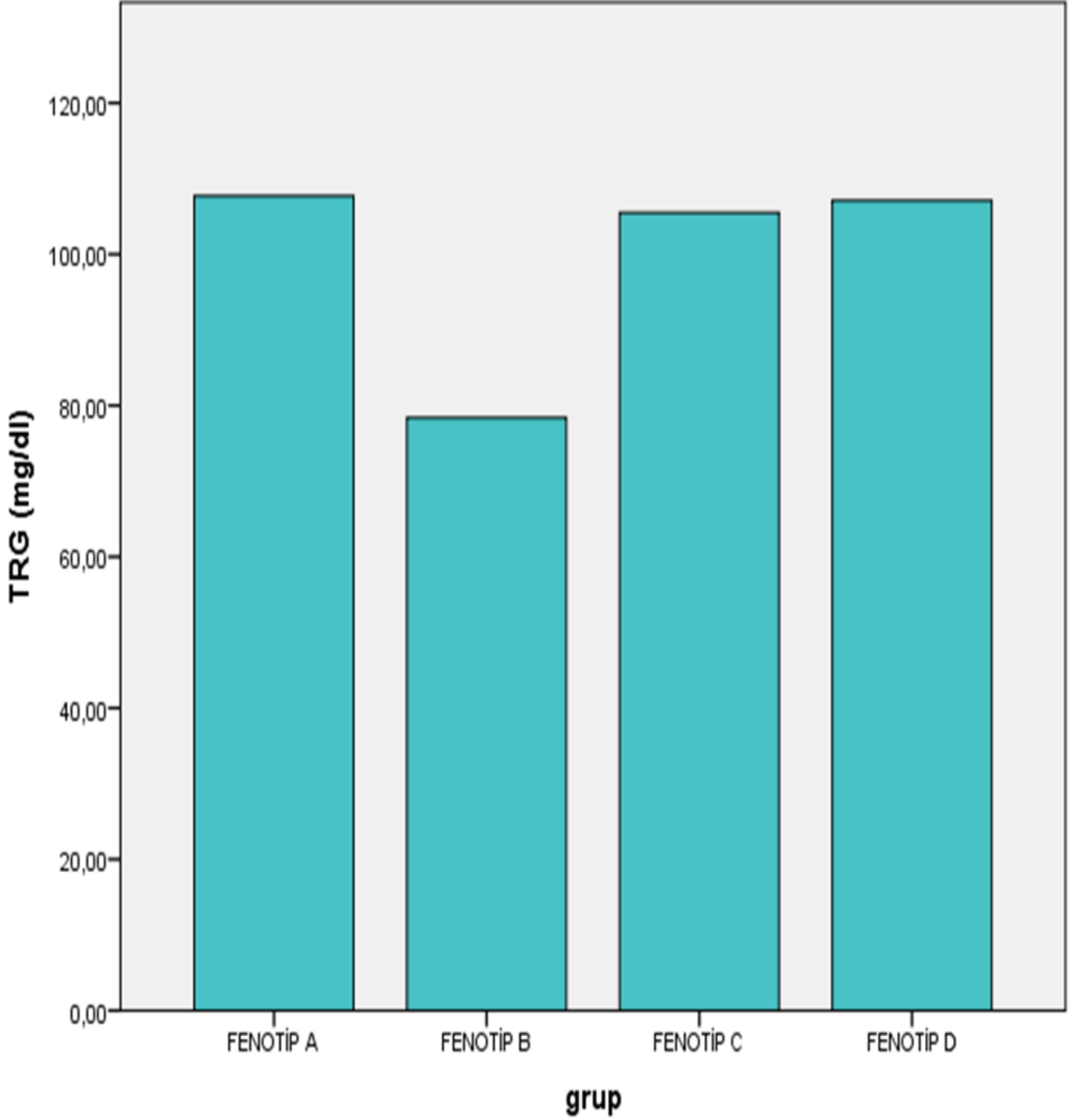
Şekil 11. Kan basıncı değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



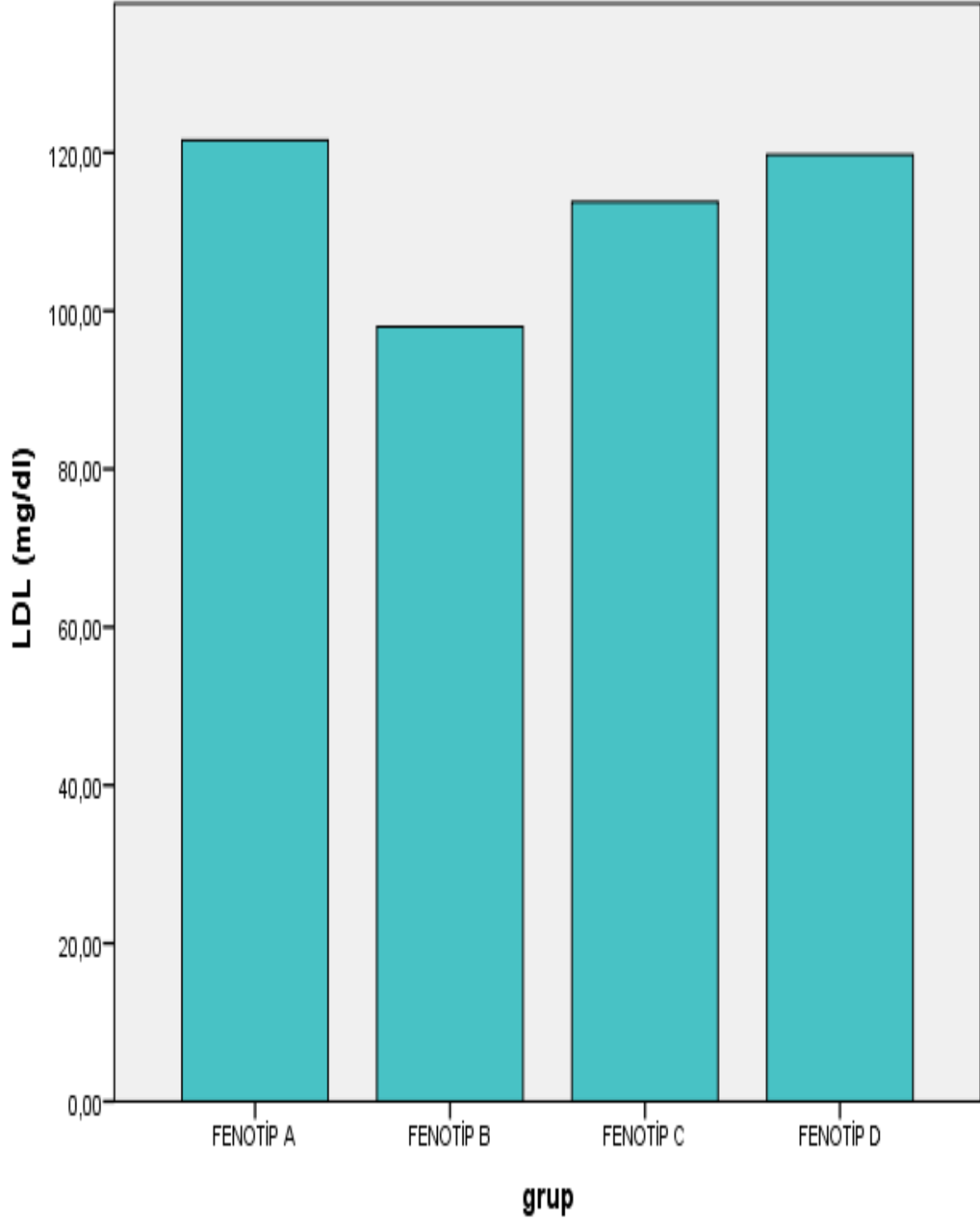
Şekil 12. Total kolesterol değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



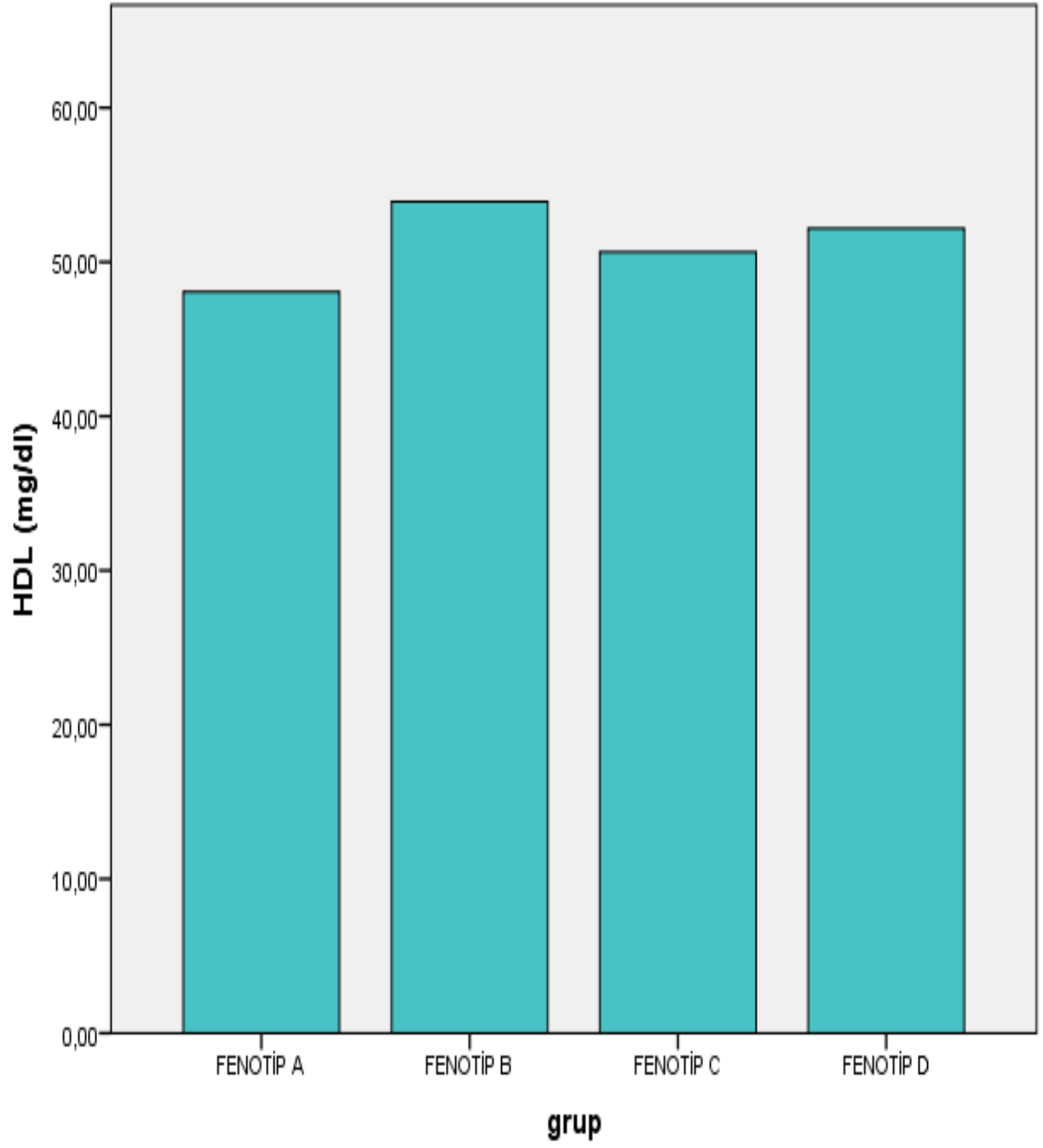
Şekil 13. Trigliserit değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



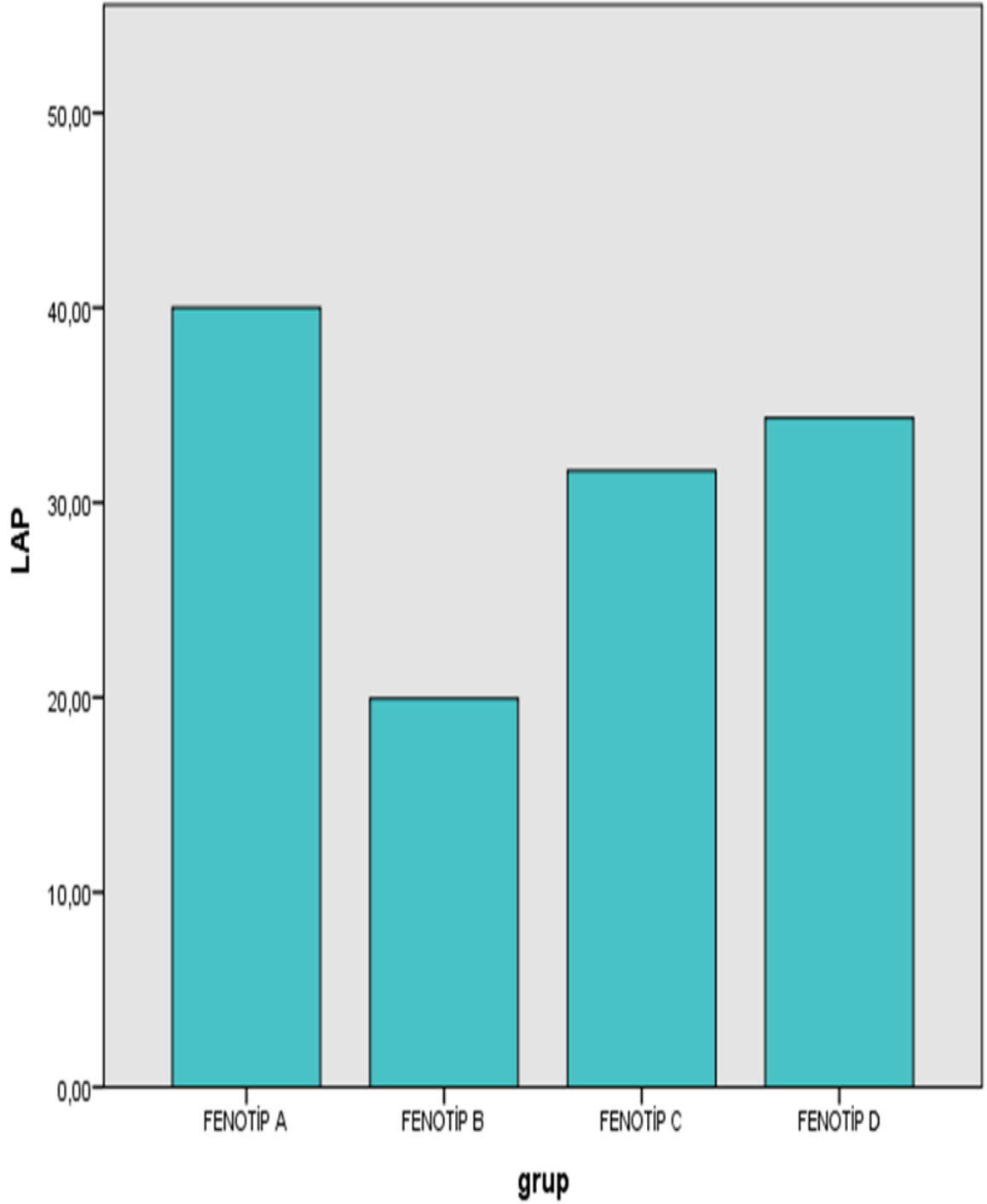
Şekil 14. LDL değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



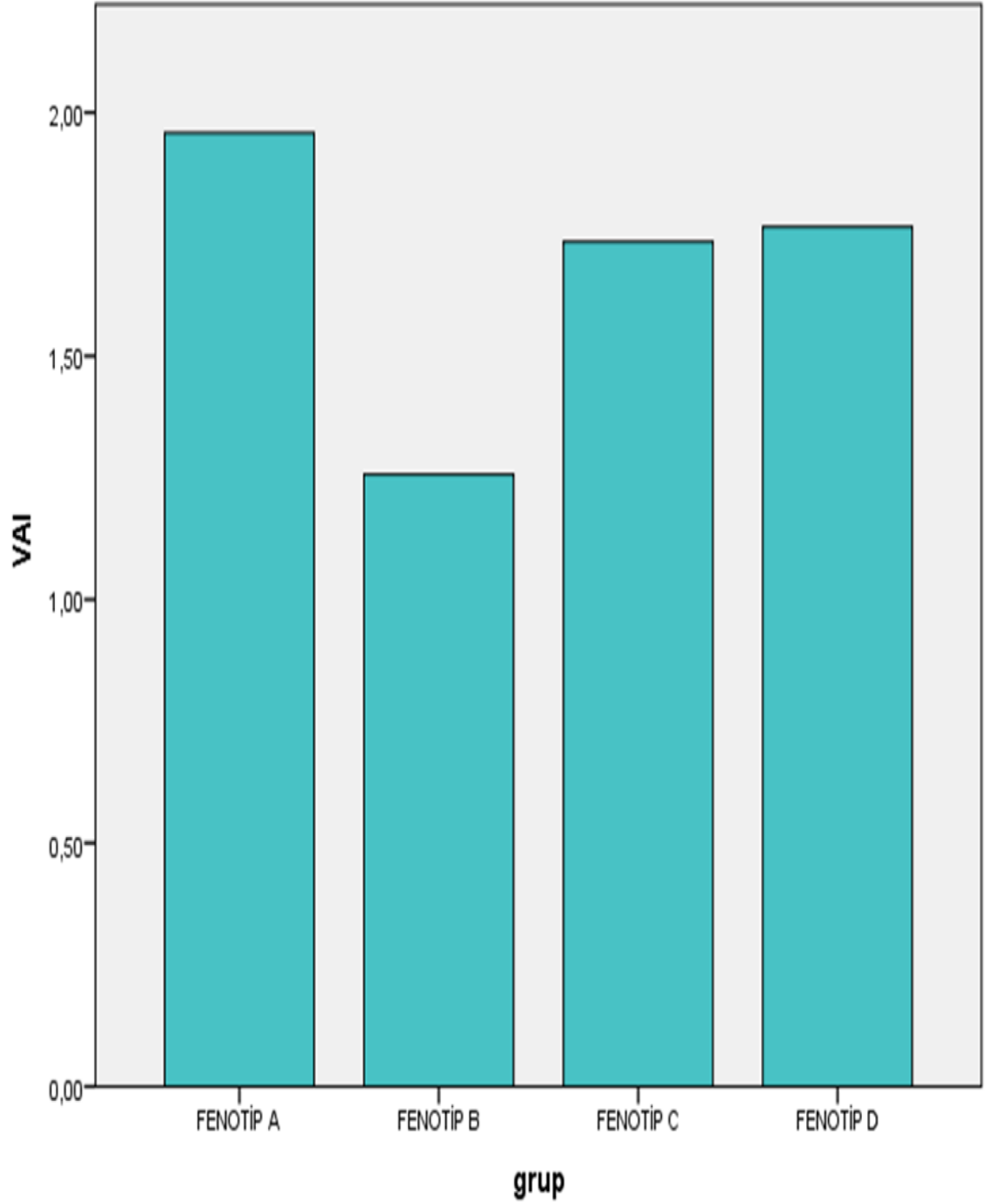
Şekil 15. HDL değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



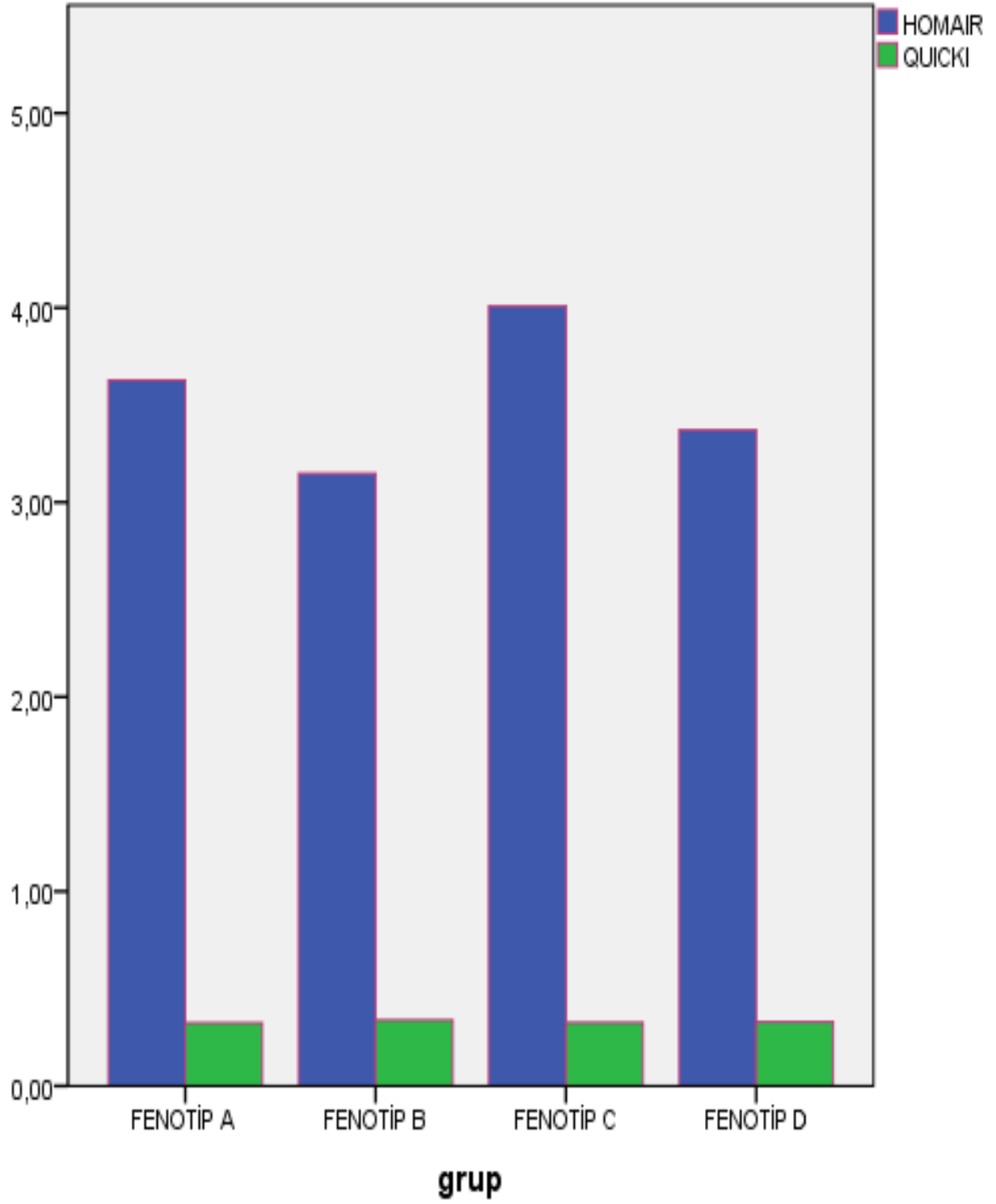
Şekil 16. LAP değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



Şekil 17. VAI değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



Şekil 18. HOMA-IR ve QUICKI değerlerinin fenotiplere göre dağılımı.



5. TARTIŞMA

PKOS bir endokrinopati olarak üreme çağındaki kadınlar arasında son yapılan çalışmalarda %5 ile %16 sıklığında görülmektedir.^{10,11,12} Bununla birlikte belli metabolik ve endokrin faktörlerin PKOS tanısında etkili olduğu; obezite, insülin direnci gibi sorunlarda sıklığının daha da arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.¹³

PKOS ve metabolik sendrom ilişkisine bakıldığında pek çok çalışmada ve meta-analizde PKOS hastalarında artmış metabolik sendrom riski ortaya konmuştur.¹²¹ Yakın zamanlı yayınlanan bir çalışmada, PKOS hastalarında metabolik sendrom sıklığı %25.7 olarak saptanmıştır.³² Yine geniş hasta popülasyonunda yapılan başka bir çalışmaya göre metabolik sendrom sıklığı %27.2 olarak saptanmıştır.¹²² Çalışmamızda metabolik sendrom görülme sıklığının ise %15 oranında olduğu sonucuna ulaşıldı.

PKOS tanılı Türk kadınlar arasında yapılan bir çalışmaya göre metabolik sendrom sıklığının sağlıklı kadınlara göre 2 kat artmış risk taşıdığı görülmüştür.¹²³ Başka bir çalışmaya göre PKOS fenotiplerinin arasında metabolik sendrom sıklığı açısından farklılık izlenmediği ortaya konmuştur.¹²⁴ Çalışmamızda ise metabolik sendrom parametreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olmakla birlikte benzer şekilde 4 fenotip arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmediği sonucuna vardık.

Metabolik sendrom; polikistik over hastalarında sık görülmektedir ve insülin direncinin hem polikistik over sendromu, hem de beraberinde getirdiği metabolik diğer risklerle ortaya çıkabilecek metabolik sendrom gelişiminde ortak bir faktör olduğu düşünülmektedir.^{3,15}

Neden gösterilen faktörlerden biri olan insülin direnci; genel popülasyonun % 10 ile 25'ini, polikistik over sendromlu hastaların ise %50 ile 70'ini etkileyen ve artmış tip 2 diyabet riski gibi endokrin hastalıkların nedeni olan önemli bir durumdur.¹⁴ İnsülin direnci göstergelerinden biri kabul edilen HOMA-IR düzeylerine bakılan PKOS hastalarının fenotiplere gruplandırılarak yapılan bir çalışmada, fenotip

A'da daha yüksek HOMA-IR değeri olduğu saptanmıştır.¹²⁵ PKOS hastalarının 4 fenotip grubuna ayrılarak yapılan bir başka çalışmada da fenotip grupları arasında benzer HOMA-IR değerlerine ulaşılmıştır.¹²⁴ Bizim çalışmamızda her 4 grupta benzer HOMA-IR değerleri saptanırken tüm gruplarda insülin direnci sıklığının yüksek olduğu görülmüştür. HOMA-IR değerinin fenotip grupları arası görece yüksekliği fenotip C grubunda (4.00 ± 3.28) izlenmiştir. Bir başka insülin direnci hesaplaması olan QUICKI formülüne göre PKOS hastaları arasında anlamlı farklılığın saptanmadığı ortaya çıkmıştır.¹²⁶ Çalışmamızda fenotipler arasında QUICKI değerlerinin benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun yanı sıra açlık kan şekeri ve açlık insülin parameterelerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada fenotipler arası anlamlı farklılık izlenmezken; çalışmamızda da bu parametrelerde fenotip grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir.¹²⁷

Visseral adipozite indeksinin (VAI) prediyabetin bir belirteci olduğu belirtilmiştir⁸ ve bu nedenle diyabet riskini belirlemede faydalı olabileceği düşünülmektedir.¹⁶ Uzun dönem kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite açısından da önemi vurgulanmıştır.¹⁷ Yakın zamanlı PKOS hasta grubunda yapılan bir çalışmada; VAI'nin obez grupta obez olmayan gruba göre yüksek saptandığı, metabolik ve inflamatuvar parametrelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁸ Son dönemde yapılan başka bir çalışmada ise PKOS hastalarında VAI'nin, insülin direnci ve metabolik değişikliklerle ilişkisinin önemi vurgulanmıştır.¹⁹ Lipit birikim ürünü (LAP) indeksinin hesaplanması; bel çevresi ve trigliserit değerleri ile hesaplanan matematiksel bir formül olup VAI gibi bir adipozite belirtecidir ve metabolik parametrelerle ilişkili bulunmuştur.²⁰ Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre; LAP ve VAI formüllerinin hem kardiyovasküler riski hem de hiperandrojenizmi gösterebileceğini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.¹²⁸

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada fenotip B ve fenotip D'de yüksek trigliserit değerleri saptandığı görülmektedir.¹²⁷ Çalışmamızda; trigliserit seviyeleri fenotip A ve fenotip D'de en yüksek seviyelerde izlenirken fenotip B'de düşük seviyelerde izlenmiştir.

Bununla birlikte diyastolik kan basıncı en yüksek fenotip D'de saptanmış olup (74.58 ± 8.96), en düşük fenotip B'de (69.74 ± 8.14) saptanmıştır ($p < 0.05$).

LDL, total kolesterol, trigliserit ortalama değerleri en yüksek fenotip A'da saptanırken, en düşük ortalama değerler fenotip B'de saptanmıştır. Lipit birikim ürünü (LAP) ve visseral adipozite indeksleri (VAI) fenotip A ve fenotip B ile karşılatırıldığında fenotip A'da istatistiksel anlamlılık daha yüksek saptanmıştır($p<0.05$).

Geniş hasta populasyonunda değerlendirilen bir çalışmada metabolik parametrelerde en fazla bozulmanın fenotip A'da görüldüğü saptanmıştır.¹²⁹ çalışmamızda da en fazla fenotip A hastalarında metabolik parametrelerin bozulduğu, metabolik sendrom sıklığının arttığı, lipit profilinin kötüleştiği saptanmıştır.



6. SONUÇ

Her dört grupta ortalama sistolik kan basınç değeri benzer iken; ortalama diyastolik kan basıncı değeri en yüksek fenotip D’de, en düşük fenotip B’de saptanmıştır.

Total kolesterol ortalama değeri fenotip D’de en yüksek, fenotip B’de ise en düşük olarak saptanmıştır.

LDL ve trigliserit ortalama değeri en yüksek fenotip A’da saptanırken, en düşük ortalama değeri fenotip B’de saptanmıştır.

Lipit birikim ürünü (LAP) ve visseral adipozite indeksleri (VAI) fenotip A’da en yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda her 4 grupta benzer HOMA-IR, QUICKI değeri saptandı.

Hastaların %15’inde metabolik sendrom saptandı. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde 4 fenotip arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmediği sonucuna vardık.

Çalışmamızda fenotip A hastalarında vücut kitle indekslerinin ve trigliserit değerlerinin en yüksek, adipozite indekslerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Fenotip B’de lipit profilinin en iyi, adipozite indekslerinin en düşük, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin en düşük olduğu saptanmıştır.

Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında; fenotip A ve fenotip D’nin metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek riske sahip olduğu görülmektedir. Fenotip B’nin kardiyometabolik açıdan en düşük riske sahip olduğu saptanmıştır. Polikistik over sendromu her ne kadar bir bütün olarak uzun dönem sağlık sorunları açısından risk oluştursa da fenotiplerin ayrı ayrı değerlendirilmesi bu hastaların takibi açısından önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19–25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
2. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2008;60(1):39–51.
3. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, vd. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48–53. doi:10.1210/jc.2005-1329
4. Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Woźniakowska E, Solski J, Tarach JS, Paszkowski T. Polycystic ovary syndrome: Clinical implication in perimenopause. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(6):348–351. doi:10.5114/pm.2014.47988
5. Hoffman, Schorge, Bradshaw, Halvorson, Schaffer C. *Williams Gynecology Third Edition*.; 2016. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
6. Thethi TK, Katalenich B, Nagireddy P, Chhabra P, Kuhadiya N, Fonseca V. ROLE OF INSULIN SENSITIZERS ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A META-ANALYSIS. *Endocr Pract*. 2015;21(6):645–667. doi:10.4158/EP14396.RA
7. Brończyk-Puzoń A, Jagielski P, Kulik-Kupka K, Koszowska A, Nowak J, Zubelewicz-Szkodzińska B. Usefulness of a new anthropometric indicator - VAI (Visceral Adiposity Index) in the evaluation of metabolic and hormonal disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):825–828. doi:10.17219/acem/61100
8. Gu D, Ding Y, Zhao Y, Qu Q. Visceral adiposity index was a useful predictor of prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;126(10):596–603. doi:10.1055/s-0043-120440

9. Talbott EO, Zborowski J V., Boudraux MY. Do women with polysyndrome ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease?: Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56(1):27–39.
10. Costello MF, Misso ML, Balen A, vd. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(1):1–24. doi:10.1093/hropen/hoy021
11. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41. doi:10.1186/1741-7015-8-41
12. Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, vd. Prenatal undernutrition affects the phenotypes of PCOS model rats. *J Endocrinol.* 2018;239(2):137–151. doi:10.1530/JOE-18-0335
13. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544–551. doi:10.1093/humrep/dep399
14. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1095–1105. doi:10.1016/S0015-0282(02)03111-4
15. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(3):270–280. doi:10.1007/BF03345554
16. Chen C, Xu Y, Guo ZR, Yang J, Wu M, Hu XS. The application of visceral adiposity index in identifying type 2 diabetes risks based on a prospective cohort in China. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):108. doi:10.1186/1476-511X-13-108
17. Chen HY, Chiu YL, Chuang YF, vd. Visceral adiposity index and risks of

- cardiovascular events and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1). doi:10.1186/s12933-014-0136-5
18. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(5):487–497. doi:10.1007/s40618-016-0582-x
 19. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, vd. Lipid Accumulation Product (LAP) and Visceral Adiposity Index (VAI) as Markers of Insulin Resistance and Metabolic Associated Disturbances in Young Argentine Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2017;49(1):23–29. doi:10.1055/s-0042-113463
 20. Oliveira CC de, Costa ED da, Roriz AKC, Ramos LB, Gomes Neto M. Predictors of Metabolic Syndrome in the Elderly: A Review. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(4):343–353. doi:10.5935/2359-4802.20170059
 21. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358(1):47–54. doi:10.1056/NEJMct0707092
 22. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril.* 2006;86(5 SUPPL.):S241–S247. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.08.042
 23. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2008;30(8):671–679. doi:10.1016/S1701-2163(16)32915-2
 24. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2014;32(3):159–165. doi:10.1055/s-0034-1371087
 25. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):247.e1-247.e11. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.013
 26. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res.* 2010;1364:186–197. doi:10.1016/j.brainres.2010.08.088

27. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (Eighth Edition)*.; 2011.
28. Berek JS. *Berek & Novak 's Gynecology*. Wolters Kluwer Health; 2020.
29. Burgers JA, Fong SL, Louwers Y V., vd. Oligoovulatory and Anovulatory Cycles in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): What's the Difference? *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E485–E489. doi:10.1210/jc.2009-2717
30. Shayya R, Chang R. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117(2):150–155. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02421.x
31. Kushnir VA, Seifer DB, Barad DH, Sen A, Gleicher N. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(9):1105–1113. doi:10.1007/s10815-017-0977-4
32. Altintas KZ, Dilbaz B, Cirik DA, vd. The incidence of metabolic syndrome in adolescents with different phenotypes of PCOS. *Ginekol Pol*. 2017;88(6):289–295. doi:10.5603/GP.a2017.0055
33. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003;101(5):995–1007. doi:10.1016/s0029-7844(02)02725-4
34. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1807–1812. doi:10.1016/0002-9378(92)91779-A
35. LOOKINGBILL, DP, DEMERS LM, WANG C, LEUNG A, RITTMASER RS, SANTEN RJ. Clinical and Biochemical Parameters of Androgen Action in Normal Healthy Caucasian Versus Chinese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(6):1242–1248. doi:10.1210/jcem-72-6-1242
36. Ceriit ET. Hirsutizmli Hastanın Değerlendirilmesi. 2011;6(2).

37. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, vd. Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453–462. doi:10.1210/jc.2003-031122
38. Carmina E, Rosato F, Jannì A, Rizzo M, Longo RA. Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):2–6. doi:10.1210/jc.2005-1457
39. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. 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).* 1994;41(2):231–236. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02535.x
40. Chan JL, Kar S, Vanky E, vd. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):189.e1-189.e8. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.007
41. Huang Z, Yong EL. Ethnic differences: Is there an Asian phenotype for polycystic ovarian syndrome? İçinde: Huang ZW YEE differences: is there an A phenotype for polycystic ovarian syndrome? B, Pract Res Clin Obstet Gynaecol 37:46 2016., ed. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* C 37. 2016. baskı Bailliere Tindall Ltd; 2016:46–55. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.04.001
42. Daan NMP, Koster MPH, De Wilde MA, vd. Biomarker Profiles in Women with PCOS and PCOS Offspring; A Pilot Study. *PLoS One.* 2016;11(11). doi:10.1371/journal.pone.0165033
43. Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mula-Abed WAS. Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism. *Oman Med J.* 2012;27(6):471–474. doi:10.5001/omj.2012.112
44. Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its

- association with metabolic syndrome. *Int J Trichology*. 2017;9(1):7–13. doi:10.4103/ijt.ijt_93_16
45. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):481–486. doi:10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001
 46. Vaughan L, Zurlo F, Ravussin E. Aging and energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(4):821–825. doi:10.1093/ajcn/53.4.821
 47. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1986;6(2):123–130. doi:10.1161/01.atv.6.2.123
 48. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity*. *Fertil Steril*. 1989;52(1):69–72. doi:10.1016/S0015-0282(16)60791-4
 49. KIRSCHNER MA, SAMOJLIK E, DREJKA M, SZMAL E, SCHNEIDER G, ERTEL N. Androgen-Estrogen Metabolism in Women with Upper Body Versus Lower Body Obesity*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(2):473–479. doi:10.1210/jcem-70-2-473
 50. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, vd. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(2):341–346. doi:10.1210/jcem.77.2.8393881
 51. Sudi KM, Gallistl S, Borkenstein MH, vd. Effects of weight loss on leptin, sex hormones, and measures of adiposity in obese children. *Endocrine*. 2001;14(3):429–435. doi:10.1385/ENDO:14:3:429
 52. Suter PM, Schutz Y, Jequier E. The Effect of Ethanol on Fat Storage in Healthy Subjects. *N Engl J Med*. 1992;326(15):983–987. doi:10.1056/NEJM199204093261503
 53. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination

- Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):427–436.
doi:10.1001/archinte.163.4.427
54. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Metabolic factors and non-alcoholic fatty liver disease as co-factors in other liver diseases. *Dig Dis.* 2010;28(1):186–191. doi:10.1159/000282084
 55. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, vd. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460–468. doi:10.1016/0002-9149(94)90676-9
 56. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):379–384. doi:10.1093/ajcn/79.3.379
 57. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: Meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007;28(7):850–856. doi:10.1093/eurheartj/ehm026
 58. Li TY, Rana JS, Manson JAE, vd. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2006;113(4):499–506. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.574087
 59. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective Study of Intentional Weight Loss and Mortality in Never-Smoking Overweight US White Women Aged 40–64 Years. *Am J Epidemiol.* 1995;141(12):1128–1141. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117386
 60. Chandler MJ, Locke DE, Crook JE, vd. Comparative Effectiveness of Behavioral Interventions on Quality of Life for Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open.* 2019;2(5):e193016. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3016
 61. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The

Influence of Smoking Cessation on the Prevalence of Overweight in the United States. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1165–1170.
doi:10.1056/NEJM199511023331801

62. Skender ML, Goodrick GK, Del Junco DJ, vd. Comparison of 2-year weight loss trends in behavioral treatments of obesity: Diet, exercise, and combination interventions. *J Am Diet Assoc*. 1996;96(4):342–346.
doi:10.1016/S0002-8223(96)00096-X
63. Mathus-Vliegen EMH. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie diet: A double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(SUPPL. 1). doi:10.1038/sj.ejcn.1602172
64. Grodstein F. Three-Year Follow-up of Participants in a Commercial Weight Loss Program. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1302.
doi:10.1001/archinte.1996.00440110068009
65. Jensen MK, Chiuve SE, Rimm EB, vd. Obesity, behavioral lifestyle factors, and risk of acute coronary events. *Circulation*. 2008;117(24):3062–3069.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759951
66. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(1):77–84. doi:10.1016/s0889-8545(05)70186-8
67. Hewing R, Liebermeister H, Daweke H, Gries FA, Grünekee D. Weight regain after low calorie diet: Long term pattern of blood sugar, serum lipids, ketone bodies and serum insulin levels. *Diabetologia*. 1973;9(3):197–202.
doi:10.1007/BF01219783
68. Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of Obesity on Estradiol Metabolism: Decreased Formation of Nonuterotropic Metabolites*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(5):973–978.
doi:10.1210/jcem-56-5-973
69. Ewens KG, Stewart DR, Ankener W, vd. Family-based analysis of candidate

- genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2306–2315. doi:10.1210/jc.2009-2703
70. Wood JR, Nelson VL, Ho C, vd. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem.* 2003;278(29):26380–26390. doi:10.1074/jbc.M300688200
 71. Simonson DC. Surrogate measures of insulin resistance: does one size fit all? *Diabetologia.* 2014;58(2):207–210. doi:10.1007/s00125-014-3454-y
 72. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. POSITION STATEMENT: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome—A Position Statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546–4556. doi:10.1210/jc.2007-1549
 73. Mirzaalian Y, Nourian M, Gholamalizadeh M, vd. The association of quantitative insulin sensitivity indices (HOMA-IR and QUICKI) with anthropometric and cardiometabolic indicators in adolescents. *Arch Med Sci - Atheroscler Dis.* 2019;4(1):32–37. doi:10.5114/amsad.2019.84411
 74. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, vd. The Metabolic Significance of Leptin in Humans: Gender-Based Differences in Relationship to Adiposity, Insulin Sensitivity, and Energy Expenditure 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1293–1300. doi:10.1210/jcem.82.4.3859
 75. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, vd. Sexual Dimorphism in Plasma Leptin Concentration ¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):579–584. doi:10.1210/jcem.82.2.3739
 76. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.* 1995;1(9):950–953. doi:10.1038/nm0995-950
 77. Considine R V., Sinha MK, Heiman ML, vd. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292–295. doi:10.1056/NEJM199602013340503

78. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med.* 1995;1(9):953–956. doi:10.1038/nm0995-953
79. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Zhang PL, Opentanova I OJ, Koaczynski JW, Bauer TL, Moore JH CJ. Mutation screening and identification of a sequence variation in the human Ob gene coding, 220:735. İçinde: *Biochem Biophys Res Commun.* ; 1996.
80. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine R V, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4162–4165. doi:10.1210/jcem.81.11.8923877
81. Wing R, Sinha M, Considine R, Lang W, Caro J. Relationship Between Weight Loss Maintenance and Changes in Serum Leptin Levels. *Horm Metab Res.* 1996;28(12):698–703. doi:10.1055/s-2007-979881
82. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. OBESE, A NEW MUTATION IN THE HOUSE MOUSE*. *Obes Res.* 1996;4(1):101–101. doi:10.1002/j.1550-8528.1996.tb00519.x
83. McMinn JE, Liu SM, Dragatsis I, vd. An allelic series for the leptin receptor gene generated by CRE and FLP recombinase. *Mamm Genome.* 2004;15(9):677–685. doi:10.1007/s00335-004-2340-1
84. Malmström R, Taskinen M-R, Karonen S-L, Yki-Järvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1996;39(8):993–996. doi:10.1007/BF00403921
85. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millot M, vd. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature.* 1995;377(6549):527–528. doi:10.1038/377527a0
86. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine R V., vd. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. *Diabetes.* 1996;45(5):699–701. doi:10.2337/diab.45.5.699
87. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function

- in normal female mice treated with leptin. *Science* (80-). 1997;275(5296):88–90. doi:10.1126/science.275.5296.88
88. Suter KJ, Pohl CR, Wilson ME. Circulating Concentrations of Nocturnal Leptin, Growth Hormone, and Insulin-Like Growth Factor-I Increase before the Onset of Puberty in Agonadal Male Monkeys: Potential Signals for the Initiation of Puberty¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):808–814. doi:10.1210/jcem.85.2.6371
 89. Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Mika C, vd. Elevated Physical Activity and Low Leptin Levels Co-occur in Patients with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5169–5174. doi:10.1210/jc.2003-030569
 90. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Serum Leptin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinemia¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1692–1696. doi:10.1210/jcem.82.6.4028
 91. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin Concentrations in the Polycystic Ovary Syndrome¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1687–1691. doi:10.1210/jcem.82.6.4017
 92. Sahin I, Serter R, Karakurt F, vd. Leptin Levels Increase during Flutamide Therapy in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2003;60(5):232–236. doi:10.1159/000074037
 93. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, vd. *Serum Leptin Concentrations in Women with Polycystic Ovary Syndrome*. C 82.; 1997. <https://academic.oup.com/jcem/article/82/6/1697/2656300>
 94. Willi SM, Kennedy A, Wallace P, Ganaway E, Rogers NL, Timothy Garvey W. Troglitazone antagonizes metabolic effects of glucocorticoids in humans: Effects on glucose tolerance, insulin sensitivity, suppression of free fatty acids, and leptin. *Diabetes*. 2002;51(10):2895–2902. doi:10.2337/diabetes.51.10.2895
 95. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, vd. Novel B219/OB receptor isoforms:

- Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med*. 1996;2(5):585–588. doi:10.1038/nm0596-585
96. Karamouti M, Kollia P, Kallitsaris A, Vamvakopoulos N, Kollios G, Messinis IE. Modulating effect of leptin on basal and follicle stimulating hormone stimulated steroidogenesis in cultured human lutein granulosa cells. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(5):415–419. doi:10.1007/BF03346478
 97. Spicer LJ. The Effect of Leptin on Ovarian Steroidogenesis. İçinde: *Leptin and Reproduction*. Springer US; 2003:97–109. doi:10.1007/978-1-4615-0157-2_6
 98. Cioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Ralph Snodgrass H. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(6):467–472. doi:10.1093/molehr/3.6.467
 99. Welt CK, Chan JL, Bullen J, vd. Recombinant Human Leptin in Women with Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med*. 2004;351(10):987–997. doi:10.1056/NEJMoa040388
 100. Schalla MA, Stengel A. The role of ghrelin in anorexia nervosa. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7). doi:10.3390/ijms19072117
 101. Estour B, Galusca B, Germain N. Constitutional thinness and anorexia nervosa: A possible misdiagnosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(OCT). doi:10.3389/fendo.2014.00175
 102. Smith SS. The influence of stress at puberty on mood and learning: Role of the $\alpha 4\beta\delta$ GABAA receptor. *Neuroscience*. 2013;249:192–213. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.09.065
 103. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J*. 1984;289(6454):1257–1261. doi:10.1136/bmj.289.6454.1257
 104. Ostlund RE, Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The Ratio of Waist-

- to-Hip Circumference, Plasma Insulin Level, and Glucose Intolerance as Independent Predictors of the HDL 2 Cholesterol Level in Older Adults. *N Engl J Med*. 1990;322(4):229–234. doi:10.1056/NEJM199001253220404
105. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-Term Morbidity and Mortality of Overweight Adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1350–1355. doi:10.1056/NEJM199211053271904
 106. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults. *Ann Hum Biol*. 1985;12(3):275–286. doi:10.1080/03014468500007781
 107. Nascimento JXPT, Chein MBDC, De Sousa RML, Ferreira ADS, Navarro PA, Brito LMO. Importance of lipid accumulation product index as a marker of CVD risk in PCOS women. *Lipids Health Dis*. 2015;14(1). doi:10.1186/s12944-015-0061-y
 108. Amato MC, Giordano C, Galia M, vd. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–922. doi:10.2337/dc09-1825
 109. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, vd. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2082–2090. doi:10.1056/NEJMoa022207
 110. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet to Treat Obesity and Hyperlipidemia: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(10). doi:10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006
 111. National Institutes of Health (NIH) and National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity The Evidence Report. *US Gov Print Off Washington, 1998*.
 112. Wadden TA, Stunkard AJ, Brownell KD. Very low calorie diets: Their efficacy, safety, and future. *Ann Intern Med*. 1983;99(5):675–684.

doi:10.7326/0003-4819-99-5-675

113. Heshka S, Anderson JW, Atkinson RL, vd. Weight Loss with Self-help Compared with a Structured Commercial Program: A Randomized Trial. *J Am Med Assoc.* 2003;289(14):1792–1798. doi:10.1001/jama.289.14.1792
114. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, vd. Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2111–2120. doi:10.1056/NEJMoa050156
115. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for weight loss and heart disease risk reduction: A randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2005;293(1):43–53. doi:10.1001/jama.293.1.43
116. Truby H, Baic S, DeLooy A, vd. Randomised controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: Initial findings from the BBC “diet trials”. *Br Med J.* 2006;332(7553):1309–1311. doi:10.1136/bmj.38833.411204.80
117. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, vd. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN Diets for Change in Weight and Related Risk Factors Among Overweight Premenopausal Women. *JAMA.* 2007;297(9):969. doi:10.1001/jama.297.9.969
118. Sjöström CD. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: The SOS intervention study. *Obes Res.* 1997;5(6):519–530. doi:10.1002/j.1550-8528.1997.tb00572.x
119. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, vd. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403. doi:10.1056/NEJMoa012512
120. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677–1686. doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4

121. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, vd. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(2):339–352. doi:10.1111/obr.12762
122. He Y, Lu Y, Zhu Q, vd. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):138.e1-138.e12. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.011
123. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3067–3073. doi:10.1093/humrep/des232
124. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case-control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria Female Fertility. *Reprod Health.* 2015;12(1):1–9. doi:10.1186/1742-4755-12-7
125. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Natadisastra M, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes.* 2018;11(1). doi:10.1186/s13104-018-3207-y
126. Heshmati J, Omani-Samani R, Vesali S, vd. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2018;50(3):193–200. doi:10.1055/s-0044-101835
127. Akbarzadeh M, Naderi T, Dabbaghmanesh M. The glucose metabolism disorder and dyslipidemia among girls with different phenotype polycystic ovary syndrome. *J Res Med Sci.* 2019;24(1). doi:10.4103/jrms.JRMS_804_16
128. Anik Ilhan G, Yildizhan B, Pekin T. The impact of lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) on clinical, hormonal and metabolic parameters in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):233–236.

doi:10.1080/09513590.2018.1519794

129. Carmina E, Nasrallah MP, Guastella E, Lobo RA. Characterization of metabolic changes in the phenotypes of women with polycystic ovary syndrome in a large Mediterranean population from Sicily. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(4):553–560. doi:10.1111/cen.14063



8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Belgesi



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.167
	PROJE ADI	Polikistik over sendrom hastalarında fenotiplere göre metabolik parametreler ve adipozite indekslerinin değerlendirilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Gökçe Anık İLHAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 01.02.2019 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	--

ÜYELER					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİREKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var . Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	☒ Evet ☐ Hayır	

Ek-2. Hasta Bilgilendirme Formu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran hastalarda “Polikistik over sendrom hastalarında fenotiplere göre metabolik parametreler ve adipozite indekslerinin değerlendirilmesi” isimli bir çalışma yürütmekteyiz. Polikistik over sendromu hastalarda adet düzensizliği, aşırı kıllanma, akne artışı, kısırlık problemi yapabilen insülin direnci ve metabolik hastalıklar ile yakından ilişkili önemli bir endokrin hastalıktır. Bu sebeple polikistik over sendromunun tanısını koyabilmek hastaları tedavi etmek ve hastalarda olabilecek ek endokrin patolojileri(örn: insülin direnci, diyabet, metabolik hastalık) öngörmek adına önem taşır.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde size sağlığını ve şikayetleriniz ile ilgili bir takım sorular sorulacaktır. Araştırılmak üzere rutin tetkik ve değerlendirmeniz yapılacaktır. Bu çalışma için tedavinizde herhangi bir değişiklik yapılmayacak ve ek bir işleme maruz kalmayacaksınız. Alternatif tedaviler uygulanmayacaktır. Farklı bir uygulama ile karşılaşmayacağınızdan araştırma nedeniyle hiçbir ek riske maruz kalmayacaksınız. Çalışma sırasında ve sonrasında isminiz gizli tutulacak, sadece bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Tetkikler için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ve çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Çalışmaya katılıp katılmamak tamamen isteğinize bağlıdır. Kararınız tedavi sürecini etkilemeyecektir.

Bu çalışma süresince sormak istediğiniz soruları, merak ettikleriniz Dr. Öğretim Üyesi Dr.Gökçe Anık İlhan’a ve Dr. Özlem Yavuzer’e iletebilirsiniz.
Tel: (216) 625 45 45 dahili:2740 /2741

Ek-3. Katılımcı Onam Formu

Proje Adı: Polikistik over sendrom hastalarında fenotiplere göre metabolik parametreler ve adipozite indekslerinin değerlendirilmesi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'nda yürütülen 'Polikistik over sendrom hastalarında fenotiplere göre metabolik parametreler ve adipozite indekslerinin değerlendirilmesi' isimli çalışma ile ilgili tarafımıza gerekli bilgiler verilmiştir. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki açıklamaları okudum.Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü olarak tüm açıklamalar yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı,istediğim zaman ve gerekçeli veya gerekçesiz araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya,hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcı

Araştırmacı

Ad Soyad:

Ad Soyad

İmza:

İmza

Ek-4. Polikistik Over Sendromu Hasta Değerlendirme Formu

Hastanın Adı Soyadı:

Protokol no/ TC:

Telefon:

Yaş:

Vücut –kitle indeksi:

Bel/kalça oranı:

Başvuru şikayeti:

Hiperandrojenizm (H) : Var Yok

Oligoanovulasyon: (O) : Var Yok

Polikistik Over Görünümü (P) Var Yok

Fenotip A (H+P+O) : Var Yok

Fenotip B (H+O): Var Yok

Fenotip C (H+P): Var Yok

Fenotip D (O+P): Var Yok

Sistolik ve diyastolik tansiyon:

Özgeçmiş: Obstetrik: G..P.. A..D/C

Medikal:

Cerrahi:

Açlık kan şekeri/insulin:

HOMA-IR skoru:

FH/LH/Estradiol

Lipid profili:

Androjenler (Total testosteron/Androstenedion/DHEA-S):

SHBG:

VAI indeksi:

LAP indeksi:

Hirsutizm skorlaması:

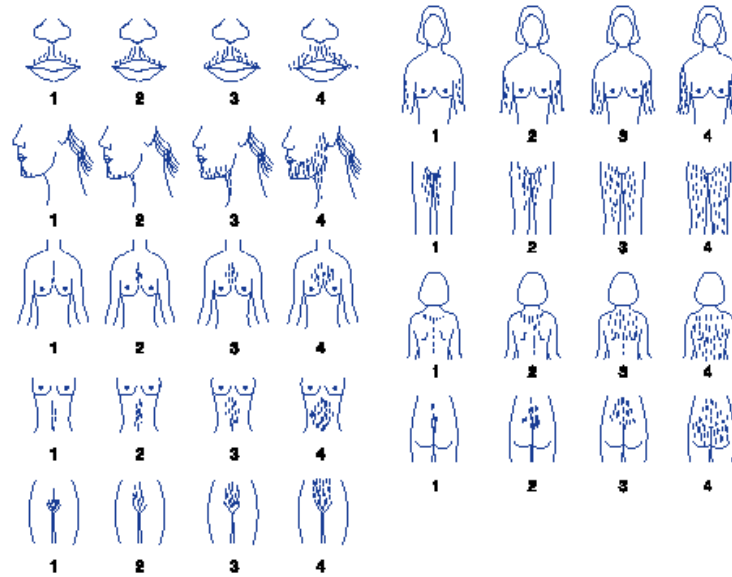


Figure 1. Modified Ferriman-Gallwey (F-G) hirsutism scoring system. Each of the nine body areas is rated from 0 (absence of terminal hairs) to 4 (extensive terminal hair growth), and the numbers in each area are added for a total score. A modified F-G score ≥ 6 generally defines hirsutism. ¹⁸ ©Ricardo Azziz, 1997.

