



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METFORMİN, MYOİ NOSİTOL  
VE METFORMİN MYOİ NOSİTOL KOMBİNE TEDAVİLERİNİN  
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceyda ETLEÇ**

**Antalya, 2017**



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METFORMİN, MYOİ NOSİTOL  
VE METFORMİN MYOİ NOSİTOL KOMBİNE TEDAVİLERİNİN  
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceyda ETLEÇ**

**Antalya, 2017**



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METFORMİN, MYOİ NOSİTOL  
VE METFORMİN MYOİ NOSİTOL KOMBİNE TEDAVİLERİNİN  
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ceyda ETLEÇ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet SAKINCI**

**“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”**

**Antalya, 2017**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca engin tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan değerli hocam bölüm başkanı sayın Prof. Dr. Selahattin KUMRU' ya, bu tezin fikrinin olgunlaşmasından en son haline gelmesine kadar olan tüm basamaklarında ilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Mehmet SAKINCI başta olmak üzere tüm hocalarıma; Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU, Prof. Dr. Münire ERMAN, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Doç. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Doç. Dr. Mete ÇAĞLAR, Doç. Dr. N. Utku DOĞAN, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN' a;

Anabilim Dalı sekreterimiz sevgili Gülizar Yorulmaz ELDURAN' a, ameliyathane hemşiremiz Sebahat BAYAR' a ve tüm ameliyathane ekibine;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, poliklinik sekreterleri ve tüm çalışanlarına;

Yetişmemde en büyük emeği olan babam Veysel ETLEÇ, annem Derya ETLEÇ ve canım kardeşim Ümit ETLEÇ'e, uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreci benimle paylaşan, yoğun çalışma şartlarına rağmen her türlü fedakarlığı gösterip hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim Doç. Dr. Burak KARADAĞ' a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| <b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>     | <b>v</b>  |
| <b>Şekiller Dizini</b>                    | <b>ix</b> |
| <b>Çizelgeler Dizini</b>                  | <b>x</b>  |
| <br>                                      |           |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                   | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                  | <b>3</b>  |
| 2.1. Polikistik over sendromu             | 3         |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe                   | 3         |
| 2.1.2. Fiziopatoloji                      | 4         |
| 2.1.2.1 Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon | 5         |
| 2.1.2.2 İntraovaryen Faktörler            | 6         |
| 2.1.2.3 PKOS'da Steroidogenez             | 7         |
| 2.1.2.4 İnsülin Direnci                   | 7         |
| 2.1.2.5 Genetik                           | 9         |
| 2.1.3. Klinik                             | 10        |
| 2.1.3.1 Menstrüel Düzensizlik             | 10        |
| 2.1.3.2 Hiperandrojenemi ve Hirsutizm     | 10        |
| 2.1.3.3 Obezite                           | 12        |
| 2.1.3.4 İnfertilite                       | 12        |
| 2.1.3.5 Tanı ve Laboratuvar Bulguları     | 12        |
| 2.1.3.6 Görüntüleme                       | 15        |

|                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.4. PKOS Uzun Dönem Riskler                                                                                 | 16        |
| 2.1.4.1. Endometrial Kanser                                                                                    | 16        |
| 2.1.4.2. İnsülin Direnci ve Tip 2 DM                                                                           | 16        |
| 2.1.4.3. Kardiovasküler Hastalık                                                                               | 17        |
| 2.1.5. PKOS Tedavisi                                                                                           | 18        |
| 2.1.5.1. Kilo Kaybı                                                                                            | 19        |
| 2.1.5.2 Oral Kontraseptifler                                                                                   | 19        |
| 2.1.5.3. Anti-androjenler                                                                                      | 19        |
| 2.1.5.4. İnsülin Duyarlastırıcılar                                                                             | 20        |
| 2.1.5.5. Diğer Tedaviler                                                                                       | 23        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                                                      | <b>24</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                                             | <b>27</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                                                                                             | <b>37</b> |
| <b>6. SONUÇ</b>                                                                                                | <b>40</b> |
| <b>7. ÖZET</b>                                                                                                 | <b>41</b> |
| <b>8. ABSTRACT</b>                                                                                             | <b>43</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                                                                            | <b>45</b> |
| <b>10. EKLER</b>                                                                                               | <b>63</b> |
| • Ek 1: 01/11/2017 Tarih ve 618 Sayılı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı | 63        |

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

|                 |                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| <b>ACTH:</b>    | Adrenokortikotropik Hormon                               |
| <b>ADA:</b>     | Amerikan Diyabet Birliği                                 |
| <b>AES:</b>     | Androgen Excess Society                                  |
| <b>AMH:</b>     | Anti-Müllerian Hormon                                    |
| <b>ASRM :</b>   | American Society for Reproductive Medicine               |
| <b>CRP:</b>     | C Reaktif Protein                                        |
| <b>DHEA :</b>   | Dehidroepiandrosteron                                    |
| <b>DHEA-S:</b>  | Dehidroepiandrosteron Sülfat                             |
| <b>DM:</b>      | Diabetes Mellitus                                        |
| <b>E1:</b>      | Östron                                                   |
| <b>E2:</b>      | Östradiol                                                |
| <b>ESHRE:</b>   | European Society for Human Reproduction and Embriyology  |
| <b>FDA:</b>     | Food and Drug Agency                                     |
| <b>FSH:</b>     | Folikül Stimüle Edici Hormon                             |
| <b>GLUT:</b>    | Glukoz Transporter                                       |
| <b>GnRH:</b>    | Gonadotropin Salgılatıcı Hormon                          |
| <b>HAIR-AN:</b> | Hiper Androjenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans |
| <b>HOMA-IR:</b> | Homeostatic Model of Assesment of İnsülin Resistance     |
| <b>IGFBP:</b>   | İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein          |
| <b>KAH:</b>     | Konjenital Adrenal Hiperplazi                            |
| <b>LH:</b>      | Lüteinizan Hormon                                        |
| <b>NIH:</b>     | National Institute of Health                             |
| <b>OK:</b>      | Oral Kontraseptif                                        |

|               |                                  |
|---------------|----------------------------------|
| <b>PAI:</b>   | Plazminojen Aktivatör İnhibitörü |
| <b>PI-3K:</b> | Fosfatidil inozitol 3 kinaz      |
| <b>PKOS:</b>  | Polikistik Over Sendromu         |
| <b>SHBG:</b>  | Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin  |
| <b>VKİ:</b>   | Vücut Kitle İndeksi              |
| <b>17OHP:</b> | 17 Hidroksiprogesteron           |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                  |                                                                                                               |           |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 2.1</b> | Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması                                                                          | <b>11</b> |
| <b>Şekil 4.1</b> | Grupların tedaviden önce ve sonraki menstrüel siklus özellikleri ve değişimleri                               | <b>29</b> |
| <b>Şekil 4.2</b> | Grupların tedavi öncesi ve sonrası VKİ'lerine göre dağılımları                                                | <b>31</b> |
| <b>Şekil 4.3</b> | Gruplarda tedaviden önce ve sonra hirsutizm görülme sıklığı                                                   | <b>33</b> |
| <b>Şekil 4.4</b> | Tedavi sonrası grupların OGTT değerlerine göre bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu oranları | <b>34</b> |

## **ÇİZELGELER DİZİNİ**

|                    |                                                                                                 |           |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Çizelge 2.1</b> | 1990 NIH ve 2003 Rotterdam/ESHRE tanı kriterleri                                                | <b>4</b>  |
| <b>Çizelge 2.2</b> | Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular.                                               | <b>10</b> |
| <b>Çizelge 2.3</b> | Ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmin ayırıcı tanısı için kullanılabilecek parametreler | <b>14</b> |
| <b>Çizelge 2.4</b> | 75 gr OGTT değerleri                                                                            | <b>15</b> |
| <b>Çizelge 2.5</b> | PKOS'un kısa ve uzun dönem sonuçları                                                            | <b>16</b> |
| <b>Çizelge 2.6</b> | PKOS'ta en sık kullanılan tedavi şekilleri                                                      | <b>18</b> |
| <b>Çizelge 4.1</b> | Grupların tedavi öncesi demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri                         | <b>28</b> |
| <b>Çizelge 4.2</b> | Grupların 3 aylık tedavi sonrası klinik ve laboratuvar parametreleri                            | <b>35</b> |
| <b>Çizelge 4.3</b> | Grupların tedavi öncesi ve sonrası kendi içerisinde değişimleri                                 | <b>36</b> |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-14'ünü etkileyen, etiyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş bir endokrin hastalıktır (1,2). PKOS oligomenore, hiperandrojenizm semptom ve bulguları ve ultrasonografide polikistik yapıda overlerle karakterize bir patolojidir (3). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik faktörler, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ve endokrinolojik patolojiler ile beraber multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir (4).

PKOS patofizyolojisinde, insülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin önemli bir rolü bulunmaktadır (5). İnsülinin direk olarak overde ve indirek olarak pitüiterbezdeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (5). PKOS'un ovaryen fonksiyonel bozukluk olduğu kabul edilmiş ve bu hastalık tablosunu oluşturan nedenler konusunda birçok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Bu teoriler over ve adrenal bezden üretilen androjen miktarındaki artış, insülin rezistansı ve hipotalamus-hipofiz-over aksının işleyişinde bozulma olması şeklinde sıralanabilir (6-9). Patogeneizde önemli yeri olduğu düşünülen insülin direnci, over dışı dokulardaki etkileri ile bu hastalarda uzun dönemde de bazı risklerde artışa neden olmaktadır. Uzun dönemde görülebilecek olan bu risklerden bazıları; bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, Tip 2 diyabetes mellitus, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, infertilite, obstrüktif uyku apnesi, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olarak sıralanabilir (10). 2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Cemiyeti (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) ve Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti (American Society for Reproductive Medicine – ASRM), PKOS tanısı için diğer nedenlerin ekartasyonundan sonra; üç majör kriterden en az ikisinin varlığı ile tanı konması gerektiği önerilmiştir: Oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, polikistik over görünümü (Ultrasonografi ile) (3).

Gebelik isteği olmayan PKOS'lu hastalarda tedavide amaç androjen fazlalığı semptomlarının düzeltilmesi ve menstrüel siklusların düzenlenmesidir. Oral kontraseptifler (OK), hirsutizm ve akne üzerine olan iyileştirici etkileri ve

östrojenik uyarının endometriyum üzerindeki istenmeyen etkilerine karşı koruyucu olmaları nedeniyle, PKOS tedavisinde en çok tercih edilen ilaç grubudur.

Bununla birlikte oral kontraseptiflerin insülin direnci, glukoz toleransı, vasküler reaktivite ve koagulabilite üzerine olan potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır.

İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar PKOS'da özellikle insülin rezistan ve hiperinsülinemik olgularda sıklıkla kullanılmaktadır. Metformin bu konu ile ilgili üzerinde en çok çalışılan ve reçete edilen biguanid türevi antidiyabetiktir. Metformin gastrointestinal sistemden glukoz absorpsiyonunu azaltmakta, glukoneogenezi suprese etmekte ve periferik insülin duyarlılığını artırmaktadır (11).

Myoinozitol, B vitamini grubuna ait karbon 6 şeker alkolünün dokuz stereoisomerinden bir tanesidir (12). Myoinozitol hücre morfogenezinde ve sitogenezde, lipid sentezinde, hücre membranı yapısında ve hücre büyümesinde hücre içi ikincil haberci olarak önemli bir rol oynamaktadır (13). Güncel çalışmalarda myoinozitolün glukoz metabolizmasını kontrol eden enzimleri aktive ettiği gösterilmiştir (14,15). Bununla birlikte myoinozitol eksikliğinin PKOS lu hastalarda insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

İnsülin direnci bulunan PKOS lu hastalarda myoinozitol tedavisinin ovulasyonu artırdığı, testosteron ve insülin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (15,16).

Bu retrospektif çalışmadaki primer amacımız myoinositol, metformin ve myoinozitol+metformin tedavilerinin insülin direnci bulunan PKOS'lu hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ), serum açlık glukozu, insülin düzeyleri, serum androjen düzeyleri ve oligo/anovülasyon üzerine olan etkilerini karşılaştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Polikistik over sendromu**

#### **2.1.1 Tanım ve Tarihçe**

Polikistik over sendromu (PKOS), kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile seyreden, üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %6-14'ünü etkileyen bir bozukluktur (1). Genellikle genç üreme döneminde tanı alan PKOS; hirsutizm, oligomenore, polikistik görünümlü over (ler), infertilite, obezite ve insülin direnci ile karakterize heterojen bir kliniğe sahiptir (9).

Overlerdeki kistik sklerotik morfolojinin 19. yüzyılda Chereau ve Rokitanski (17) tarafından tanımlarını takiben, ilk defa 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından amenore, obezite, hirsutizm ve polikistik overleri olan 7 olgu tanımlamışlardır (18). Bu iki gözlemci over yüzeyindeki kalınlaşmanın ovulasyonu engellediğini düşünmüşler ve ovaryen biyopsi yaptıkları hastalarda menstrasyonun yeniden başladığını gözlemlmeleri üzerine ovaryen wedge rezeksiyon operasyonunu tanımlamışlardır. Hastalığın obezite ve hipertansiyon ile metabolik ilişkileri 1950'li yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. 1945'de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve hastaların tamamının obez olduğunu belirtmiştir. 1958 yılında ise Mc Arthur ve arkadaşları PKOS'lu kadınların lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (19). Sendrom 1935'den 1980'li yıllara kadar, 'overlerin kistik distrofisi, kistik sklerotik overler, hipertekozis ovarii' gibi birçok farklı isim almıştır. 1981 yılında Swanson ve arkadaşları tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiştir (20). İlerleyen yıllarda ise laboratuvar bulguları olarak artmış LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanmış, östron (E1) / östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığına dikkat çekilmiş ve artmış androjen düzeylerine ek olarak insülin direnci ve hiperinsülineminin de varlığı fark edilmiştir (21).

Semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle tanımlamada hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılmaktadır. Semptomların geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır.

PKOS tanısı, klinik belirti ve bulgularla, biyokimyasal belirteçler üzerine kurulmuştur ve zaman içerisinde tanı kriterleri de değişmiştir. 2003 yılında European Society of Human Reproduction and Emryology (ESHRE), 1990 yılında National Institute of Health (NIH) tarafından oluşturulmuş olan tanı kriterleri revize etmiştir. Tanı kriterleri Çizelge 2.1’ de verilmiştir.

**Çizelge 2.1: 1990 NIH ve 2003 Rotterdam/ESHRE tanı kriterleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A- 1990 NIH tanı kriterleri (22)</b>                                                                                                                                                                                                                      |
| 1. Kronik anovülasyon ve                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi                                                                                                                                                       |
| <b>B- 2003 Rotterdam/ESHRE yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri (3): Üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.</b>                                                                                                                                 |
| 1) Oligomenore ve/veya anovulasyon: Oligomenore yılda 8 siklustan az veya siklusuzunluğunun 35 günden fazla olması                                                                                                                                           |
| 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları: Klinik olarak; hirsutizm, akne, androjenik alopesi, akantozis nigrikans gözlenmesi veya laboratuvar testleri ile hiperandrojenizmin gösterilmesi                                                  |
| 3)Polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesi: Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm arasında olan 12 veya daha fazla follikül ve/veya artmış over volümü (>10 ml) bulunması ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi |

Sonografik özelliklerin tanı ölçütü olarak kabul edilmesi ise 2003 yılında Rotterdam’da düzenlenen ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) /ASRM (American Society for Reproductive Medicine) toplantısı sonrasında olmuştur (3,17). 2006 yılında düzenlenen AES (Androgen Excess Society) toplantısında klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin mutlak tanı ölçütü olduğu belirtilmiştir (9,23).

### **2.1.2. Fizyopatoloji**

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multifaktöryel kompleks bir sendromdur. PKOS’da aile öyküsü oldukça kuvvetli bir risk faktörü olduğundan hem

multifaktöryel hem de poligenik temelden kuşulanılmaktadır. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, insülin salgılanması ve reseptör etki bozuklukları, steroidogenez defektleri ve beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. Sonuçta hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direnci etyopatogeneze sorumlu tutulan başlıca mekanizmalardır (5). PKOS fizyo-patolojisinden sorumlu olduğu düşünülen hipotezlerin başlıcaları şu şekilde sıralanabilir:

- 1-İnsülin sekresyonu ve fonksiyonunda defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci,
- 2-Primer nöroendokrin defekt sonucunda LH salınımının sıklık ve amplitüdünde aşırı artış,
- 3-Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryen androjen üretiminin artması,
- 4-Kortizol metabolizmasındaki değişiklikler sonucu, androjen üretiminin artması,
- 5-Genetik geçiş (24).

#### **2.1.2.1 Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon**

PKOS'da pituitier gonadotropinlerin konsantrasyonları, puls sıklığı veya amplitüdü normal siklusa olduğundan farklıdır. Normal bir menstrual siklus için hipotalamik arkuat nükleustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımına bağlı olarak ön hipofizden pulsatil gonadotropin (FSH ve LH) salınımı gereklidir. PKOS'lu hastalarda hipotalamustan salgılanan GnRH pulsasyonunda artış gözlenmektedir. GnRH pulsatilitesindeki değişiklikler, FSH'ya göre LH'nın baskın üretimine neden olur (25). LH salgılanmasındaki artış sonucunda teka hücrelerinde androjen sentezi artmaktadır. LH, ovaryen androjen üretimini uyarırken, göreceli FSH azlığı nedeniyle aromataz enziminin uyarılması engellenir. Böylece androjenlerin etkin östrojen olan östradiol (E2) dönüşümü azalır.

Yüksek serum androjenleri başta androstenedion olmak üzere, periferde östrojenlere (özellikle östron'a (E1)) dönüşür. Bu dönüşüm yağ dokusunun stromal hücrelerinde olduğu için östrojen üretimi obez PKOS olgularında daha fazla olmaktadır. Artan östrojen hipotalamus ve hipofiz bezinin kronik negatif geri bildirimi ile sonuçlanacak ve gonadotropin salınımının pulsatilitesinde değişikliğe yol açmaktadır (25,26).

Dolaşımdaki testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-hidroksiprogesteron ve östrojen seviyeleri artmıştır (27). Ayrıca hiperandrojenizm nedeniyle seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezinde de azalma meydana gelmekte ve serbest testosteron düzeylerinde de artış olmaktadır. Böylece hiperandrojenizm bulguları daha da şiddetlenmektedir (28).

#### **2.1.2.2 İntraovaryen faktörler**

Ovaryen hiperandrojenizm daha çok teka hücrelerindeki doğuştan olan steroidojenik defektten kaynaklanır (29). Bu anomaliyi artan LH ve insulin düzeyleriyle, rölatif olarak azalan FSH düzeyleri ve intraovaryen faktörler daha da belirgin hale getirir.

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisiyle östrojene dönüşürler. Androjenlerin yüksek konsantrasyonlarda olduğu durumlarda androjenler 5 $\alpha$  redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve androstenedionun periferik dönüşümünden ortaya çıkan E1'in negatif feed back etkisiyle FSH'nın düzeyi düşer (30,31).

Granüloza hücresi kökenli anti-müllerian hormon (AMH) ve inhibin, teka hücrelerinden androjen sentezini arttıran faktörler arasındadır. AMH, preantral ve küçük antral folliküllerden sentezlenen transforming growth faktör  $\beta$  süper ailesine ait bir glikoproteindir (32). AMH, parakrin etkiyle androjen sentezini arttırır ve FSH ve aromataz aktivitesini de baskılayarak androjen üretimine katkıda bulunur (33,34). AMH düzeyleriyle testosteron düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (35). İnhibin de benzer şekilde teka hücreleri üzerindeki reseptörleri aracılığıyla parakrin etki göstererek androjen sentezini stimüle eder (36). İntraovaryen androjen yüksekliği, folliküler atreziye neden olarak anovulasyona zemin hazırlar (37). Artan folliküler atrezi, ovaryen stromal dokuyu arttırır. Stromal dokunun artışı; LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini arttırır. Androjen seviyesindeki bu artış normal folliküler gelişmeyi engellerken, prematür follikül atrezisini de indükler (30,31).

Sonuçta PKOS'lularda FSH'nın tam baskılanamaması nedeniyle yeni follikül gelişimi devamlı uyarılır ancak folliküller tam olarak olgunlaşamazlar ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Folliküller 2-8 mm çapında küçük folliküller

şeklinde kalıp devamlılık gösterirler. Bir kısım folliküller atreziye giderken, başka bir follikül grubu aynı gelişim şekline girer (30,31).

### **2.1.2.3 PKOS’da steroidogenez**

Yapılan pek çok çalışma PKOS’da gözlenen hiperandrojenizmin; over teka hücre steroidogenezindeki intrinsik anormallik nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir. PKOS’da teka hücrelerinde androjen sentezinde aktif rol oynayan 17 $\alpha$  hidroksilaz /17,20-liyaz (CYP17A1), 3- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2) ve kolesterol desmolaz (CYP11A1) enzimlerinde artmış aktivite bulunmaktadır (38). Sitokrom p450c17, 17 $\alpha$  hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri olan, over ve adrenal bezde önemli rol oynayan bir enzimdir (24,39). Bu enzimdeki aktivite artışı sonucunda da steroidogenez aktivitesi artar (24,40). PKOS’lu kadınların %20-50’sinde adrenal bezden de artmış androjen üretimi olduğu gözlenmiştir (24,41). PKOS’lu kadınların teka hücreleri incelendiğinde; hem bazal hem de LH ile uyarılmış androstenedion üretiminin normal kadınlara göre önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (42).

### **2.1.2.4 İnsülin Direnci**

İnsülin direnci; glukozun hedef hücreleri olan kas ve yağ dokuları tarafından alımında azalma olarak tanımlanır. İnsulin direnci durumunda; dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen yeterli biyolojik cevap oluşmamaktadır. PKOS etyopatogenezinde en çok suçlanan neden periferik insülin direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan hiperinsülinemidir. PKOS’lu olgularda insülin direnci varlığı ve bunun hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir (43). İnsülin direncine neden olan birkaç mekanizma vardır:

1-Periferik hedef dokunun direnci

2-Karaciğerde klirensin azalması

3-Pankreasta duyalılığın artmasıdır.

İnsülin reseptörü, iki alfa ve iki beta dimer yapılarının birbirine disülfid bağları ile bağlandığı heterotetramer bir yapıdır (44). Alfa subuniti ekstraselüler olup, ligand bağlayıcı kısmı bulunmaktadır. Beta subuniti ise hücre içine doğru uzanmakta ve sitoplazmik kısmı tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Reseptöre ligand bağlanması ile tirozin yapılarında otofosforilasyon meydana gelmekte ve intraselüler sinyal iletimi gerçekleşmektedir (45).

Protein kinaz C yolu ile insülin reseptörünün serin fosforilasyonu; insülin direncinin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda; insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır. İnsülin klasik etkilerini reseptörü ve reseptör sonrası 2 farklı intraselüler yol ile göstermektedir. Fosfatidil inozitol 3 kinaz (PI-3K) insülinin proliferatif etkilerini yürütmektedir. Normalde insülin reseptörüne bağlandığında konformasyonel değişikliğe yol açarak tirozin fosforilasyonuna yol açmakta ve PI-3K ve Akt metabolik yolağını aktive ederek glukoz metabolizması ve düzenlenmesinde anahtar rol oynayan sinyal iletimini başlatmaktadır (46,47). Akt aktivasyonu glukoz transporter 4 (GLUT4)' ü uyararak intraselüler bölgeden membrana doğru hareket etmesini sağlar ve glukoz alımını artırır. Diğer taraftan ise glukoneogenezi, glikojenolizi inhibe edip, lipid sentezinin stimülasyonu ve lipid katabolizmasının inhibisyonunu sağlar (48-50). Yine PKOS'lu hastaların cilt fibroblast, kas ve yağ dokularında postreseptör sinyal yolağında defekt olduğu gösterilmiştir (51-53).

Serin fosforilasyonu ile insülinin PI-3K yolağı aracılığı ile gerçekleşen metabolik etkileri inhibe olmaktadır. Serin fosforilasyonu serbest yağ asitlerinin intraselüler metabolitleri aracılığı ile uyarılabilmektedir. Artan serbest yağ asitleri P450c17 enziminde de serin fosforilasyona yol açarak artan 17,20 liyaz aktivitesi ve androjen üretimine yol açmaktadır.

İnsülin teka hücrelerindeki insülin reseptörlerini uyararak ovaryen androjen yapımını arttırmaktadır (54,55). Yüksek konsantrasyonda insülin IGF-1 reseptörlerine de bağlanabilmektedir (56). D-chiro-inozitolün in vitro ortamda teka hücrelerinde testosteron üretimini artırdığı ve anti-inozitolglikan antikörlerinin insülin stimülasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir (54). Bu araştırma ile inozitolfosfoglikan mediatörlerinin insülin stimülasyonuna bağlı tekal androjen üretiminde ikincil mesajcı olabileceği öne sürülmüştür (54).

Hiperinsülinemi karaciğer tarafından sentezlenen iki önemli bağlanma proteininin sentezinin azalmasına yol açar. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP-1) ve SHBG'dir (57). IGFBP-1; IGF-1 ve IGF-2'yi, SHBG seks steroidlerini, özellikle androjenleri bağlar. Bu bağlayıcı proteinlerdeki azalma

biyolojik olarak aktif olan serbest androjenlerin konsantrasyonunun artmasına yol açar.

Hem IGF-1 hem de IGF-2; IGF reseptör yolu ile LH' nın stimüle ettiği androjen artışına neden olmaktadır. İnsülin teka hücrelerinden androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir (58). İnsülin reseptörüne bağlı sinyal iletiminde bağlanma sonrası oluşan bir sorun nedeniyle insülinin etkisi azalmaktadır. Sonuçta PKOS'lu kadınlarda bazal insülin sekresyonu artar, hepatik insülin klerensi azalır ve bu durum hiperinsülinemi ile sonuçlanır (59).

#### **2.1.2.5 Genetik**

PKOS ve ilişkili fenotiplerin aynı aile bireylerinde artmış sıklıkta görülüyor olması sendromda genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (60). Pek çok araştırmada, PKOS'un ailesel bir hastalık olduğu ve hastalığın değişik yollarla kalıtıldığını göstermiştir, fakat hastalığın genetik temeli hala net değildir (61). PKOS'un genetik olduğu rapor edilmesine rağmen henüz mendelyen kalıtımla geçiş gösterilmemiştir (62). Hastalığın kalıtım şeklinin saptanamaması ise kliniğinin heterojen olmasına bağlanmaktadır. İnsülin sekresyon ve faaliyetlerini etkileyen genler, üreme ile ilgili genler, steroid metabolizmasından sorumlu genler, obezite ile ilgili genler gibi birçok aday gen veya genler PKOS'un etiyolojisinde çalışılmıştır (63).

PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır.

Veriler over androjen üretiminde primer genetik anormalliğe işaret etmektedir (62). Hastalığın bu defektin çevresel ve hiperinsülinemiye neden olan diğer faktörlerle etkileşmesi sonrasında ortaya çıktığı düşünülmektedir (62). Tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski artmıştır.

Sonuç olarak etyopatogenez net olarak ortaya konulamamış olup, insülin direnci, artmış androjenler, anormal gonadotropin salınımı üzerinde durulmaktadır. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik bozuklukların incelendiği araştırmalarda, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (64,65).

### 2.1.3 Klinik

PKOS'lu hastalar genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizme ait bulgular (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (66). PKOS'da en sık görülen belirti ve bulgular Çizelge 2.2' de sunulmuştur.

**Çizelge 2.2: Polikistik Over Sendromu'nda belirti ve bulgular.**

| <b>PKOS BELİRTİ VE BULGULARI SIKLIĞI</b> |
|------------------------------------------|
| <b>Hirsutizm %60-90</b>                  |
| <b>Oligomenore %50-90</b>                |
| <b>İnfertilite %55-75</b>                |
| <b>Obezite %40-60</b>                    |
| <b>Amenore %25-50</b>                    |
| <b>Akne %25</b>                          |
| <b>Disfonksiyonel uterin kanama %30</b>  |
| <b>Normal menstrüel pattern %22</b>      |

#### 2.1.3.1 Menstrüel düzensizlik

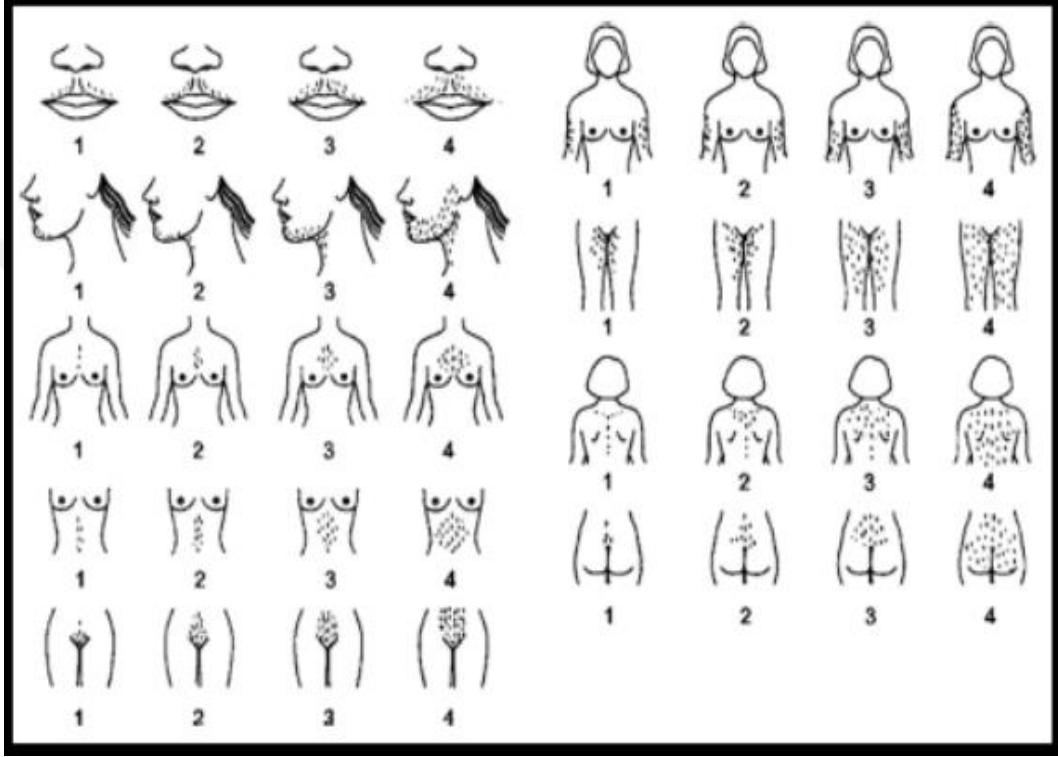
PKOS'lu kadınların yaklaşık %60-85'inde belirgin menstural bozukluk görülür. PKOS'lu kadınların en çok doktora başvurma nedenidir. Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, irregüler menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir. PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde oligomenore ve %25'inde amenore görülmektedir (67). PKOS da menstrüel düzensizlikler yaygındır ve genellikle pubertede başlamaktadır ancak yüksek androjen seviyesine rağmen hastaların yaklaşık %20'sinde düzenli menstrüel sikluslar görülebilmektedir (67).

#### 2.1.3.2 Hiperandrojenemi ve Hirsutizm

PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm klinik olarak hirsutizm, akne ve alopesi şeklinde görülmektedir. Hiperandrojenizm kriteri olarak klinik hirsutizm varlığı veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksek olması (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (68). Hirsutizm, terminal kıllarda artışı yüz, göğüs, alt karın gibi erkek tipi kıllanmanın olduğu bölgelerde olmasıdır. Klinikte hirsutizmin şiddetini değerlendirmek için sıklıkla Modifiye

Ferriman Gallwey skorlaması kullanılır. Bu skorlama ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 vücut bölgesindeki kıl yoğunluğu 0-4 arasında puan verilerek skorlandırılır ve toplam skor  $\geq 8$  puan olduğunda hirsutizm olarak değerlendirilir (69) (Şekil 2.1).

**Şekil 2.1: Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması**



Tanı için bulunması zorunlu olmasa da akne, yağlı cilt ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak bulunabilir. Akne PKOS'lu hastaların %12-14'ünde görülmektedir (70). Alopesi ise nadir olarak karşımıza çıkan bir hiperandrojenemi bulgusudur. Alopeside saç dökülmesi saç bölgesiyle sınırlıdır ve frontal saç çizgisini içermemektedir. PKOS'lu kadınların %5'inden daha azında gözükmemektedir (71,72).

Virilizasyon da oldukça seyrek olup eğer kliteromegali, ses kalınlaşması ve kas kitlesi artışı varsa konjenital adrenal hiperplazi (KAH), hiperprolaktinemi veya androjen sekrete eden tümör gibi altta başka hastalıklar aranmalıdır (73).

Akantozis nigrikans; meme altı, vulva, aksilla gibi deri katlantı yerlerinde görülen artmış pigmentasyon ve papillomatozis ile karakterize görüntüdür. (72). Akantozis

nigrikans hiperandrojenizm ile birlikte olduğuunda (HiperAndrojenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans) HAIR-AN sendromu olarak adlandırılır. İnsülin direnci ve artmış insülin düzeylerine işaret eder. PKOS'lu hastalarda akantozis nigrikansın %1-3 oranında bulunabildiğı belirtilmektedir. Adelosan PKOS hastalarında akantozis nigrikansa daha sık rastlanılabilir (74). HAIR-AN sendromu (HiperAndrojenizm-İnsülin Rezistansı-Akantozis Nigrikans) hirsutizm olan kadınların %2-5'inde görülür (75).

#### **2.1.3.3 Obezite**

PKOS'lu hastalarda obezite prevalansı oldukça değışim göstermekle birlikte ortalama %40-60 civarındadır (76). Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı olur. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı android obezite şeklindedir (77,78). Android tipte obezite ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diyabet ve androjen yapım hızı da artmakta (31,79) ve ayrıca android tip obezite hastalara ek metabolik riskler de getirmektedir (80).

#### **2.1.3.4 İnfertilite**

Polikistik over sendromu anovulasyona bağılı infertilitenin en sık nedendir (81). İnfertilite birçok vakada doktora başvuruda temel neden olmaktadır. İnfertilitede anovulasyon ana neden olmakla birlikte, diğ er potansiyel nedenler de fertilite problemine yol açmaktadır. FSH yetersizliğı, LH hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin direnci sonucu oosit gelişiminde ve implantasyonda problemler olmaktadır (82).

#### **2.1.3.5 Tanı ve Laboratuvar Bulgular**

PKOS tanısı hiperandrojenemi ve oligo/anovulasyona yol açabilecek diğ er tanılar dışlanarak konur. PKOS ile benzer kliğıne neden olabilecek hastalıkların ayırıcı tanısını yapabilmek amacıyla hastaların tercihen erken foliküler dönemde hormon profili, açlık kan şek erleri ve biyokimyasal parametreleri değı erlendirilmelidir.

Basit hirsutizmin değı erlendirilmesi için serum testosteron düzeylerinin bilinmesi yeterlidir. Elde edilen bilgiler daha ayrıntılı bir araştırmanın gerek ip gerekmeyeceğini genellikle gösterir. Komplike hirsutizm veya virilizm tablosu varsa hiperandrojenizmin kaynağını daha kesin belirlemek amacıyla ilave testler gerekir.

Hormonal değerlendirme için tiroid stimüle edici hormon (TSH), folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), E2, prolaktin ölçümlerinin yanısıra hiperandrojenizm değerlendirilmesi için testosteron, 17 hidroksiprogesteron (17OHP), DHEA – S, SHBG lmleri yapılabilir.

Hiperandrojenizme, menstrüel düzensizliğe ve hirsutizme neden olabilecek diğer hipofizer ve adrenal hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bazı ilaçlarda hiperandrojenizme veya hiperandrojenik değişikliklere neden olabilir. PKOS' lu hastalarda oluşan artmış testosteron düzeylerinin over kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Serum total testosteron düzeyleri genellikle normalin st sınırının iki katından fazla değildir (20 – 80 ng/dl) (21). Androjen salgılayan tümörler, özellikle hızlı gelişen hirsutizm ve virilizasyon bulgularının olduğu durumlarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir, testosteron düzeyinin >200 ng/dl olması öncelikle ovaryen veya adrenal bir tümörü düşündürmelidir. Fakat androjen üreten over tümörlerinin yaklaşık %20'sinde, adrenal tümörlerinin ise %10'unda testosteron düzeylerinin bu seviyenin altında olduğu da unutulmamalıdır (83). Ovaryen ve adrenal kökenli bir tümör düşünüldüğünde tanı için görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) yapılmalıdır.

DHEA-S düzeyinin >700g/dl olması Cushing sendromu veya adrenal, over kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (3,66). Cushing sendromundan şüphelenilen vakalarda deksametazon supresyon testi ya da 24 saatlik idrarda kortizol bakılarak tanı ekarte edilmelidir.

Artmış 17-OHP düzeyleri geç başlangıçlı adrenal hiperplazili hastalarda görülebilir. 17-OHP düzeyi menstrüel siklusta belirgin şekilde değişkenlik gösterdiğinden tanı için test foliküler fazda sabah saatlerinde yapılmalıdır. Normal sabah değerleri 200 ng/dl' nin altında olmalıdır; bu değerin üstündeki değerlerde geç başlangıçlı adrenal hiperplaziden ayırt etmek için Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) supresyon testi yapılmalıdır (21).

Hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi SHBG düzeylerinde azalma ile ilişkilidir ve serbest testosteron düzeylerini arttırarak sıklıkla hirsutizm ile sonuçlanabilir (21). PKOS'lu vakaların %10 - %30'unda prolaktin yükselmiş olabilir (30 ng/ml'den fazla ).

Serum LH ve FSH ölçümü pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, bu hormonların serum seviyelerinin ölçümü gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkısı olmaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez, hastaların yaklaşık üçte birinde normal aralıklarda LH seviyeleri görülecektir (83,84). Benzer olarak LH/FSH oranı tanıda tahminen daha az katkı sağlar. PKOS 'lu olguların %40'ında bu oran normaldir (85,86).

Çizelge 2.3' de ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmin ayırıcı tanısı için kullanılabilecek parametreler görülmektedir.

**Çizelge 2.3: Ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmin ayırıcı tanısı için kullanılabilecek parametreler**

|                            |                                              |
|----------------------------|----------------------------------------------|
| PROLAKTİN                  | İlaç kullanımı, pitüiter                     |
| TSH                        | Tiroid Hastalıkları                          |
| ÖSTRADİOL+FSH              | Prematür ovarian yetmezlik                   |
| 17-OH PROGESTERON          | Geç başlangıçlı konjenital adrenal yetmezlik |
| DHEAS                      | Adrenokortikal tümör                         |
| ANDROSTENEDİON             | Androjen salgılayan over tümörü              |
| 24 SAATLİK ÜRİNER KORTİZOL | Cushing Sendromu                             |

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuvar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur. Anormal glukoz toleransının belirlenmesi bu hastalarda tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve bunlarla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların öngörülebilmesi açısından önem taşır.

Ancak her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz (66,87). Ayrıca İnsülin direnci için ortak kabul edilmiş bir ölçütün bulunmamasından dolayı rutin tarama da önerilmemektedir.

Açlık serum insülin değerinin 20-30  $\mu$ U/ml üzerinde olması insülin direncine işaret eder. Açlık glukoz seviyesinin insülin seviyesine oranı 4.5' in altında olduğu durumlarda insülin direncinden bahsedilir. OGTT; karbonhidrat metabolizmasını değerlendiren,  $\beta$  hücre fonksiyonları ve insülin duyarlılığı hakkında bilgi veren, yaygın kullanılan bir testtir. HOMA skoru; açlık plazma insülin ve glukoz değerleri kullanılarak  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren basit ve ucuz bir testtir (29). HOMA skoru; (açlık serum

insülin (IU/ml) x açlık plazma glukozu (mmol/l) / 22.5) formülü ile hesaplanmaktadır. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2.5, bazı yayınlarda ise 2.8'in üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Normal bireylerde bu değer 2'nin altındadır. Yapılan çalışmalar sonucunda HOMA skorunun, insülin direncini göstermede açlık glukoz/insülin oranından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir (88,89).

Epidemiyolojik çalışmalarda açlık glukoz (mg/dl) ve insülin ( $\mu$ U/mL) değerlerinin çarpımının bir sabite (405) bölünmesi ile elde edilen Homeostatic model of assesment of insülin resistance (HOMA-IR) kullanılmaktadır (61,90). Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus (DM) tanısı için ana tanısal test 75 gr oral glukoz tolerans testidir (OGTT) (66). PKOS' lu kadınlarda %35'e varan oranda bozulmuş glukoz toleransı ve %10'a varan DM görüldüğünden standart 2 saatlik OGTT tüm PKOS' lu kadınlara önerilmektedir (91). 75 gr OGTT değerleri çizelge 2.4' de verilmiştir.

**Çizelge 2.4: 75 gr OGTT değerleri**

|                                    | 2. saat glukoz   | 2. saat insülin       |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|
| <b>Normal</b>                      | $\leq 140$ mg/dL |                       |
| <b>Bozulmuş glukoz toleransı</b>   | 140 – 199 mg/dL  |                       |
| <b>Diabetes Mellitus</b>           | $\geq 200$ mg/dL |                       |
| <b>Normal</b>                      |                  | <80 – 100 $\mu$ U/mL  |
| <b>İnsülin rezistansı</b>          |                  | > 80 – 100 $\mu$ U/mL |
| <b>Şiddetli insülin rezistansı</b> |                  | > 300 $\mu$ U/mL      |

#### 2.1.3.6 Görüntüleme

PKOS olmayan adolesanların %10-48'i polikistik görünümde overlere sahiptir. regüler menstrüel siklusu olan adolesanların %9'unda polikistik over izlenirken, irregüler menstrüel siklusa sahip olan adolesanların %28'inde polikistik over görünümü izlenmektedir (92). Ultrasonografik görüntüleme PKOS'lu kadınların overlerinde bilateral büyüme, artmış periferik kistler ve artmış santral stroma mevcuttur. Ultrasonografide 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya artmış over volümü (>10 mL) polikistik over olarak tanımlanır. Bu

bulgunun tek overde olması yeterlidir. PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir.

#### 2.1.4 PKOS uzun dönem riskler

Özellikle karşılanmamış östrojen, obezite, dislipidemi, insülin direnci ve hiperandrojenemi nedeniyle PKOS' lu kadınlarda bazı hastalıklar için kısa ve uzun dönemde artmış riskler bulunmaktadır. Çizelge 2.5'de PKOS'lu hastaların kısa ve uzun dönemde karşılaşacağı hastalıklar özetlenmiştir.

**Çizelge 2.5: PKOS'un kısa ve uzun dönem sonuçları**

| Kısa Dönem Sonuçları                | Uzun Dönem Sonuçları    |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Menstrüel düzensizlik               | Diabetes Mellitus       |
| Hirsutizm, akne, androjenik alopesi | Kardiovasküler hastalık |
| Obezite                             | Endometriyum kanseri    |
| Hiperlipidemi                       |                         |
| Glukoz intoleransı                  |                         |
| Metabolik bozukluklar               |                         |

##### 2.1.4.1 Endometrial Kanser

Kronik anovulasyon nedeni ile progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süre maruziyet, obezite ve hiperinsülinemi endometrial kanser riski ile ilişkilidir. Endometriyuma sürekli östrojen uyarısı anormal gelişim paternine neden olur. PKOS' lu hastalarda endometrial hiperplazi, hatta endometrial kanser erken yaşlarda gözlenebilir (93). PKOS' ta endometrial hiperplazinin histopatolojisi hiperandrogenemisi olmayan kadınlardakinden farklı değildir. PKOS' lu kadınlarda görülen endometrial kanser genellikle iyi differansiyedir (94).

##### 2.1.4.2 İnsülin direnci ve Tip 2 DM

PKOS' lu kadınların insülin rezistansına sahip oldukları ve diabetes mellitus riski taşıdıklarının öğrenilmesi bu hastalığın uzun süreli sağlıkta önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsülin direnci gelişiminde, periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde insülin klirensinin azalması, pankreasta duyarlılığın artması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. PKOS hastalarında hiperandrojenizmin hem periferik direnci arttırma, hem de karaciğerde klirensin azalması yolu ile etkili olduğu gösterilmiştir (95). İnsülin direncinin yarattığı kompensatuar

hiperinsülinemi pankreastaki beta hücre rezervinde azalmaya sebep olarak glukoz intoleransına ve sonuçta tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişimine yol açar.

PKOS' lu kadınlarda beta hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı belirgin olmadan bile gösterilebilir; %10 kadar PKOS' lu kadında 40 yaş öncesi tip 2 DM gelişir (96). Benzer yaştaki PKOS olmayan kadınlara kıyasla glukoz intoleransı ve tip 2 DM riski 3-7 kat artmıştır (96).

#### **2.1.4.3 Kardiyovasküler Hastalık**

Kalp hastalığına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörü bozulmuş glukoz toleransı, android obezite, hiperanrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyon olarak sıralanabilir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, C reaktif protein (CRP), IL- 6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar belirteçler ile gösterilebilecek kronik inflamasyona yol açar (97,98).

PKOS ve kardiyovasküler hastalık araştırmalarında pozitif deliller:

- a) İnsülin rezistans sendromu (veya metabolik sendrom)
- b) Plazminojen aktivatör sistemin inhibisyonu
- c) Yükselmiş kan basıncı
- d) Kardiak akım hızı olarak ele alınmıştır.

Artmış santral obezite varlığı, dislipidemi, insülin rezistansı, diabetes mellitus ve değişmiş olan androjen /östrojen oranı PKOS' lu hastalarda kardiyovasküler hastalık için belirgin risk profilini oluşturur (99).

Androjen seviyelerindeki artış LDL kolesterol seviyelerinin artmasına ve altta yatan insülin direncinin kötüleşmesine neden olmaktadır. Hiperinsülinemi ayrıca hipertansiyon ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI – 1) artışına neden olur. PAI – 1 fibrinolizi sağlayan doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazi inhibe eder; dolayısıyla fibrinoliz inhibe edilmiş olur (100,101).

PKOS'lu hastalarda insülin rezistansının artmış olması bu hastalarda metabolik sendrom (102), uyku-apne sendromu (103) ve non-alkolik yağlı karaciğer (104) gibi risklerin de artmasına neden olmaktadır.

Metabolik sendrom, abdominal obezite, insülin direnci, kompensatuvar hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz metabolizması, dislipidemi, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerden oluşan, üreme dönemindeki her beş kadından yaklaşık birini etkileyen bir bozukluktur

(105). Metabolik sendromun fiziksel ve biyokimyasal bulguları; yüksek kan basıncı ( $\geq 130/85$  mmHg), yüksek açlık kan şekeri ( $\geq 100$  mg/dL), azalmış HDL-kolesterol düzeyi ( $\leq 50$  mg/dL) ve yüksek trigliserid düzeyidir ( $\geq 150$  mg/dL) (106). Metabolik sendromun tip 2 DM, inme, subklinik ve klinik kalp-damar hastalıklarının artışı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (105,107). Bu sendrom, insülin aktivitesi (insülin direnci) ve/veya insülin salgılanması (pankreas beta-hücresi disfonksiyon) kusurları ile ilişkili olarak ortaya çıkmakta, bu da diğer metabolik anormalliklere sebebiyet vermektedir (107,108).

Asemptomatik PKOS' lu hastaları kardiyovasküler hastalık için takibe almak, monitörize etmek ekonomik görülmemekle birlikte diyet, egzersiz, sigara bırakımı teşvik edilmeli, serum lipidleri sıkı takip edilmelidir.

### 2.1.5 PKOS tedavisi

Tedavi stratejileri seçilirken ana hedefler hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması olarak seçilmelidir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde önemli bir yer kazanmıştır. PKOS' ta uzun dönem sağlık riskleride göz önünde bulundurulursa yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır. PKOS'ta en sık kullanılan tedavi şekilleri çizelge 2.6' da özetlenmiştir.

**Çizelge 2.6: PKOS'ta en sık kullanılan tedavi şekilleri**

|                                               |                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------|
| Menstrüel düzensizlik (oligomenore / amenore) | Yaşam tarzı değişikliği |
|                                               | Oral kontraseptifler    |
|                                               | Progestinler            |
|                                               | Metformin               |
|                                               |                         |
| Hirsutizm                                     | Mekanik temizlik        |
|                                               | Oral kontraseptifler    |
|                                               | Anti-androjenler        |
|                                               |                         |
| Kardiyometabolik Risk                         | Yaşam tarzı değişikliği |
|                                               | Metformin               |

#### 2.1.5.1 Kilo Kaybı

Obezite PKOS'lu kadınların %35-60'ında görülmekte ve tedaviye yanıtı oldukça zorlaştırmaktadır (109). Obezite anovulasyon, abortus ve gebelik komplikasyonları (gestasyonel diyabet, preeklampsi) ile birliktelik göstermektedir (110). PKOS hastalarında kilo kaybı ile insülin direncinde azalma ve insülin düzeylerinde düşüş saptanmıştır (111). Kilo kaybı, fertilite ve menstrüel döngüde de düzeltilmeler sağlamak, serbest testosteron düzeylerini azaltmak ve SHBG düzeylerini arttırmak suretiyle hirsutizmi de düzeltmektedir (111). Kilo kaybı aynı zamanda metabolik sendrom bulunan PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler riski azaltması nedeniyle de önemlidir. Egzersiz ve diyetle rağmen zayıflayamayan hastalarda metformin gibi insülin duyarlaştırıcılar veya statinler kullanılabilir (112). PKOS ve morbid obezitesi olan hastalarda diyet ve egzersiz ile kilo kaybı sağlanamıyorsa bariatrik cerrahi düşünülebilir (113).

#### 2.1.5.2 Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptifler (OK), fertilite isteği olmayan PKOS'lu kadınlarda oligo-anovulasyon ve hirsutizm tedavisinde kullanılan etkin ilaçlardır (114). OK' lar direkt etkiyle GnRH salınımını inhibe eder, östrojenin FSH'yı baskılayıcı etkisiyle follikül gelişimini baskılar ve LH'yı baskırlar (115). Baskılanmış LH nedeniyle ovaryen androjen üretimi azalırken, östrojenin karaciğerdeki etkisiyle SHBG düzeyleri artar ve serbest androjen düzeyleri düşer (116). ACTH düzeylerini de düşürerek adrenal androjen üretimini baskılar (117). Progesteron deride androjen reseptörünü ve 5  $\alpha$ -redüktaz enzimini inhibe eder ve DHT seviyelerini düşürür (118). OK'lar albumin seviyesini düşürerek dolaylı olarak albumine kuvvetli bağlanan DHEA-S seviyelerini de azaltırlar (119).

#### 2.1.5.3 Anti-androjenler

Hirsutizm tedavisinde ovaryen/adrenal androjen sentezinin inhibisyonunun yanı sıra dolasımdaki androjenlerin etkilerinin bloke edilmesi de gereklidir. Anti-androjen ilaçlar arasında spironolakton, finasterid, flutamid en sık kullanılanlardır. Anti-androjen ilaçların hepsi erkek fetüste potansiyel feminizan özelliklere neden olabileceği için beraberinde etkin bir kontrasepsiyon sağlanmalıdır.

**Spironolakton;** Bir diüretik ve aldosteron antagonisti olan spironolakton aynı zamanda androjen reseptörüne antagonist olarak bağlanır. Yarışmalı olarak

androjen reseptörlerine bağlanarak anti-androjen etkinlik gösterir. Ovaryen ve adrenal steroidogenez inhibisyonu ve 5- $\alpha$  redüktaz aktivitesinin direk inhibisyonu diğer etki mekanizmalarıdır. 100-200 mg/gün dozunda anti-androjenik etkinlik gösterir. Spironolakton genellikle iyi tolere edilir ancak yine de yorgunluk, postural hipotansiyon, baş dönmesi ve kullanan kadınların %20'sinde menstrüel düzensizliğe neden olabilir (120). Tam klinik etkinlik için en az 6 ay kullanılması gerekmektedir. Hiperkalemiye neden olabileceği veya arttırabileceği için renal bozukluğu olan kadınlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

**Finasterid;** 5- $\alpha$  redüktaz enziminin her ikisini de inhibe eder (Tip 1 dominant olarak ciltte, tip 2 prostat ve reproduktif dokularda bulunur). 1-5 mg/gün dozunda kullanılır. Finasterid, minimal hepatik ve renal toksisiteyle birlikte diğer anti-androjenlere göre daha iyi tolere edilir.

**Flutamid;** Androjen reseptör agonisti olan flutamid diğer bir nonsteroidal anti-androjen olup küçük çalışmalarda hirsutizmde etkinliği gösterilmiştir. En sık yan etkisi cilt kuruluğudur. Minimal etkin dozu 125 mg/gün olan flutamidin en önemli yan etkisi, 375 mg/gün'e kadar görülmemesine rağmen, ciddi hepatotoksisitedir (121). Flutamid ayrıca PKOS tedavisinde yaşam stili ve metformin tedavileriyle kombine edilmiştir ve additif etkileri olabildiği gösterilmiştir (122).

#### 2.1.5.4. İnsülin duyarlaştırıcılar

Öncelikle Tip II DM tedavisi için geliştirilen bu ilaçlar aynı zamanda PKOS tedavisinde de kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğu başlangıçta insülin seviyelerini düşürmek yoluyla periferik insülin hassasiyetini artırma üzerine odaklanmıştır. Bu ajanlar biguanidleri (metformin gibi) ve thiazolidinedionları (piaglitazone ve roziglitazone gibi) içermektedir (123, 124). Bunlar nadiren hipoglisemiye neden olurlar. Bu ilaçlar insülin sensitize ajanlar olarak isimlendirilirler ancak her birinin bireysel etkileri ve risk-yarar oranları değişkenlik gösterir.

#### **Metformin**

PKOS'ta en sık kullanılan insülin duyarlaştırıcı ilaç metformindir (125). 1996'da ilk kez PKOS hastalarında metformin tedavisinin insulin seviyesini düşürdüğü ve ovaryen 17,20-liyaz aktivitesini azaltıp ovaryen androjen sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (123). Metforminin insulin direncini azaltıcı etkisinin yanı sıra doğrudan ovaryen ve adrenal steroidogenez üzerine etkili olduğu gösterilmiştir

(126, 127). Metformin kilo kaybı, visceral obezitede azalma ve insülin direncinde düşme ile metabolik ve hormonal profilde iyileşme sağlar. Ayrıca insülin direncini azaltıp bu sayede androjen üretimini baskılaması yanında ovaryen teka hücrelerine direkt etkiyle androjen üretimini de baskılar (127). Menstrüel bozukluklar ve hirsutizm tedavisinde birinci sıra tedavi olmamasına rağmen her ikisinde de iyileşme sağladığı gösterilmiştir (128). Metformin tedavisinden en fazla fayda gören grup hiperinsülinemik, hiperandrojenik olan gruptur (129). Metforminin ayrıca ciddi kardiyovasküler aterojenik moleküller olan C-reaktif protein (130), Endotelin 1 ve adhezyon moleküllerinde de (ICAM, VCAM) azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (131). Metformin aynı zamanda plazminojen aktivator inhibitor-1 ve lipoprotein a düzeylerinde düşüşe neden olur (132) ve bu etkileri sadece obez hastalarda sınırlı değildir. Metabolik faydaları normal kilolu hastalar üzerinde de gösterilmiştir (133). Ancak metforminin tipik olarak tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkan yararlı etkilerinin kalıcı olup olmadığı ve bu etkilerin kilo değişikliğinden tamamen bağımsız olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Ayrıca PKOS ve insülin direnci olan hastalarda insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar diyabet gelişimini önleme veya geciktirme amacı ile kullanılabilir. Metformin' in bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda diyabet gelişme riskini yaklaşık %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (134). Metformin tedavisinin başlıca yan etkileri gastrointestinal semptomlardır (135,136). Bu yan etkileri engellemek için tedavi düşük dozlardan başlanmalı (500mg/g), yavaş yavaş tam doza çıkarılmalıdır (2x850mg/g). Çok nadir olsa da laktik asidoza neden olabileceğinden dolayı böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği, ciddi pulmoner hastalıkları olan hastalarda ve kronik alkol kullanımında kontrendikedir.

### **Thiazolidinedionlar**

Thiazolidinedionlar, peroksizom proliferatör aktive reseptör gama (PPAR-  $\gamma$ )'ya bağlanarak aktive ederler. (137). Bu reseptörlerin aktivasyonu ile karaciğer, iskelet kas ve yağ dokusunda insülinin etkisini arttırmaktadır. Metformin gibi bu gruptaki ilaçların da ovaryen steroid sentezi üzerine doğrudan etkilerinin olduğu bildirilmiştir (138). Bu ajanlar arasında rosiglitazon, pioglitazon ve karaciğer toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilen troglitazon bulunmaktadır. PKOS'lu

hastaları içeren çalışmalarda tiazolidinedionlarla tedavinin insülin duyarlılığı ve glukoz toleransını arttırdığı doza bağlı bir şekilde gösterilmiştir. (139,140). Fakat bu ilaçlarla ilgili genel deneyimler oldukça sınırlı olup kardiyak komplikasyonlar görülebilmektedir. Metformin tiazolidinedionlardan daha fazla insülin duyarlılığını artırır ve PKOS'lu hastalarda insülin duyarlaştırıcı ajan olarak öncelikle metformin tercih edilmektedir (141,142).

### **İnozitol**

İnozitol insan vücudunda yaygın görev alan ikincil mesajcı fosfatidilinozitolün öncülüdür. İnozitol, gıdalardan alınan fitik asitten, lümen içerisinde enzimatik olarak üretilir ve hücre içerisine alınan inozitol fosfatidil inozitole dönüştürülür. İnozitol hücre morfogenezinde ve sitogenezde, lipid sentezinde, hücre membran yapısında ve hücre büyümesinde önemli rol oynamaktadır (143).

İnozitolün hücre düzeyinde doğrudan farmakolojik bir etkisi olmayıp, dönüştürüldüğü fosfoglikanlarının aracılık ettiği tüm metabolik süreçlerde dolaylı bir işlevi vardır. Myoinozitolün dönüştüğü inozitol fosfoglikanları hücre içerisine glukoz girişine aracılık ederken, myoinozitolden epimerizasyon yolu ile oluşan D-chiro inozitol ise dönüştüğü inozitol fosfoglikanları hücre içerisine alınan glukozun glikojene dönüştürülerek depolanmasına aracılık eder. Normalde myoinozitolün 40 da 1'i D-chiro inozitole dönüşür.

Hiperandrojeneminin temel nedenlerinden birisi inozitol aracılığı ile düzenlenen karbonhidrat metabolizmasının bozukluğuna bağlı hiperinsülinemidir. İnozitolün bir nedenle sentezlenememesi ve/veya epimerizasyonunun gerçekleşmemesi sebebiyle hücre içerisine giremeyen glukoz, insülin yapımı ve salınımını stimüle ederek hiperinsülinemiye sebep olur (144,145).

Bir çalışmada D-chiro inozitol alan kadınlarda ovulasyon sıklığı hemen hemen iki kat artmış; serum HDL kolesterol düzeyi artmış ve insülin duyarlılığında iyileşme meydana gelmiştir (146). Myoinozitolün LH sekresyonunu etkileyen hiperinsülinemik durumu azaltarak, PKOS hastalarında fertilitiyi arttırdığı gösterilmiştir (147). Bir çalışmada aşırı kilolu PKOS hastalarının tümü 12 haftalık myoinozitol uygulamasından sonra plazma LH, prolaktin, testosteron, insülin düzeyleri ve LH/FSH oranında azalma gösterilmiştir. Aynı zamanda

glukoz/insülin oranı ve HOMA indeksi anlamlı düzeyde iyileşmiştir. Ayrıca tüm amenoreik ve oligomenorik hastalarda menstrüel döngü geri kazanılmıştır (147).

#### **2.1.5.5 Diğer Tedaviler**

Kıl büyüme ve proliferasyonunda önemli bir enzim olan L-ornithine dekarboksilaz inhibitorü olan eflornithin kadınlarda lokal hirsutizm tedavisi için Food and Drug Agency (FDA) onayı almış bir ajandır. Tedaviye başlandıktan 6 ay sonra hastaların %60'ında tedaviye bağlı düzelme, 1/3'ünde de klinik başarı elde edilmektedir. Başarı oranları yaştan ve daha önceki kıl giderme tekniklerinden etkilenmiyor gözükmekle birlikte en yüksek başarı oranlarına beyaz popülasyonda ulaşılmaktadır. Krem yüzün etkilenen alanlarına günde iki kez uygulanmaktadır. Ciltte sızlama, yanma, eritem ve nadiren de rash oluşumu gibi lokal yan etkileri vardır (148).

Glukokortikoidler adrenal androjen düzeyleri yüksek kadınlarda kullanıldıklarında ovulatuvar disfonksiyon üzerinde olumlu etki gösterebilirler (149). Buna ek olarak akne ve hirsutizmde de glukokortikoid kullanımı ile bir miktar gerileme olabilir. Ancak adrenal androjen fazlalığı olsun ya da olmasın bu ajanların özellikle yan etkileri nedeniyle PKOS hastalarında uzun süreli kullanımları önerilmez.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2016-Ağustos 2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne hirsutizm ve/veya adet düzensizliği ile başvuran ve European Society of Human Reproduction and Emryology (ESHRE)/Rotterdam 2003 tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan ve eş zamanlı bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı bulunan 16-40 yaş arası toplam 68 hasta dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan yazılı onay alınmıştır ESHRE tanı kriterlerine göre aşağıdaki üç kriterden ikisini karşılayanlar PKOS tanısı aldı.

1. Oligomenore ve/veya anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları,
3. Pelvik ve/veya vajinal ultrasonografide polikistik overler saptanması ve diğer etyolojilerin (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi) ekarte edilmesi.

Son altı ay içinde PKOS nedeniyle ilaç kullanım öyküsü olanlar, gebeler, DM, hipertansiyon, karaciğer, böbrek, kalp hastalığı gibi sistemik hastalıkları olanlar, kortikosteroid ve insülin direncini etkileyen ilaç kullanımı olanlar, devam eden enfeksiyon bulgusu ve ciddi kalp kapak hastalığı olanlar ve insülin direnci bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ilk başvurularında ve tedavinin 3. ayında üç günlük 150-200 gram/gün karbonhidratlı diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 12 saatlik açlığı takiben, 75 gr. glukoz oral glukoz tolerans testi yapıldı. DM, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 2011 kriterlerine göre konuldu. ADA'nın tanımına göre:

- Bozulmuş açlık glukozu:

Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl

- Bozulmuş glukoz toleransı :

OGTT'de 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl

- Diabetes Mellitus (DM):

Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya OGTT'de 120. dakika kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Hastalar almış oldukları tedavi protokollerine göre üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (n:22): Sadece metformin verilmiş hastalar (oral yoldan metformin 850 mg günde 2 kez, 3 ay boyunca)

Grup 2 (n:28): Sadece myoinozitol verilmiş hastalar (oral yoldan 2 g myoinozitol günde 2 kez, 3 ay boyunca)

Grup 3 (n:18): Myoinozitol ve metformin verilmiş hastalar (oral yoldan metformin 850 mg günde 2 kez ve oral yoldan 2 mg myoinozitol günde 2 kez, 3 ay boyunca).

Metformin 850 mg tablet, tedavinin ilk gününden itibaren, yan etkileri en aza indirmek için doz titrasyonu yapılarak başlandı ve 2 hafta sonra günlük 1700 mg'a çıkıldı. Hastalara metformin kullanımıyla oluşabilecek yan etkiler ayrıntılı olarak anlatıldı.

Başlangıçta ve tedavinin 3. ayında boy, vücut ağırlığı ölçülerek veriler kaydedildi. VKİ; vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek hesaplandı. Hastaların ilk başvurularında ve tedavinin 3. ayında modifiye Ferriman-Gallwey skorlama metoduna göre hirsutizm skorları tespit edildi ve veriler kaydedildi. Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırt, bel, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl yoğunluğu, 0-4 arasında puanlandırıldı, modifiye Ferriman-Gallwey skoru 8 ve üzeri olanlara hirsutizm tanısı konuldu. Hastalara, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde Toshiba-Applio 500 marka ultrasonografi aleti ile pelvik veya transvajinal ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografik incelemede 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) bulunması, polikistik ovaryen değişiklikler olarak tanımlandı. Hastaların 3 aylık tedaviden sonra klinik (ovulasyonun varlığı ve hirsutizm (Ferriman Gallwey) skorları) ve biyokimyasal parametreleri (75 g oral glukoz tolerans testi, HDL, LDL, Trigliserit, Serbest ve Total Testosteron, DHEA-S) tedavi öncesi değerleriyle retrospektif olarak karşılaştırıldı.

#### **İstatistiksel yöntemler:**

Veriler SPSS Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Parametrik olan veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon, parametrik olmayan veriler ise ortanca minimum-

maksimum olarak verildi. Normal dağılan grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılan verilerde Paired sample t testi, normal dağılmayan verilerde Wilcoxon testi kullanıldı. Post Hoc Analizler için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.  $p<0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı bulunan toplam 68 PKOS lu hasta dahil edildi. Hastalar almış oldukları tedavi protokollerine göre üç gruba ayrıldı. Grup 1 (n:22) sadece metformin, Grup 2 (n:28) sadece MYO ve Grup 3 (n:18) MYO ve metformin kombine tedavisi aldı. Grup 1 in ortalama yaş  $26.9 \pm 6.07$  grup 2'nin  $23.1 \pm 4.26$  ve grup 3 'ün  $25.6 \pm 5.86$  idi. Grupların ortalama yaşları benzerdi ( $p=0.006$ ). Grup 1'deki hastaların 12 (%54.5), Grup 2'deki hastaların 23'ü (%82.1) ve Grup 3'deki hastaların 14'ü (%77.8) nullipardı ( $p=0.097$ ).

Tedavi öncesinde grup 1'de 2 (%9.1) hasta zayıf ( $VKİ < 18.5$ ), 6 (%27.3) hasta normal kiloda ( $VKİ 18.5-24.9$ ), 8 hasta (%36.4) aşırı kilolu ( $VKİ 25-29.9$ ) ve 6 hasta (%27.3) obezdi. Grup 2 de 17 hasta (%60.7) normal kiloda, 10 hasta (%35.7) aşırı kilolu ve 1 hasta (%3.6) obezdi. Grup 3 de ise 6 hasta (%33.3) normal kiloda, 4 hasta (%22.2) aşırı kilolu ve 8 hasta (%44.4) obezdi.

Tedavi öncesinde grupların menstrüel düzenleri incelendiğinde grup 1 de 20 (%90.9) hasta oligomenoreik ve 2 (%9.1) hasta amenoreik, grup 2 de 26 (%92.9) hasta oligomenoreik 2 (%7.1) hasta amenoreik ve grup 3 de 14 (%77.8) hasta oligomenoreik ve 4 (%22.2) hasta amenoreik idi. Hastaların tedavi öncesi modifiye Ferriman-Gallwey skorları sırası ile grup 1'de  $9.91 \pm 4.34$ , grup 2'de  $9.86 \pm 4.77$ , grup 3 de ise  $10.56 \pm 6.04$  idi. Skorları 8 ve üzerinde olan hastalara hirsutizm tanısı konuldu. Grup 1'de 18 (%81.8) hastada, grup 2'de 18( %64.3) hastada ve grup 3'de 14 (%77.8) hastada tedavi öncesi hirsutizm skorları 8 ve üzerinde idi.

Tedavi öncesi trigliserid, LDL, HDL, total kolesterol, serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S, FSH, LH, E2, prolaktin ve TSH değerleri gruplar arasında benzerdi ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi gruplar arasında 75gr OGTT 0. dakika ve 120. dakika glukoz değerleri arasında fark yoktu. Grupların tedavi öncesi yaş, BMI, gravida, parite, klinik ve laboratuvar verileri çizelge 4.1' de özetlenmiştir.

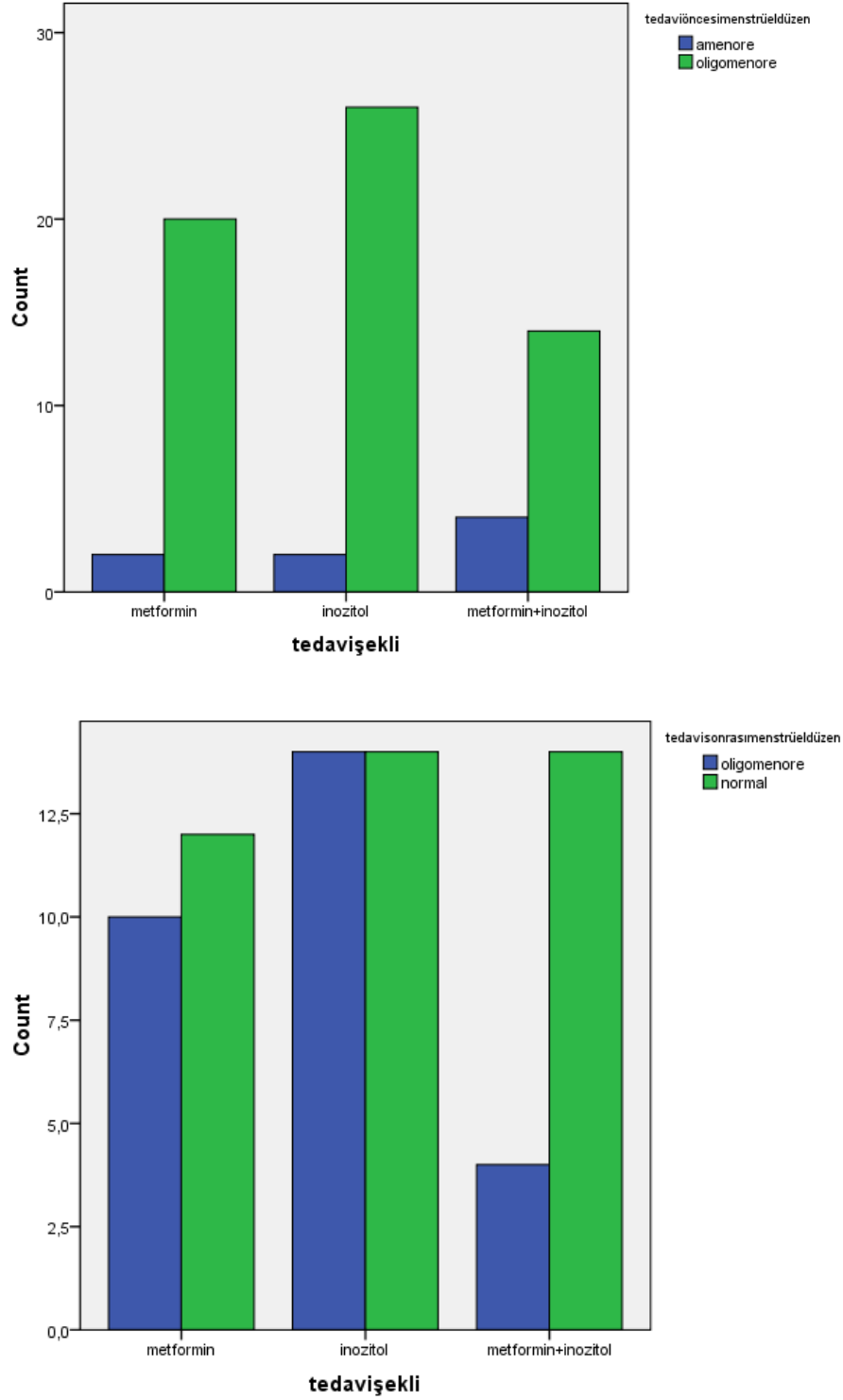
**Çizelge 4.1: Grupların tedavi öncesi demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri**

|                             |             | Grup 1<br>(n:22) | Grup 2<br>(n:28) | Grup 3<br>(n:18) | p     |
|-----------------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Yaş (yıl)                   |             | 26.9 ± 6.07      | 23.1 ± 4.4       | 25.6±5.86        | 0.054 |
| Gravida                     |             | 0 (0-3)          | 0 (0-3)          | 0 (0-2)          | 0.434 |
| Parite                      |             | 0 (0-2)          | 0 (0-2)          | 0 (0-1)          | 0.097 |
| Abortus                     |             | 0 (0-1)          | 0 (0-1)          | 0 (0-1)          | 0.735 |
| Menstrüel düzen             | oligomenore | 20 (%90.9)       | 26 (%92.9)       | 14 (%77.8)       | 0.269 |
|                             | amenore     | 2 (%9.1)         | 2 (%7.1)         | 4 (%22.2)        |       |
| Usg                         | normal      | 4 (%18.2)        | 2 (%7.1)         | 2 (%11.1)        | 0.483 |
|                             | pkos        | 18 (%81.8)       | 26 (%92.9)       | 16 (%88.9)       |       |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )    |             | 27.03±6.17       | 24.55±2.91       | 27.3±5.16        | 0.218 |
| Hirsutizm skoru             |             | 9 (3-18)         | 9 (2-19)         | 9 (3-27)         | 0.999 |
| Oggt 0.dk                   |             | 94.2±11.4        | 92.8±12.6        | 99.3±10.6        | 0.281 |
| Oggt 120. dk                |             | 168.6±17.4       | 162±17.9         | 154.7±24.3       | 0.111 |
| Trigliserid (mg/dl)         |             | 112±51.3         | 98.1 ± 31.9      | 127.2±55.8       | 0.207 |
| LDL (mg/dl)                 |             | 100.7±26.1       | 101.7±15.9       | 105±17.2         | 0.833 |
| HDL (mg/dl)                 |             | 46.5±8.4         | 49.2±6.5         | 45.6±7.9         | 0.128 |
| Total kolesterol (mg/dl)    |             | 168.3±32.5       | 176.8±22.8       | 168.6±23.8       | 0.398 |
| Serbest testosteron (pg/ml) |             | 2.71±0.89        | 2.41±1.05        | 2.52±0.88        | 0.293 |
| Total testosteron (ng/ml)   |             | 0.6±0.17         | 0.52±0.18        | 0.54±0.21        | 0.421 |
| DHEA-S (ug/dl)              |             | 287.2±123.6      | 255.3±80         | 303±141.4        | 0.523 |
| FSH (mIU/ml)                |             | 6.14±1.73        | 6.09±1.86        | 5.2±1.31         | 0.059 |
| LH (mIU/ml)                 |             | 7.79±7.04        | 8.58±5.75        | 7.37±4.62        | 0.480 |
| Estradiol (pg/ml)           |             | 62.5±46.5        | 55.1±23.4        | 77.3±53.3        | 0.377 |
| Prolaktin (ng/ml)           |             | 10.7±4.2         | 11.6±4.9         | 13.2±4.6         | 0.185 |
| TSH (uIU/ml)                |             | 1.79±1.03        | 1.49±0.65        | 1.96±1.09        | 0.162 |

Gruplar arasında tedaviden 3 ay sonra bakılan BMI değerleri arasında fark izlenmedi. Tedavi sonrasında grupların menstrüel özellikleri incelendiğinde grup 1’de 10 (%45.5) hasta oligomenoreik ve 12 (%54.5) hasta normal menstruel siklusa sahipken, grup 2’de 14(%50) hasta oligomenoreik 14 (%50) hasta normal ve grup 3’de 4 (%22.2) hasta oligomenoreik ve 14 (%77.8) hasta normal

menstrüel siklusa sahipti. Grupların tedaviden önce ve sonraki menstrüel siklus özellikleri ve değişimleri şekil 4.1' de gösterilmiştir.

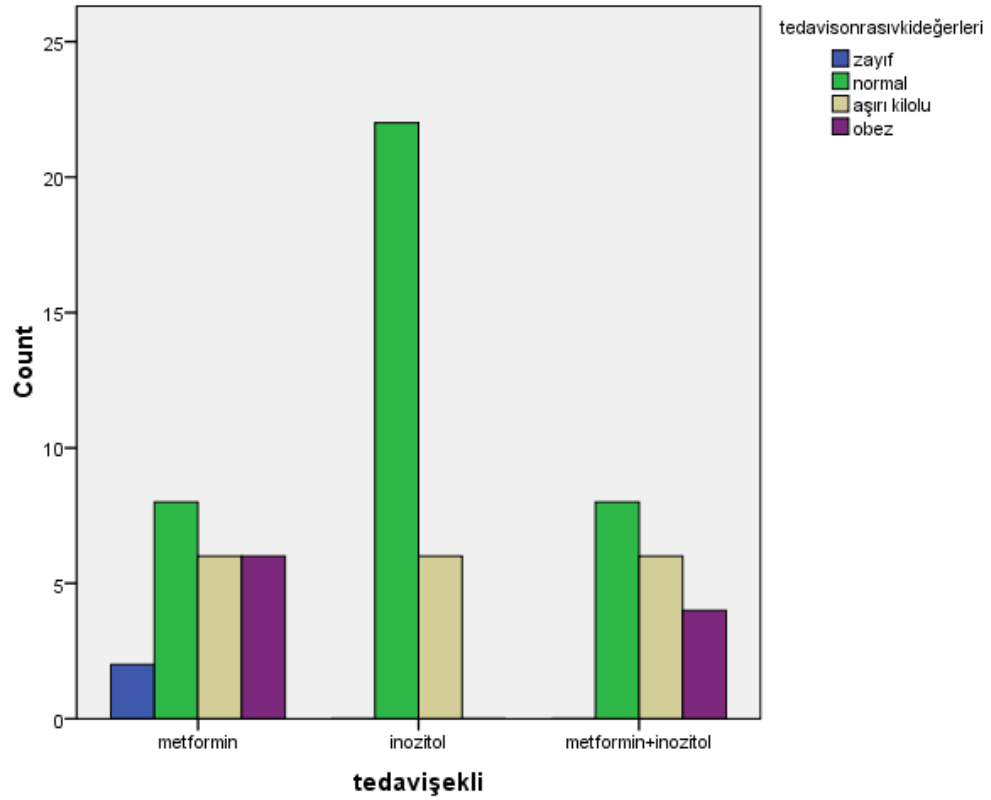
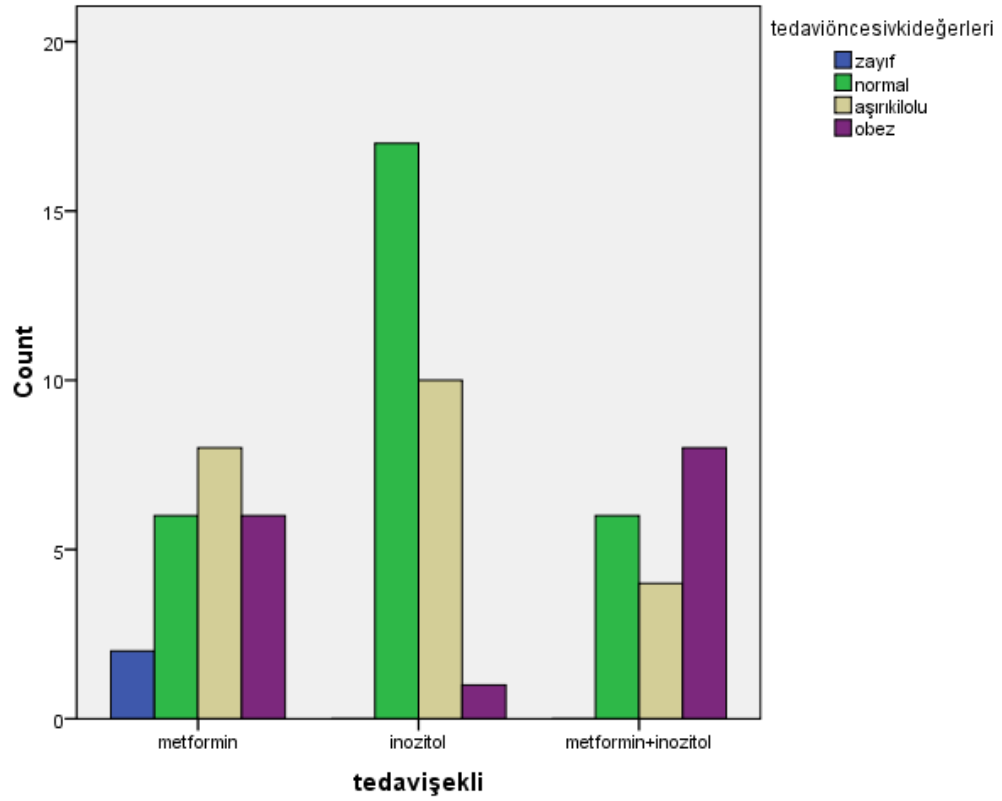
**Şekil 4.1: Grupların tedaviden önce ve sonraki menstrüel siklus özellikleri ve değişimleri**



Tedavi sonrasında grup 1’de 2 (%9.1) hasta zayıf, 8 (%36.4) hasta normal kiloda, 6 hasta (%27.3) aşırı kilolu ve 6 hasta (%27.3) obezdi. Grup 2 de 22 hasta (%78.6) normal kiloda, 6 hasta (%21.4) aşırı kilolu idi. Grup 3 de ise 8 hasta (%44.4) normal kiloda, 6 hasta (%33.3) aşırı kilolu ve 4 hasta (%22.2) obezdi. Grupların tedaviden önce ve sonraki VKİ ve değişimleri şekil 4.2’de gösterilmiştir.



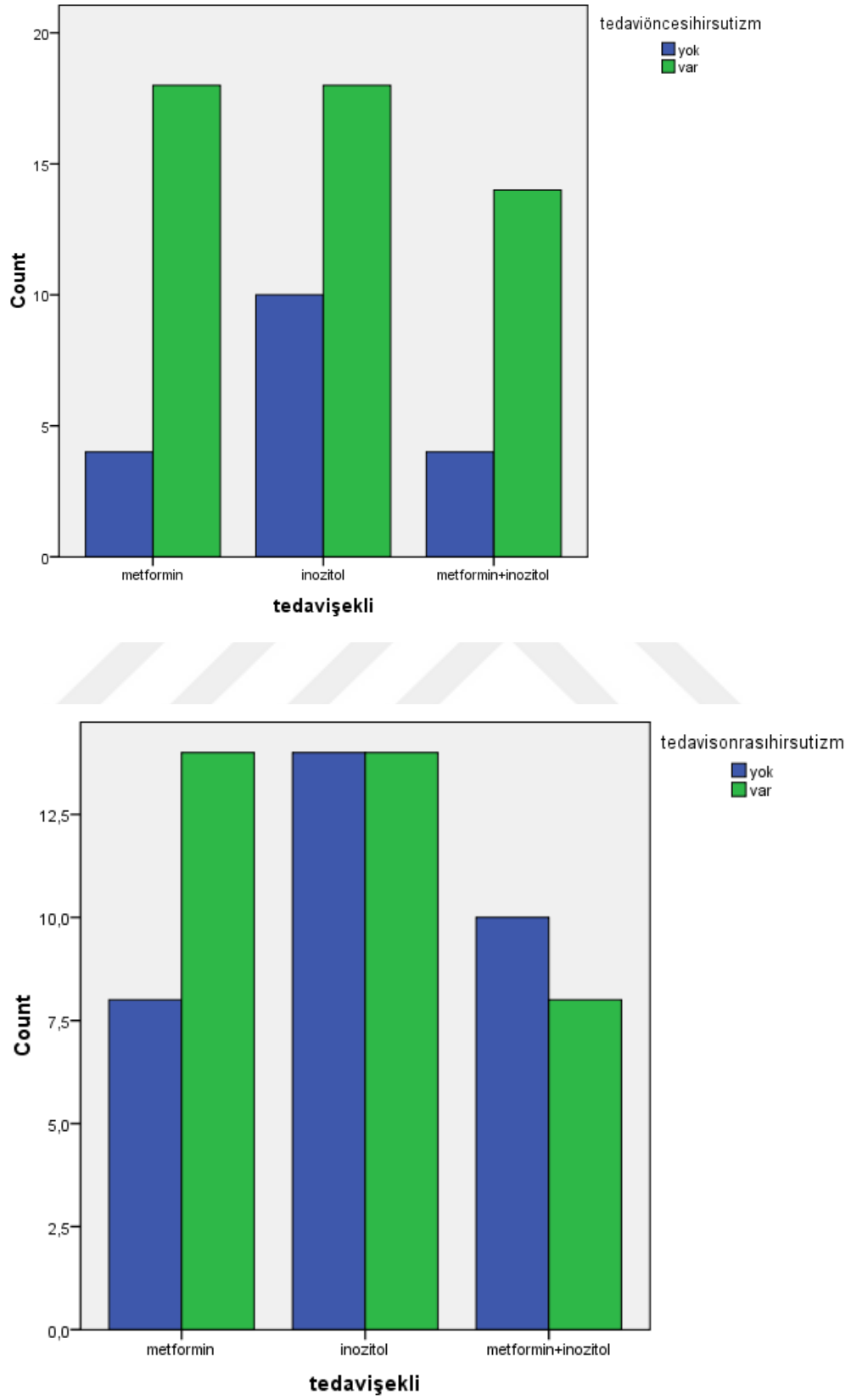
Şekil 4.2: Grupların tedavi öncesi ve sonrası VKİ'lerine göre dağılımları



Hastaların tedavi sonrası modifiye Ferriman-Gallwey skorları sırası ile grup 1’de  $8.64 \pm 3.82$ , grup 2’de  $8.11 \pm 3.85$ , grup 3 de ise  $8.67 \pm 5.68$  idi. Tedavi sonrası grup 1’de 14 (%63.6) hastada, grup 2’de 14 (%50) hastada ve grup 3’de 8(%44.4) hastada hirsutizm skorları 8 ve üzerinde idi. Gruplarda tedaviden önce ve sonra hirsutizm görülme sıklığı şekil 4.3’de gösterilmiştir.

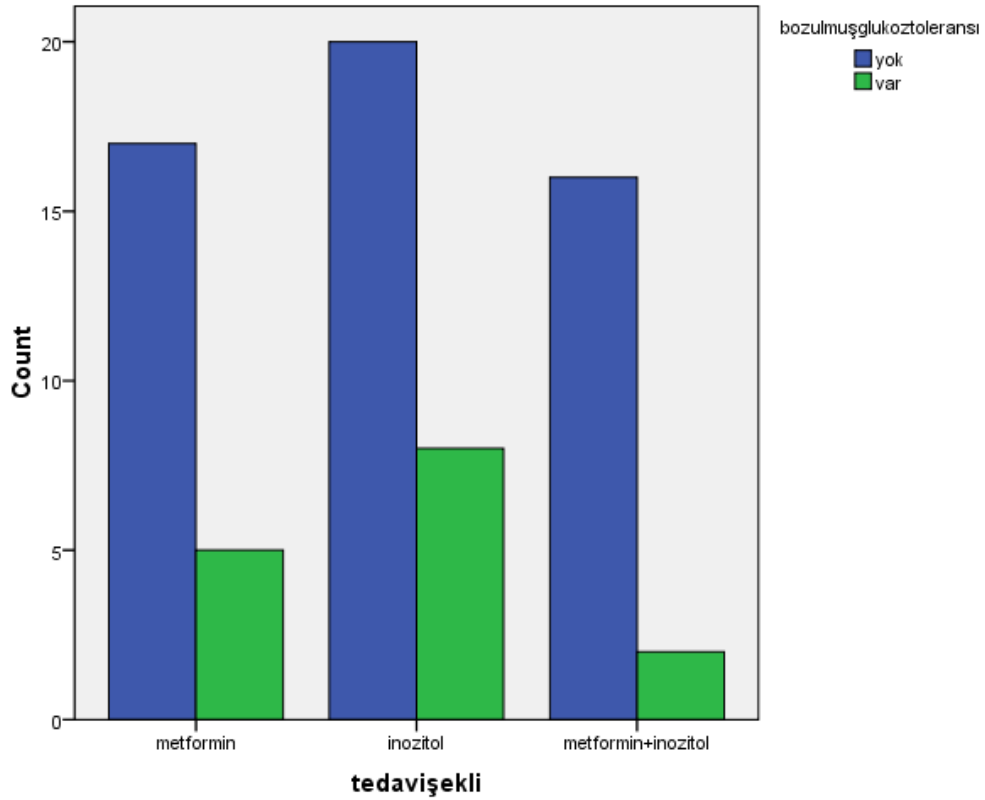


Şekil 4.3: Gruplarda tedaviden önce ve sonra hirsutizm görülme sıklığı



Tedaviden önce tüm hastalarda bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı mevcutken; tedavi sonrası grup 1’de 5 (%22.7) hastada, grup 2’de 8 (%28.6) hastada ve grup 3’de 2 (%11.1) hastada bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu. Tedavi sonrası grupların OGTT değerleri şekil 4.4’de özetlenmiştir.

**Şekil 4.4: Tedavi sonrası grupların OGTT değerlerine göre bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu oranları**



Tedavi sonrası trigliserid, LDL, HDL, total kolesterol, serbest testosteron, total testosteron, DHEA-S, FSH, LH, E2, prolaktin ve TSH değerleri gruplar arasında benzerdi ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası bakılan klinik ve laboratuvar verileri ve gruplar arasındaki karşılaştırılmaları çizelge 4.2’ de özetlenmiştir.

**Çizelge 4.2: Grupların 3 aylık tedavi sonrası klinik ve laboratuvar parametreleri**

|                             |             | Grup 1<br>(n:22) | Grup 2<br>(n:28) | Grup 3<br>(n:18) | p     |
|-----------------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )    |             | 26.03±5.71       | 23.77±2.58       | 26.4±4.14        | 0.100 |
| Menstrüel düzen             | oligomenore | 10 (%45.5)       | 14 (%50)         | 4 (%22.2)        | 0.153 |
|                             | normal      | 12 (%54.5)       | 14 (%50)         | 14 (%77.8)       |       |
| Hirsutizm skoru             |             | 8 (3-17)         | 7.5 (2-16)       | 8 (3-24)         | 0.767 |
| Ogtt 0.st                   |             | 85±12.6          | 83.1±12.7        | 82.7±9.9         | 0.667 |
| Ogtt 120. dk                |             | 108±24.4         | 106.7±28.7       | 107.1±17.9       | 0.729 |
| Trigliserid (mg/dl)         |             | 103.8±43         | 94.6±28          | 115.7±44.8       | 0.289 |
| LDL (mg/dl)                 |             | 96.4±23.7        | 92.3±12.8        | 95.7±12.3        | 0.602 |
| HDL (mg/dl)                 |             | 47.4±7.9         | 53.1±9.9         | 46.7±6.7         | 0.062 |
| Total kolesterol (mg/dl)    |             | 161±31.6         | 163.5±17.8       | 155.1±19.5       | 0.336 |
| Serbest testosteron (pg/ml) |             | 2.38±0.68        | 2.03±0.92        | 2.11±0.63        | 0.196 |
| Total testosteron (ng/ml)   |             | 0.47±0.07        | 0.41±0.11        | 0.45±0.13        | 0.101 |
| DHEA-S (ug/dl)              |             | 248.6±71.2       | 228.5±63.6       | 236±81.4         | 0.679 |
| FSH (mIU/ml)                |             | 4.71±0.94        | 4.08±1.03        | 4.49±0.86        | 0.097 |
| LH (mIU/ml)                 |             | 4.56±1.97        | 5.36±2.52        | 5.11±2.62        | 0.169 |
| Estradiol (pg/ml)           |             | 41.5±16.2        | 35.7±9.15        | 47.1±18.8        | 0.118 |
| Prolaktin (ng/ml)           |             | 10.6±3.03        | 9.95±4.13        | 10.4±3.23        | 0.593 |
| TSH (uIU/ml)                |             | 1.97±0.78        | 1.69±0.71        | 2±0.67           | 0.138 |

Grup 1’de tedavi öncesi VKİ, menstrüel düzen, hirsutizm skorları, OGTT 0. dk ve 120. dk. değerleri, trigliserid, total kolesterol, serbest testosteron, total testosteron ve DHEA-S tedavi sonrası değerler ile anlamlı oranda farklıydı ( $p<0.016$ ). Grup 2’ de tedavi öncesi VKİ, menstrüel düzen, hirsutizm skorları, OGTT 0. dk ve 120. dk. değerleri, LDL, HDL, total kolesterol, serbest testosteron, total testosteron ve DHEA-S tedavi sonrası değerler ile anlamlı oranda farklıydı ( $p<0.016$ ). Grup 3 de ise tedavi öncesi VKİ, menstrüel düzen, hirsutizm skorları, OGTT 0. dk ve 120. dk. değerleri, trigliserid, LDL, total kolesterol, serbest testosteron, total testosteron ve DHEA-S tedavi sonrası değerler ile anlamlı oranda farklıydı

( $p<0.016$ ). Grupların tedavi öncesi ve sonrası kendi içerisinde değişimleri ve istatistiksel karşılaştırmaları çizelge 4.3’de özetlenmiştir.

**Çizelge 4.3: Grupların tedavi öncesi ve sonrası kendi içerisinde değişimleri**

|                     |             | Grup 1 (n:22)   |                | p            | Grup 2 (n:28)  |                | p            | Grup 3 (n:18)  |                | p            |
|---------------------|-------------|-----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
|                     |             | Tedavi öncesi   | Tedavi sonrası |              | Tedavi öncesi  | Tedavi sonrası |              | Tedavi öncesi  | Tedavi sonrası |              |
| VKI                 |             | 27<br>±6.1      | 26<br>±5.7     | <b>0.002</b> | 24.5<br>±2.9   | 23.7<br>±2.5   | <b>0.001</b> | 27.3<br>±5.1   | 26.4<br>±4.1   | <b>0.002</b> |
| Mens. düzeni        | Amenore     | 2<br>(%9.1)     | -              | <b>0.001</b> | 2 (%7.1)       | -              | <b>0.001</b> | 4<br>(%22.2)   | -              | <b>0.001</b> |
|                     | Oligomenore | 20<br>(%90.9)   | 10<br>(%45.5)  |              | 26<br>(%92.9)  | 14<br>(%50)    |              | 14<br>(%77.8)  | 4<br>(%22.2)   |              |
|                     | Normal      | -               | 12<br>(%54.5)  |              | -              | 14<br>(%50)    |              | -              | 14<br>(%77.8)  |              |
| Hirsutizm skoru     |             | 9<br>(3-18)     | 8<br>(3-17)    | <b>0.004</b> | 9<br>(2-19)    | 7.5 (2-16)     | <b>0.001</b> | 9<br>(3-27)    | 8<br>(3-24)    | <b>0.001</b> |
| Oggt 0.st           |             | 94.2<br>±11.4   | 85<br>±12.6    | <b>0.003</b> | 92.8<br>±12.6  | 83.1<br>±12.7  | <b>0.001</b> | 99.3<br>±10.6  | 82.7<br>±9.9   | <b>0.001</b> |
| Oggt 120. dk        |             | 168.6<br>±17.4  | 108<br>±24.4   | <b>0.001</b> | 162<br>±17.9   | 106.7<br>±28.7 | <b>0.001</b> | 154.7<br>±24.3 | 107.1<br>±17.9 | <b>0.001</b> |
| Trigliserid         |             | 112<br>±51.3    | 103.8<br>±43   | <b>0.006</b> | 98.1<br>± 31.9 | 94.6<br>±28    | 0.091        | 127.2<br>±55.8 | 115.7<br>±44.8 | <b>0.003</b> |
| LDL                 |             | 100.7<br>±26.1  | 96.4<br>±23.7  | 0.038        | 101.7<br>±15.9 | 92.3<br>±12.8  | <b>0.004</b> | 105<br>±17.2   | 95.7<br>±12.3  | <b>0.009</b> |
| HDL                 |             | 46.5<br>±8.4    | 47.4<br>±7.9   | 0.034        | 49.2<br>±6.5   | 53.1<br>±9.9   | <b>0.002</b> | 45.6<br>±7.9   | 46.7<br>±6.7   | 0.193        |
| Total kolesterol    |             | 168.3<br>±32.5  | 161<br>±31.6   | <b>0.004</b> | 176.8<br>±22.8 | 163.5<br>±17.8 | <b>0.001</b> | 168.6<br>±23.8 | 155.1<br>±19.5 | <b>0.001</b> |
| Serbest testosteron |             | 2.71<br>±0.89   | 2.38<br>±0.68  | <b>0.003</b> | 2.41<br>±1.05  | 2.03<br>±0.92  | <b>0.001</b> | 2.52<br>±0.88  | 2.11<br>±0.63  | <b>0.012</b> |
| Total testosteron   |             | 0.6<br>±0.17    | 0.47<br>±0.07  | <b>0.001</b> | 0.52<br>±0.18  | 0.41<br>±0.11  | <b>0.001</b> | 0.54<br>±0.21  | 0.45<br>±0.13  | <b>0.007</b> |
| DHEA-S              |             | 287.2<br>±123.6 | 248.6<br>±71.2 | <b>0.007</b> | 255.3<br>±80   | 228.5<br>±63.6 | <b>0.001</b> | 303<br>±141.4  | 236<br>±81.4   | <b>0.001</b> |

Gruplar arasında tedavi sonrası bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu oranları arasındaki değişim benzerdi ( $p=0.378$ ). Yani kullanılan medikasyon tipinden bağımsız olarak tüm gruplarda oral glukoz tolerans testi değerleri düzelmişti. Hirsutizmde düzelme açısından 3 farklı tedavi şekli karşılaştırıldığında her 3 grupta da hirsutizm skorlarında düzelme açısından fark izlenmedi ( $p=0.265$ ). Menstrüel siklusta düzelme ve total kilo kaybı açısından da her 3 tedavi şekli açısından fark izlenmedi (sırasıyla  $p=0.057$ ,  $p=0.356$ ).

## 5. TARTIŞMA

İnsülin direnci oldukça yaygın görülen ve kadın fertilitasını etkileyebilen, fenotipik heterojenitesi olan bir durumdur (150). PKOS, kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olup, menstrüel düzensizlik, anovulasyon, infertilite ve hiperandrojenemi ve hirsutizme neden olmaktadır (151,152).

Günümüzde metformin tip 2 DM tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan birisi olup insülin düzeylerini oldukça etkili bir şekilde azaltmaktadır (153). Metformin ayrıca insülin direnci ile birliktelik gösterebilen PKOS'ta da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (154). Metforminin yan etkileri oldukça iyi tanımlanmış olup bazı yan etkileri kullanımlarını da kısıtlamaktadır (153). İnozitol ise PKOS'ta metformine alternatif olarak kullanılabilen insülin sensitize edici bir ajandır. Myoinozitolün PKOS'ta kullanımı ile menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm ve metabolik ve hormonal değişikliklerde olumlu sonuçlara neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgular eşliğinde biz de PKOS'lu hastalarda myoinozitol, metformin ve myoinozitol+metformin kombine tedavilerinin, klinik durum ve biyokimyasal parametreler üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

Hem myoinozitol hem de metformin tedavileri yaşam tarzı değişiklikleri ile ilişkili olarak menstrüel siklusa anlamlı ve olumlu düzelme sağlanmaktadır. Papaleo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 PKOS'lu hastaya 6 ay myoinozitol tedavisi vermişler ve hastaların 22'sinde (%88) menstrüel sikluslarda düzelme olduğunu bildirmişlerdir (155). Gerli ve arkadaşlarının (184) yapmış olduğu çalışmada toplam 92 PKOS'lu hasta incelenmiş ve 14 haftalık myoinozitol tedavisi verilen 45 hastanın, tedavi sonrası %70'inde normal menstrüel patern izlendiği belirtilmiştir (156). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi öncesi grup 1'de hastaların %54.5' inde, grup 2'de hastaların %50 sinde ve grup 3'de hastaların %77.8'inde menstrüel sikluslarında düzelme olduğunu gördük. Her 3 tedavi şekli de benzer şekilde menstrüel parametrelerde düzelme sağlamıştır.

Literatürde PKOS'ta myoinozitol kullanımı ile hirsutizm skorlarında düzelmeyi araştıran çalışmalarda 6 aylık tedavi sonrası Ferriman-Gallwey skorunda anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (157-159). Hirsutizm ile ilgili veriler tedavi sonrası erken etkinin 6 ay sonra kliniğe yansıdığını göstermekle birlikte bizim çalışmamızda 3 ay sonunda Ferriman-Gallwey skorunda her 3 grupta da

istatistiksel anlamlı oranda düşüş izlenmiştir. Üç aylık tedavide sağlanan bu düşüşte; hastaların yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi öncesi dönemde karşılaştırıldığında anlamlı oranda kilo kaybının da etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

PKOS'ta, serum androjen seviyelerinde yükseklik ve bunun kliniğe yansımaları üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Tedavide kullanılan ajanların bir kısmı bu parametreler üzerine etki etmekte, serum androjen düzeylerini düşürmektedir. Zacche ve arkadaşları (160) 3 ay verilen myoinozitol tedavisinin sonrasında, yapılan değerlendirmede serbest testosteron ve total testosteron seviyelerinde anlamlı azalma izlenmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde her 3 grupta tedavi sonrası serbest testosteron, total testosteron ve DHEA-S düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre anlamlı oranda düşüktü.

PKOS'lu olgular ister normal kilolu olsunlar ister normalden fazla kilolu olsunlar insülin direncine sahiptirler. Bu olgularda bel çevresi, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu durum intraabdominal yağ dokusunun insülin direncini arttırdığının göstergesidir. Bilindiği gibi santral obezite metabolik sendromun bir bileşenidir ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk etkenidir (161).

Metformin glukoz transportunu artırarak PKOS'lu hiperinsülinemik hiperandrojenemik olgularda insülin seviyesini düşürerek, insülinin IGF-1 üzerinden olan etkisini azaltmakta ve sonuçta androjen seviyeleri de düşmektedir. Metformin tedavisinin insülin sensitivitesini arttırdığı ve serum insülin ve androjen konsantrasyonunu azalttığı, hirsutizmi azalttığı, ovulasyonu düzelttiği gösterilmiştir (162). Açlık glukoz seviyeleri ve OGTT değerleri 3 aylık metformin tedavisi ile azalmaktadır (163). Benzer şekilde myoinozitol tedavisi ile de açlık glukoz seviyeleri ve OGTT değerleri düşmektedir. Minozzi ve arkadaşları (158) benzer sonuçları HOMA-IR ve açlık insülini için de saptamışlar, ayrıca bu değerlerin oral kontraseptif + myoinozitol verilen grupta sadece oral kontraseptif verilen gruba göre anlamlı olarak daha fazla azaldığını bulmuşlardır. Zacche'nin yaptığı 50 olguyu dahil ettikleri çalışmada da 3 aylık myoinozitol kullanımı sonrası HOMA-IR ve açlık insülin değerlerinde anlamlı azalma saptamışlardır (160). Bizim çalışmamızda da her üç grupta da bozulmuş açlık glukozu ve

bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların 3 aylık tedavi sonrası değerlerinin anlamlı oranda düzeldiğini gördük.

K. Nas ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptığı araştırmada metformin, myoinozitol ve metformin+myoinozitol kombine tedavilerini retrospektif karşılaştırdıkları çalışmada etkinlik açısından myoinozitol ve metformin grubu arasında fark bulamamışlardır (164). Ek olarak yazarlar kilo kaybı ve HOMA-IR skorlarında olumlu fakat istatistiksel anlamlı olmayan değişiklikler bildirmişlerdir. İstatistiksel anlam bulamamasını ise çalışma süresinin kısa olması ile açıklamışlardır. Biz çalışmamızda her 3 grupta da hem hirsutizm skorları, hem VKİ değişimi, hem de glukoz tolerans testinde tedavi öncesi ve sonrası değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişiklikler bulduk.

PKOS etyopatogenezi halen net olarak ortaya konulamadığı için tedavisi de genellikle semptomatik olmaktadır. Fakat hastalardaki hiperandrojenemi, insülin direnci, oligo/anovülasyon ve obezite kısır döngüsüne yol açan nedenlerden biri ortadan kalktığında ve buna ek olarak hastanın yaşam tarzı olumlu yönde değiştiğinde, tüm tablo normalleşmektedir. Biz de çalışmamızda her üç grup tedavi şeklinin sonuçlarının benzer olduğunu gördük. Bu durum kilo kaybının yarattığı pozitif etkinin de bir göstergesi olabilir. Çalışmamızın kısıtlı yanları retrospektif olması ve sadece yaşam tarzı değişikliği önerilen bir kontrol grubunun olmaması idi.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda myoinozitol tedavisinin insülin direnci olan PKOS'lu hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerdeki düzelmeler açısından en az metformin tedavisi kadar başarılı olduğunu gördük. Metformin ile birlikte myoinozitol kullanımının tek başına metformin veya myoinozitolden daha fazla fayda sağlamadığı da çıkan sonuçlarımız arasındadır. Ayrıca metforminin literatürde bildirilen çok sayıda yan etkileri bulunmakla birlikte myoinozitolün bildirilen belirgin bir yan etkisi bulunmamaktadır. İleride PKOS'ta insülin direncinde myoinozitolün etkinliğini metformin ile karşılaştıran çalışmalar ile birlikte terapötik etkinlikleri daha net ortaya konulacaktır.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif ve metabolik problemlerle birliktelik gösteren kronik anovülasyon ve hiperandrojenemi ile karakterizedir. Çok sayıda araştırmada insülin direncinin PKOS etyopatolojisinde altta yatan ana nedeni oluşturduğu bildirilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği ve insülin sensitize edici ajanlar insülin direnci ve hiperinsülinemisi olan kadınlarda, endokrinolojik ve klinik parametreleri normale döndürmek için sıkça kullanılmaktadır. Metformin tedavisi bu amaçla en sık kullanılan yaklaşım iken son zamanlarda bir nutrisyonel destek olan myoinozitolün de kullanımı artmıştır. Bu retrospektif çalışmadaki amacımız myoinozitol (4 gr myoinozitol + 400 mcg folik asit/gün) tedavisini metformin (ortalama 1700 mg/gün) tedavisi ve iki tedavinin kombinasyonunun PKOS’lu kadınlardaki terapötik etlinliğini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu onayı alınarak başlandı. Reprodüktif yaştaki 68 PKOS hastasının 3 aylık hasta kayıtları (myoinozitol metformin ve her iki insülin sensitize edici ajanı kullanan hastalar) retrospektif olarak incelendi. Hastaların tamamında insülin direnci olup, hiçbir diabetes mellitus değildi. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı. Hirsutizm tanısı modifiye Ferriman Gallwey skorlaması ile konuldu. Oral glokoz tolerans testi (OGTT) (75 gr) ile 0. dk ve 120. dk glokoz düzeyleri, prolaktin, tiroid stimüle edici hormone (TSH), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit, total kolesterol, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), total testosteron, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyleri ölçülerek 3 aylık tedavi sonrası olan değerleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tüm gruplarda menstrüel düzen, vücut kitle indeksi (VKİ), modifiye Ferriman Gallwey skorları, OGTT’nin 0. ve 120. dk glukoz düzeyleri, total testostereone, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinde istatistiksel anlamlı oranda düzelme görülmüştür ( $p<0.005$ ).

**Sonuç:** Üç grup arasında VKİ, modifiye Ferriman Gallwey skorları ve andoren düzeylerinde azalma açısından farklılık bulunmadı. Sonuçta myoinozitol tedavisinin insülin direnci olan hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerinde düzelme açısından metformin tedavisi kadar başarılıydı. Metformin ile birlikte

myoinozitol kullanımının tek başına metformin veya myoinozitolden daha fazla fayda sağlamamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hirsutizm, İnsülin direnci, Metformin, Myoinositol, PKOS.



## 8. ABSTRACT

**Objective:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism that results in reproductive and metabolic disorders. Several studies have reported that insulin resistance is the main underlying cause of PCOS. Life-style treatment and insulin sensitizers are commonly used in the management of women with insulin resistance and consequent hyperinsulinemia, to restore the normal endocrinological and clinical parameters. Metformin is considered one of the first approaches to this pathology but in recent years, as a nutritional support myoinositol usage is in increasing frequency. The aim of this retrospective data analysis was to evaluate the therapeutic efficacy of myoinositol (4 g myoinositol plus 400 mcg folic acid/day) versus metformin (on average 1700 mg/day) versus myoinositol plus metformin treatments in patients with PCOS.

**Materials and Method:** This retrospective study was conducted after the approval by the Clinical Research Ethics Committee of Faculty of Medicine. Records about 3 months treatment (myoinositol or metformin or both insulin sensitizers) at 68 PCOS women in reproductive age were analyzed retrospectively. The patients showed symptoms of insulin resistance without diabetes mellitus. All patients were evaluated for anthropometric measurements. Hirsutism was assessed by modified Ferriman Gallwey score were calculated. Glucose levels at 0 min, and 120 min during an 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), prolactin, thyroid stimulating hormone (TSH), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglyceride, total cholesterol, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels were measured and compared with the levels after 3 months of the treatment.

**Results:** All the groups showed a significant improvement ( $p < 0.05$ ) in menstrual cycle, body mass index (BMI), modified Ferriman Gallwey scores, glucose levels at 0 and 120 minutes of OGTT, total testosterone, free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels ( $p < 0.005$ ).

**Discussion:** No significant differences were found between the three groups for reducing BMI, modified Ferriman Gallwey scores, and androgen levels. In

conclusion, we concluded that myoinositol treatment in patients with insulin resistance was as successful as metformin treatment in terms of improvement in clinical and laboratory parameters. The use of myoinositol in combination with metformin alone does not provide much benefit from metformin or myoinositol alone treatments.

**Keywords:** hirsutism, insulin resistance, metformin, myoinositol, PCOS.



## 9. KAYNAKLAR

- 1) March WA., Moore VM., Willson KJ., Phillips DI., Norman RJ., Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2): p. 544-51.
- 2) Sanchón R., Gambineri A., Alpañés M., Martínez-García MÁ., Pasquali R., Escobar-Morreale HF. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Hum Reprod.* 2012;27(4): p. 1209-16.
- 3) The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus whorkshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(1):19–25.
- 4) Zawadzki JK, Danif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetine FP, et al, (eds). *Polycystic ovary syndrome.* Cambridge, England: Blackwell Science. 1992; 377-84.
- 5) Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774–800.
- 6) Carmina E., Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82(3): p. 661-5.
- 7) Salehi M., Bravo-Vera R., Sheikh A., Gouller A., Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism.* 2004; 53(3): p. 358-76.
- 8) Arroyo A., Laughlin GA., Morales AJ., Yen SS. Inappropriate Gonadotropin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome: Influence of Adiposity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1997;82:11:3728-34.
- 9) Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale HF., Futterweit W., et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility.* 2009;91: 456-89.
- 10) Amato P., Simpson, JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004;18:5:707–18.

- 11) Baillargeon JP., Iuorno MJ., Nestler JE. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46: 325-40.
- 12) Papaleo E., Unfer V., Baillargeon JP., Fusi F., Occhi F., De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1750-4.
- 13) Berridge MJ. Inositol trisphosphate as a second messenger in signal transduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;494:39-51.
- 14) Constantino D., Minozzi G., Minozzi E., Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13: 105-10.
- 15) Wallace TM., Levy JC., Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-95.
- 16) Gayoso-Diz P., Otero-González A., Rodríguez-Alvarez AX., Gude F., García F., De Francisco A., et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13: 47.
- 17) Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 781-5.
- 18) Stein IF., Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *AJOG.* 1935; 29: 181-91.
- 19) McArthur JW., Ingersoll FM., Worcester J. The urinary excretion of interstitialcell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18: 1202-15.
- 20) Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.
- 21) Huang I., Gibson M., Peterson CM. Endokrin Hastalıklar. İçinde: Berek JS. (Editör). *Berek&Novak Jinekoloji.* 14. baskı İstanbul: Nobel Matbacılık, 2011; 28: 1069-137.
- 22) Chang RJ., Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:397-408.

- 23) Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale HF., Futterweit W., et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
- 24) Tsilchorozidou T., Overton C., Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2004; 60: 1-17.
- 25) Hayes FJ., Taylor AE., Martin KA., Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen Dynamics. *J Clin Endocrinol metab.* 1998;83:2243.
- 26) Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1223-36.
- 27) Bulun SE. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Elsevier Saunders, 2011, pp. 622-32.
- 28) Goodarzi MO., Dumesic DA., Chazenbalk G., Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2011;7, 219-31.
- 29) Nelson VL., Legro RS., Strauss JF., McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular Endocrinology*. 1999; Jun;13(6):946-57.
- 30) Anttila L., Ding YQ., Ruutiainen K., Erkkola R., Irjala K., Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1991;55:1057-61.
- 31) Harwood K., Vuguin P., DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68:20917.
- 32) Durlinger AL., Visser JA., Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002; Nov;124(5):601-9.

- 33) Ingraham HA., Hirokawa Y., Roberts LM., Mellon SH., McGee E., Nachtigal MW., et al. Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research*. 2000;55:53-67.
- 34) Jonard S., Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reproduction Update*. 2004; Mar-Apr;10(2):107-17.
- 35) Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S., et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; Dec;88(12):5957-62.
- 36) MacConell LA., Leal AM., Vale WW. The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions. *Endocrinology*. 2002; Mar;143(3):1066-75.
- 37) Uilenbroek JT., Woutersen PJ., van der Schoot P. Atresia of preovulatory follicles: gonadotropin binding and steroidogenic activity. *Biology of Reproduction*. 1980; Aug;23(1):219-29.
- 38) Wood JR., Ho CK., Nelson-Degrave VL., McAllister JM., Strauss JF. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *Journal of Reproductive Immunology*. 2004; Aug;63(1):51-60.
- 39) Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995; 333: 853-61.
- 40) Unluhizarci K., Kelestimur F., Bayram F., Sahin Y., Tutuş A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:231-6.
- 41) Moran C., Knochenhauer E., Boots LR., Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril*. 1999;71:671-4.
- 42) Gilling-Smith C., Willis DS., Beard RW., Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1158-65.

- 43) Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*. 2003; 80: 259-61.
- 44) Kasuga M., Hedou JA., Yamada KM., Kahn CR. The structure of the insulin receptor and its subunits: evidence for multiple nonreduced forms and a 210 kD possible proreceptor. *J Biol Chem*. 1982; 257:1032-9.
- 45) Frattali AL., Treadway JL., Pessin JE. Transmembrane signaling by the human insulin receptor kinase. Relationship between intramolecular  $\beta$  subunit trans and cis autophosphorylation and substrate kinase activation. *J Biol Chem*. 1992; 267:19521-8.
- 46) Apridonidze T., Essah PA., Iuorno MJ., Nestler JE. Prevalence and characteristic of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 Apr;90(4):1929-35.
- 47) Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecologica*. 2006; Apr;58(2):109-14.
- 48) Vrbikova J., Cifkova R., Jirkovska A., Lanska V., Platilova H., Zamrazil V., et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2003;May;18(5):980-4.
- 49) Holte J., Gennarelli G., Berne C., Bergh T., Lithell H. Elevated ambulatory daytime blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a prehypertensive state? *Human Reproduction*. 1996;Jan;11(1):23-8.
- 50) Elting MW., Korsen TJ., Bezemer PD., Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Human Reproduction*. 2001; Mar;16(3):556-60.
- 51) Legro RS., Kusanman AR., Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2001; Dec 1;111(8):607-13.
- 52) Berneis K., Rizzo M., Hersberger M., Rini GB., Di Fede G., Pepe I., et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Clinical Practice*. 2009; Jan;63(1):56-62.
- 53) Glueck CJ., Morrison JA., Goldenberg N., Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary

- syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2009; May;58(5):714-21.
- 54) Nestler JE., Jakubowicz DJ., de Vargas AF., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2001-5.
  - 55) Barbieri RL., Makris A., Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca, *Obstet Gynecol*. 1984; 64:73-80.
  - 56) Book CB., Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3110-6.
  - 57) NormanRJ., Hickey T., Moran LJ., Boyle J., Wang J., Davies M. Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004; 1266:225–32.
  - 58) Iuorno MJ., Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:153–83.
  - 59) Lillioja S., Mott DM., Spraul M., Ferraro R., Foley JE., Ravussin E., et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329:1988-92.
  - 60) Legro RS., Spielman R., Urbanek M., Driscoll D., Strauss JF 3rd., Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:217-56.
  - 61) Yildiz BO., Yarali H., Oguz H., Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2031-6.
  - 62) Dasgupta S., Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med*. 2008; 54: 115-25.
  - 63) Ehrmann DA., Barnes RB., Rosenfield RL., Cavaghan MK., Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141-6.

- 64) Goodarzi MO., Jones MR., Chen YD., Azziz R. First evidence of genetic association between AKT2 and polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2008; 31:2284–7.
- 65) Crosignani PG., Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heteogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7:3-7.
- 66) Pişkinçaya S., Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36:168-74.
- 67) Balen AH., Conway GS., Kaltsas G., Techatrasak K., Manning PJ., West C., et al. Polycytic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction*. 1995; 10:2107-11.
- 68) Ehrmann DA., Liljenquist DR., Kasza K., Azziz R., Legro RS., Ghazzi MN. PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48–53.
- 69) Hatch R., Rosenfield RL., Kim MH., Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:815-30.
- 70) Wijeyaratne CN., Balen AH., Barth JH., Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57(3): 343-50.
- 71) Futterweit W., Dunaif A., Yeh HC., Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(5 Pt 1): 831-6.
- 72) O'Driscoll JB., Mamtara 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): 231-6.
- 73) Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med*. 2003; 70: 31-45.
- 74) Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC., et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 453–62.

- 75) Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physcian*. 2003; 68: 697-704.
- 76) Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992; 41: 1257-66.
- 77) Alvarez-Blasco F., Botella-Carretero JL., San Millán JL., Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. 2006; 166(19): 2081-6.
- 78) Laitinen J., Taponen S., Martikainen H., Pouta A., Millwood I., Hartikainen AL., et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(6):710-5.
- 79) Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Surv*. 1999; 54(6): 403-13.
- 80) Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl*. 1988; 723:121-34.
- 81) Costello MF., Misso ML., Wong J., Hart R., Rombauts L., Melder A., et al. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012 Aug;52(4):400-3.
- 82) Qiao J., Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(1): 17-33.
- 83) Surrey ES., DeZiegler D., Gambone JC., Judd HL. Preoperative localization of androgen secretion tumors: clinical, endocrinologic, and radiologic evaluation of ten patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; Jun;158(6 Pt 1):1313-22.
- 84) McClamrock HD., Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1992;57:257-74.
- 85) Pasquali R., Casimirri F., Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12(suppl 1):82-7.

- 86) Taponen S., Martikainen H., Järvelin MR., Laitinen J., Pouta A., Hartikainen AL., et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:141-7.
- 87) Memili S., Şar F., Memili V., Kazancıoğlu R. Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direnci ve Antropometrik Ölçümler. *Haseki Tıp Bülteni.* 2009;47 (1), 6-12.
- 88) Altuntas Y., Bilir M., Ozturk B., Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril.* 2003;80:133-42.
- 89) Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek ME., Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:500-3.
- 90) Unlühizarci K., Ozocak M., Tanriverdi F., Atmaca H., Keleştimur F. Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the first degree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87:1377-82.
- 91) Urbanek M., Legro RS., Driscoll D., Strauss JF 3rd., Dunaif A., Spielman RS. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1311-3.
- 92) Van Hooff MH., Voorhorst FJ., Kaptein MB., Hirasing RA., Koppenaal C., Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril.* 2000 Jul;74(1):49-58.
- 93) Gitsch G., Hanzal E., Jensen D., Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 504-8.
- 94) Niwa K., Imai A., Hashimoto M., Yokoyama Y., Mori H., Matsuda Y., et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep.* 2000;7:89-93.

- 95) Stuart CA., Peters EJ., Prince MJ., Richards G., Cavallo A., Meyer WJ 3rd. Insulin resistance with acanthosis nigricans: The roles of obesity and androgen excess. *Metabolism*.1986;35:197-205.
- 96) Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *AmJ Med*. 1995;98:27S-32S.
- 97) Kelly CC., Lyall H., Petrie JR., Gould GW., Connell JM., Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 2453.
- 98) Talbott EO., Zborowski JV., Boudreaux MY., McHugh-Pemu KP., Sutton-Tyrrell K., Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 6061-7.
- 99) Wild RA., Painter PC., Coulson PB., Carnith KB., Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM*. 1985; 61: 94-51.
- 100) Sampson M., Kong C., Patel A., Unwin R., Jacobs H. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1996; 45: 623-9.
- 101) Schneider DJ., Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coron Artery Dis*. 1996; 7: 813-7.
- 102) Ehrmann DA., Liljenquist DR., Kasza K., Azziz R., Legro RS., Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;Jan;91(1):48-53.
- 103) Vgontzas AN., Legro RS., Bixler EO., Grayev A., Kales A., Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;Feb;86(2):517-20.
- 104) Setji TL., Holland ND., Sanders LL., Pereira KC., Diehl AM., Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young

- women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;May;91(5):1741-7.
- 105) Dantas WS., Gualano B., Rocha MP., Barcellos CR., dos Reis Vieira Yance V., Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *Scientific World Journal.* 2013;5;2013:178364.
  - 106) Franks S., Stark J., Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2008, 14(4):367-78.
  - 107) Shannon M., Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012, 57:221–30.
  - 108) Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010, 8(5):375-94.
  - 109) Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 1994; May;73(5):407-12.
  - 110) Boomsma CM., Eijkemans MJ., Hughes EG., Visser GH., Fauser BC., Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 2006;Nov-Dec;12(6):673-83.
  - 111) Kiddy DS., Hamilton-Fairley D., Bush A., Short F., Anyaoku V., Reed MJ., et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36:105-11.
  - 112) Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs.* 2006;66(7):903-12.
  - 113) Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health.* 2011;3:25-35.
  - 114) Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 2005;May-Jun;11(3):277-91.

- 115) Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *The New England Journal of Medicine*. 2003;Oct 9;349(15):1443-50.
- 116) Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2004;Oct;13(10):1295-305.
- 117) Burkman RT Jr. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *The American Journal of Medicine*. 1995;Jan 16;98(1A):130-6.
- 118) Cassidenti DL., Paulson RJ., Serafini P., Stanczyk FZ., Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alphareductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*. 1991;78:103–7.
- 119) Carlström K., Karlsson R., Von Schoultz B. Diurnal rhythm of and effects on oral contraceptives on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) are related to alterations in serum albumin rather than to changes in adrenocortical steroid secretion. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62:361–8.
- 120) Hill KM. Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. *The Nurse Practitioner*. 2003 Jul;28(7 Pt 1):8-17, 22-3, table of contents; quiz 3-5.
- 121) Legro RS., Chiu P., Kunesman AR., Bentley CM., Dodson WC., Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;May;90(5):2571-9.
- 122) Gambineri A., Patton L., Vaccina A., Cacciari M., Morselli-Labate AM., Cavazza C., et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; Oct;91(10):3970-80.
- 123) Nestler JE., Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; Dec;82(12):4075-9.

- 124) Nestler JE., Jakubowicz DJ., Evans WS., Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998; Jun 25;338(26):1876-80.
- 125) Nestler JE. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement. *Human Reproduction.* 2002;Aug;17(8):1950-3.
- 126) Mansfield R., Galea R., Brincat M., Hole D., Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril.* 2003;79:956-62.
- 127) Attia GR., Rainey WE., Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril.* 2001;76:517-24.
- 128) Costello MF., Shrestha B., Eden J., Johnson NP., Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Human Reproduction.* 2007;May;22(5):1200-9.
- 129) Genazzani AD., Lanzoni C., Ricchieri F., Baraldi E., Casarosa E., Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol.* 2007;Mar;23(3):146-52.
- 130) Morin-Papunen L., Rautio K., Ruokonen A., Hedberg P., Puukka M., Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;Oct;88(10):4649-54.
- 131) Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Protogerou A., Piperi C., Papamichael C., Aessopos A., et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;May;152(5):749-56.
- 132) Lam PM., Cheung LP., Haines C. Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:33–39.
- 133) Franks S. Assessment and management of anovulatory infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:639–51.

- 134) Glueck CJ., Goldenberg N., Streicher P., Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep.* 2003;3:303–312.
- 135) Goodarzi MO., Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003; 80:255–8.
- 136) Baillargeon JP. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6:1012–22.
- 137) Pelusi C., Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Pathophysiology and treatment implications. *Treat Endocrinol.* 2003;2:215–30.
- 138) Mitwally MF., Witchel SF., Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9:163-7.
- 139) Baillargeon JP., Jakubowicz DJ., Iuorno MJ., Jakubowicz S., Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004;82:893-902.
- 140) Rouzi AA., Ardawi MS. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:428-35.
- 141) Yilmaz M., Biri A., Karakoc A., Toruner F., Bingol B., Cakir N., et al. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:1003-8.
- 142) Ortega-Gonzalez C., Luna S., Hernandez L., Crespo G., Aguayo P., Arteaga-Troncoso G., et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1360-5.
- 143) Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006;443(7112):651–7.
- 144) Kane MT., Norris M., Harrison RA. Uptake and incorporation of inositol by preimplantation mouse embryos. *J Reprod Fert.* 1992;96(2):617–25.

- 145) Balla T. Inositol-lipid binding motifs: signal integrators through protein-lipid and protein-protein interactions. *J Cell Sci.* 2005;118(Pt10):2093–104.
- 146) Nestler E., Jakubowicz DJ., Reamer P., Gunn RD., Allan G. Ovulatory and metabolic effects of d chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–20.
- 147) Genazzani AD., Lanzoni C., Ricchieri F., Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(3):139–44.
- 148) Wolf JE Jr., Shander D., Huber F., Jackson J., Lin CS., Mathes BM., et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol.* 2007;Jan;46(1):94-8.
- 149) Azziz R., Black VY., Knochenhauer ES., Hines GA., Boots LR. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:946-50.
- 150) Stern SE., Williams K., Ferrannini E., DeFronzo RA., Bogardus C., Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005; 54: 333-9.
- 151) Ciampelli M., Fulghesu AM., Cucinelli F., Pavone V., Ronsisvalle E., Guido M., et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp.* 1999; 48:167-72.
- 152) Dunaif A., Hoffmann AR. Insulin resistance and hyperandrogenism: clinical syndromes and possible mechanisms. In: Pancheri P., Zichella L. (editors): *Biorythms and Stress in the Physiopathology of Reproduction.* Hemisphere Publishin. 1998; 293-317.
- 153) Inas T., Brigid G. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes.* 2017;18: 10-6.

- 154) Legro RS., Arslanian SA., Ehrmann DA., Hoeger KM., Murad MH., Pasquali R., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *JCEM*. 2013; 98:4565-92
- 155) Papaleo E., Unfer V., Baillargeon JP., De Santis L., Fusi F., Brigante C., et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(12):700–3.
- 156) Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo GC. Randomized, double blind placebocontrolled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur RevMed Pharmacol. Sci*.2007;11(5):347–54.
- 157) Somunkiran A., Yavuz T., Yucel O., Ozdemir I. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134(2):196–201
- 158) Minozzi M., Costantino D., Guaraldi C., Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(11):920–4.
- 159) Minozzi M., D’Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(4):579–82.
- 160) Zacchè MM., Caputo L., Filippis S., Zacchè G., Dindelli M., Ferrari A. Efficacy of myoinositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(8):508–13
- 161) Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22: 261-74.
- 162) Norman RJ., Kidson WJ., Cuneo RC., Zacharin MR. Metformin and intervention in polycystic ovary syndrome. Endocrine Society of Australia, the Australian Diabetes Society and the Australian Paediatric Endocrine Group. *Med J Aust*. 2001; 174: 580-3.

- 163) Morin-Papunen L., Vauhkonen I., Koivunen R., Ruokonen A., Martikainen H., Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 148-56.
- 164) Nas K., L. Tüü. A comparative study between myo-inositol and metformin in the treatment of insulin-resistant women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017; 21 (2 Suppl): 77-82.



## 10. EKLER

Ek 1: 01/11/2017 Tarih ve 618 Sayılı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

**KARAR**

|                                       |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                  | ETİK KURULUN ADI                                                                                                                                                                                | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                                                                     |
|                                       | AÇIK ADRESİ:                                                                                                                                                                                    | Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok<br>1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA                                               |
|                                       | TELEFON                                                                                                                                                                                         | 0 (242) 249 69 54                                                                                                                                      |
|                                       | FAKS                                                                                                                                                                                            | 0 (242) 249 69 03                                                                                                                                      |
|                                       | E-POSTA                                                                                                                                                                                         | etik@akdeniz.edu.tr                                                                                                                                    |
|                                       | ETİK KURUL KODU                                                                                                                                                                                 | 2012-KAEK-20                                                                                                                                           |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ<br>UNVANI/ADI/SOYADI |                                                                                                                                                                                                 | Doç.Dr.Mehmet SAKINCI                                                                                                                                  |
| ARAŞTIRMANIN AÇIK<br>ADI              |                                                                                                                                                                                                 | Polikistik Over Sendromunda Metmorfin, Myoinositol ve Metmorfin Myoinositol Kombine<br>Tedavilerinin Etkilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi |
| KARAR BİLGİLERİ                       | Karar No: 618                                                                                                                                                                                   | Tarih: 01.11.2017                                                                                                                                      |
|                                       | Yukarıdaki bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına<br>oy birliği ile karar verilmiştir.<br><br>Araştırmacılara çalışmalarında başarılar dileriz |                                                                                                                                                        |

Prof.Dr. Ayda FAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU  
Üye

Doç.Dr.Gülşüm Özge BAYSAL  
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehmet TÜRKAY  
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye

Prof.Dr.Bilge KARSLI  
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN  
Üye

Yrd.Doç.Dr.Banu NUR  
Üye

Prof.Dr.Dilara İNAN  
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Veli YAZISIZ  
Üye

Doç.Dr.Oğuz DURSUN  
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR  
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN  
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL  
Üye