

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN
UZUN DÖNEM KARDİYOMETABOLİK SONUÇLARI

Dr. Özlem DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ

ANKARA

2013

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN
UZUN DÖNEM KARDİYOMETABOLİK SONUÇLARI

Dr. Özlem DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaki katkıları sebebiyle tez danışmanım Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız'a, bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, verilerin toplanması ve tez yazımındaki katkıları sebebiyle Uzm. Dr. Neşe ınar'a, istatistiksel verilerin analizinde yardımları sebebiyle Biyoistatistik bölümü araştırma görevlisi Jale Karakaya'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eşim Dr. İzzet Doğan'a desteği için teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem Doğan

ÖZET

Doğan Özlem, Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Kardiyometabolik Sonuçları - Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2013.

Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik over görünümü ile karakterize, insulin direnci ve metabolik sendrom gibi metabolik bozukluklarla ilişkili bir endokrinopatidir. Uzun dönemde kardiyometabolik sağlık üzerine önemli etkileri olduğu düşünölen bu sendromun tedavisinde oral kontraseptif (OK), anti-androjenler ve metformin kullanılmaktadır. Ancak PKOS'un kendisinin ya da PKOS'da OK tedavisinin uzun dönem sonuçlarıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızla retrospektif olarak en az 2 yıl takibi olan 90 PKOS hastasının klinik ve kardiyometabolik parametrelerinin zamanla ve ilaç kullanımıyla değişimini araştırdık. Araştırmamızda tanı sırasındaki ve son vizitlerdeki vücut ağırlığı (VA), vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel/kalça oranı (BKO), kan basıncı, modifiye Ferriman-Gallwey skoru (mFG), testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), serbest androjen indeksi (FAI), 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) 0. dk, 120. dk glukoz, açlık insulin, homeostatik model – insulin direnci (HOMA-IR) ve lipid profilleri değerlendirildi. Çalışma sonucunda 90 hastanın yaklaşık 32 aylık OK kullanımı ve 44 aylık bir takibiyle VA, VKİ, bel çevresi, BKO, OGTT 0. dk glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve SHBG'de istatistiksel anlamlı artış, mFG skoru, testosteron düzeyi ve FAI'de istatistiksel anlamlı azalma dikkati çekti. Glukoz toleransı ve metabolik sendrom ile ilgili tanı anında ve son vizitlerde yapılan değerlendirmelerde istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı. Hastalarda görölen VA, VKİ, bel çevresi ve BKO artışları, hastalığın doğal seyrinin bir sonucu veya diğer çalışmalarda desteklenmese de OK kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünöldü. OK tedavisinin hiperandrojenizmin düzelmesinde etkin olduğu ve bunu yaparken, glukoz metabolizmasında istatistiksel anlamlı kötüleşmeye neden olmadığı göröldü. Total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde de muhtemel OK etkisine bağlanabilecek istatistiksel anlamlı yükselmeler göze çarptı. Ayrıca OK'in tek başına ve anti-androjen ya da metformin ile kombine kullanımı ile ilgili yapılan değerlendirmelerde

OK kombinasyon kullanımının tek başına OK kullanımına göre HDL yükselmesinde daha etkin olduğu görüldü. Ancak çalışmamızdan elde edilen verilerin doğrulanması için daha uzun süreli ve daha çok hastanın dahil edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Oral kontraseptif, kardiyometabolik sonuçlar, polikistik over sendromu

ABSTRACT

Doğan Özlem, Long-Term Cardiometabolic Results of Polycystic Ovary Syndrome - Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine - Thesis in Internal Medicine, Ankara 2013. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) characterized by hyperandrogenism, oligo-anovulation and polycystic ovaries is an endocrinopathy that is associated with metabolic disorders such as insulin resistance and metabolic syndrome. PCOS appears to carry long-term cardiometabolic risk. Oral contraceptives (OCs), anti-androgenic agents and metformin therapy is used for the long-term management of PCOS. However, there are insufficient data on long-term cardiometabolic outcome of PCOS and effects of OCs in treatment of PCOS. In our study, we investigated alterations in clinical and cardiometabolic parameters of 90 PCOS patients who had a follow-up of at least 2 years and OCs use. For this purpose we evaluated patients' body weight, body mass index (BMI), waist circumference, waist to hip ratio (WHR), blood pressure, modified Ferriman-Gallwey (mFG) score, testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG), free androgen index (FAI), glucose levels at 0 min, and 120 min during an oral glucose tolerance test (OGTT), fasting insulin, HOMA-IR, and lipid profiles. At the end of the study with 32-month use of OCs and 44-month follow-up of 90 patients, body weight, BMI, waist circumference, WHR, OGTT 0. min glucose, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) and SHBG levels were increased, whereas mFG score, testosterone and FAI were decreased. The frequency of glucose intolerance and metabolic syndrome did not change between the time of diagnosis and final visit. Body weight, BMI, waist circumference, and WHR increases may be a primary long-term outcome of PCOS or result of OCs use. While OCs treatment is effective on hyperandrogenism, there was no significant worsening of glucose homeostasis. Increase of total cholesterol, LDL, and HDL levels appear to be associated with OCs use. We compared the therapies of OCs alone and OC combined with anti-androgens or metformin. OC combination was more effective than OC therapy alone on HDL increase in PCOS patients. Long-term prospective studies with larger populations are needed the confirm findings of the present study.

Key words: Oral contraceptive, cardiometabolic results, polycystic ovary syndrome

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Polikistik Over Sendromu	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Patofizyoloji.....	3
2.1.3. Klinik Bulgular	7
2.1.4. Tanı	9
2.1.5. Tedavi	13
2.2. Polikistik Over Sendromu ve Kardiyometabolik Risk	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	24
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	24
3.2. İstatistiksel Yöntem	25
4. SONUÇLAR	26
4.1. Klinik Göstergeler	26
4.2. Hormonal ve Biyokimyasal Göstergeler	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
Ek-1	66
Ek-2	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

AES : Androgen Excess and PCOS Society

AMH : Anti-müllerian hormon

AUC : Eğri altında kalan alan

BKO : Bel kalça oranı

CA : Siproteron asetat

CYP11A1 : Kolesterol desmolaz

CYP17A1 : 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz

DHEA : Dihidroepiandrosteron

DHEAS : Dihidroepiandrosteron sülfat

DM : Diabetes mellitus

DRSP : Drospirenon

EE : Etilin estradiol

EE/CA : Etilin estradiol/siproteron asetat

EE/DRSP : Etilin estradiol/drospirenon

FAI : Serbest androjen indeksi

FSH : Follikül uyarıcı hormon

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

HA : Hiperandrojenizm

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA-IR : Homeostatik model - insulin direnci

HSD3B2 : 3- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II

IFG : Bozulmuş açlık glukozu

IGF : İnsulin benzeri büyüme faktörü

IGF-BP : İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein

IGT : Bozulmuş glukoz toleransı

IPG : Fosfoinositoglikan

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LH : Luteinizan hormon

MAP2K1 : Mitojenle aktiflenen protein kinaz 1

mFG : Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması

MPA : Medroksiprogesteron asetat

MS : Metabolik sendrom

NGT : Normal glukoz toleransı

NIH : Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri

OA : Oligo-anovulasyon

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

OK : Oral kontraseptif

PI3K : Fosfoinositid 3-kinaz

PKB : Protein kinaz B

PKO : Polikistik over

PKOS : Polikistik over sendromu

R² : Belirleme katsayısı

SHBG : Seks hormon bağlayıcı globulin

TG : Trigliserit

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

T4 : Tiroksin

U.C. : Standardize edilmemiş katsayı

VA : Vücut ağırlığı

VKI : Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Ovaryen hiperandojenizm patofizyolojisi.....	5
--	---

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Polikistik over sendromu ayırıcı tanısı	11
Tablo 2.2. Polikistik over sendromu fenotipleri ve özellikleri.....	13
Tablo 2.3. Oral kontraseptif kullanım kontraendikasyonları	16
Tablo 2.4. Polikistik over sendromunda tedavi seçenekleri.....	20
Tablo 4.1. Hastaların fenotiplere ve ilaç kullanımına göre dağılımı.....	27
Tablo 4.2. Hastaların tanı ve son vizitlerindeki klinik parametreleri.....	27
Tablo 4.3. Hastaların fenotiplerine göre klinik parametrelerin tanı ve son vizitlerindeki değişimi	29
Tablo 4.4. Hastaların ilaç kullanımlarına göre klinik parametrelerin tanı ve son vizitlerindeki değişimi ile gruplar arası değişimlerin değerlendirilmesi ..	30
Tablo 4.5. Hastaların tanı ve son vizitlerindeki hormonal ve biyokimyasal parametreleri.....	31
Tablo 4.6. Hastaların fenotiplerine göre hormonal ve biyokimyasal parametrelerin tanı ve son vizitlerindeki değişimi.....	33
Tablo 4.7. Hastaların ilaç kullanımlarına göre hormonal ve biyokimyasal parametrelerin tanı ve son vizitlerindeki değişimi ile gruplar arası değişimlerin değerlendirilmesi	34
Tablo 4.8. Klinik ve biyokimyasal değişimlere etki eden faktörler.....	35
Tablo 4.9. Hastaların tanı ve son vizitlerine göre glukoz toleransı ve metabolik sendrom sıklığının değişimi	36
Tablo 4.10. Hastaların tanı ve son vizitlerindeki glukoz toleransı ve metabolik sendrom sıklığının ilaç kullanımına göre değişimi	37
Tablo 4.11. Metabolik sendrom komponentlerinin tanı ve son vizitteki değişimi.....	37
Tablo 4.12. Metabolik sendrom komponentlerinin tanı ve son vizitteki değerlerinin ilaç kullanımına göre değişimi	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda %5-10 oranında görülen bir endokrinopatidir. Oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü gibi karakteristik bulguları olmasına rağmen semptom ve bulguların heterojenliği ve tanı kriterleriyle ilgili tartışmaların devam etmesi tanısını zorlaştırmaktadır. Patogenezinde nöroendokrin bozukluklar, ovaryen bozukluklar ve insulin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir. PKOS, doğurganlık çağındaki etkilerinin yanında uzun dönem kardiyometabolik sağlık üzerine etkili olabilecek diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık riski ile de ileri yaşlarda etkisi devam edebilecek bir sendromdur. Tedavisinde ön planda oral kontraseptifler (OK), anti-androjen ilaçlar ve metformin kullanılmaktadır. OK'lerin her ne kadar oligo-anovulasyon ve hiperandrojenemi tedavisinde etkin olduğu gösterilse de glukoz metabolizması ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri net olarak bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili yapılmış sınırlı sayıda uzun süreli çalışma, OK kullanımının uzun dönem riskler açısından koruyucu olduğunu düşündürmesine rağmen, mevcut çalışmalar genel yargıya varmak için yeterli değildir. Tüm hayatı etkileyen bu sendromda, gerek hastalığın kendisinin gerekse tedavilerin mevcut sağlık risklerine etkilerinin daha kapsamlı çalışmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Bizim bu çalışmada amacımız, retrospektif olarak en az 2 yıl takibi olan PKOS hastalarının, klinik ve kardiyometabolik parametrelerinin zamanla ve ilaç kullanımıyla değişimini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

PKOS, Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve karakteristik polikistik over görünümüleri olan 7 kadında tanımlanmış kompleks bir endokrinopatidir (1). Kadınlarda prevalansı %5-10 arasında olan önemli hormonal bozukluklardan biridir (2). Başlangıç semptom ve bulguların heterojenliği ve zamanla değişimi, ayrıca hassas ve tek tip tanımlaması olmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. İrregüler menstruasyon ve androjen fazlalığına neden olabilecek diğer nedenler dışlandıktan sonra oligo-anovulasyon (OA), hiperandrojenizm (HA) ve polikistik over görünümü (PKO) majör bulgularıdır. PKOS semptomları genellikle menarşta başlar. Ancak, kilo alımı gibi çevresel değişkenler nedeniyle puberte sonrası da görülebilir. Patofizyolojisinde hipotalamo-pituiter aks anomalileri, ovaryen ve adrenal steroidogenez bozuklukları ve her ikisinin etkilerini potansiyelize eden insulin direnci sayılabilir. Reprodüktif, metabolik ve kardiyovasküler sağlık üzerinde majör bir etkiye sahiptir. Tedavide gebelik planı olmayan kadınlarda OK, anti-androjenik ajanlar ve insulin duyarlaştırıcılar kullanılır. Mevcut tedavilerin etkinliği ve uzun dönem sonuçlarıyla ilgili veriler net değildir.

2.1.1. Epidemiyoloji

PKOS prevalansı tanı için kullanılan kriterlere göre değişim gösterir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine göre prevalans %7-8.7 (3) iken, Rotterdam kriterlerine göre bu oran %18, Androgen Excess and PCOS Society (AES) kriterlerine göre %12 civarındadır (4). Obez kadınlarda bu oran %28'lere yükselmektedir.(5)

Farklı etnik gruplarda PKOS prevalansı değişiklik göstermekle birlikte, bu konuyla ilgili geniş çalışmalardan elde edilmiş net veriler henüz bulunmamaktadır (6).

PKOS etiyojisine bakıldığında, intrauterin hayatta başlayan, androjen fazlalığına bağlı ve klinik görünümünün pubertede ortaya çıktığı bir sendrom gibi görünmektedir (7). Kesin etiyojik nedeni bilinmemekle beraber ailesel eğilim herediter paterni desteklemektedir. PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenizmin kümelenmesi ve tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre PKOS konkordansının artmış olması genetik temeli desteklemektedir (8). PKOS patogenezinde gözlenen %70'lik varyans poligenetik etkilere bağlanmıştır (9). PKOS patogenezi ile ilgili birçok gen tespit edilmiştir. Bunlar androjen sentezi ve aktivitesi, insulin direnci ve inflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerdir (10). Prenatal çevre de kişilerin PKOS'a eğilimini etkilemektedir. Androjenlere prenatal maruziyetin PKOS'a neden olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (11). Bu konuyla ilgili yapılan bir maymun çalışmasında, intrauterin dönemde yüksek doz testostereona maruz bırakılan maymunların daha sonra PKOS bulguları sergilediği, ovaryen ve adrenal androjenlerinin arttığı görülmüştür (12). PKOS'a eğilimi arttıran diğer nedenler arasında, yüksek ve düşük doğum ağırlığı hikayesi, obez anneden doğum hikayesi, konjenital virilizasyon, premature pubarş ve obezite sayılabilir (13).

2.1.2. Patofizyoloji

Kompleks semptom ve bulguları olan PKOS'un patofizyolojisini açıklayabilecek tek bir mekanizma yoktur.

Nöroendokrin Bozukluklar

PKOS'lu hastalarda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) frekansında artış ve bunun sonucu olarak luteinizan hormon (LH) frekansında artış ile follikül uyarıcı hormonda (FSH) rölatif azalma, patogenezinde etkin olduğu düşünülen evrensel bir bulgudur (14). Frekanstaki bu artışın nedeni net olarak açıklanamamıştır. Sürekli artmış haldeki GnRH frekansı, LH üretimini FSH'ya göre daha fazla artırır (15). PKOS'lu hastaların %40-60'ında LH yüksekliği görülmektedir (16). Normal fizyolojide LH overin teka hücrelerinde androjen sentezini artırır. Teka hücrelerinde üretilen androstenedion 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz ile testostereona veya FSH

ile uyarılan aromataz ile granüloza hücrelerinde estrona dönüştürülür. LH konsantrasyonunun artması overlerde androjen sentezinin artmasına neden olur. LH'nın bu etkisi hücre içi sinyal yollarından olan mitojenle aktiflenen protein kinaz 1'in (MAP2K1) inhibe olmasıyla gerçekleşir (17). LH yüksekliğine rölatif FSH eksikliğinin eklenmesi, aromataz aktivitesinin azalmasına, overlerin tercihen androjen üretimine yönelmesine, follikül maturasyonu ve ovulasyonda bozulmaya neden olur (18). PKOS'lu kadınlarda, GnRH frekansında artışın yanında normal ovulasyonda görülen luteal fazda GnRH yavaşlamasının da olmadığı görülmektedir. Normal siklusta luteal fazdaki GnRH ve LH frekansındaki yavaşlama, artan progesteron düzeyleriyle de geri besleme olarak kontrol edilir (19). Hiperandrojenemi durumunda GnRH jeneratörünün progesterona duyarlılığının azaldığı görülmüştür (20). Ancak 4 haftalık anti-androjen tedavi sonrası, bu geri beslemenin normale döndüğü gözlenmiştir (21). Tüm bu mekanizmalar düşünüldüğünde hiperandrojenemi PKOS'ta görülen nöroendokrin bozukluklarda kilit rol oynuyor olabilir.

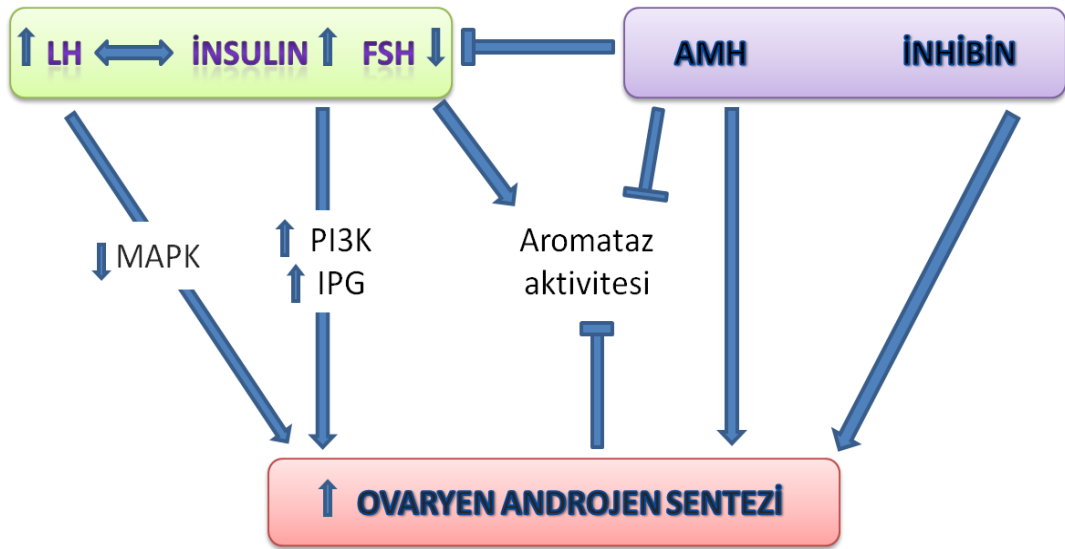
Ovaryen Bozukluk

PKOS'ta görülen biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm over ve adrenal kaynaklı olup hastaların %60-80'inde görülür (22). Ovaryen hiperandrojenizm daha çok teka hücrelerindeki doğuştan olan steroidojenik defekttten kaynaklanır (23). Bu anomaliyi artan LH ve insulin düzeyleriyle, rölatif olarak azalan FSH düzeyleri ve intraovaryen faktörler daha da belirgin hale getirir.

PKOS teka hücrelerinde androjen sentezinde aktif rol oynayan 17α -hidroksilaz/17,20-liyaz (CYP17A1), 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2) ve kolesterol desmolaz (CYP11A1) enzimlerinde artmış aktivite göze çarpar (24).

İntraovaryen faktörlerden de granuloza 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 β süper ailesine ait bir glikoproteindir (25). AMH, parakrin etkiyle androjen sentezini artırır (26). Ayrıca FSH ve aromataz aktivitesini baskılayarak da androjen üretimine katkıda bulunur (27). AMH düzeyleriyle testosteron düzeyleri arasında pozitif bir ilişki ortaya konmuştur (28). İnhibin de benzer şekilde teka hücreleri üzerindeki reseptörleri aracılığıyla parakrin etki göstererek androjen sentezini stimüle eder (29). İntraovaryen androjen yüksekliği, folliküler atreziye neden olarak anovulasyona zemin hazırlar (30).



Şekil 2.1 Ovaryen Hiperandrogenizm Patofizyolojisi

LH:Luteinizan Hormon, **FSH:**Folikül uyarıcı hormon, **AMH:**Anti-müllerian hormon,**MAPK:**Mitojenle aktiflenen protein kinase, **PI3K:**Fosfoinositid-3 kinase, **IPG:**Fosfoinositoglikan

Kaynak: Expert Reviews in Molecular Medicine © 2008 Cambridge University Press

İnsulin Direnci

İnsulin direnci, hücre ve dokularda, endojen ve eksojen insulinin normal düzeylerine beklenenden daha az yanıt olması hali olarak tanımlanır. PKOS'ta insulin direncinin mekanizmasının post-reseptör sinyalizasyon bozukluğu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (31). Ayrıca β hücre disfonksiyonu da insulin direncine katkıda bulunan bir faktördür (32). İnsulin direnci nedeniyle serum insulin konsantrasyonu artar. İnsulin PKOS'lu hastaların doğuştan olan teka hücre

disregülasyonunu arttıran faktörlerden biridir. LH ile birlikte teka hücrelerinden androjen sentezini stimüle eder (33). İnsulin ile artan lokal ovaryen hiperandrojenemi, folliküler atreziye ve anovulasyona neden olur (34). İnsülin mevcut etkilerini CYP17A1 aktivitesini arttıran fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) /protein kinaz B (PKB) (35) ve fosfoinositoglikan (IPG) (36) yolları ile gerçekleştirmektedir. PKOS'ta insülin direnci obeziteden bağımsızdır ancak obezite insülin direncini potansiyelize eden bir faktördür. PKOS'ta insülin bağımlı androjen senteziyle ilgili artmış duyarlılık da söz konusudur. Zayıf ve normal insülin duyarlılığı olan PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada, diazoksit ile insülin düzeyleri düşürüldükten sonra normal insülin duyarlılığında olmasına rağmen androjen düzeylerinin de düştüğü görülmüştür (37). İnsülin hepatik seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini inhibe eder (38). Bu protein albuminle beraber testosteronun kanda taşınmasında görev alır ve düzeyinin düşmesi total testosteron normal olsa bile serbest formda artışa neden olur. Ayrıca insülin hepatik insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGF BP-1) üretimini azaltarak ovaryen maturasyon ve steroidogenezde etkin olan serbest insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2'yi (IGF-2) artırır ve androjen üretimini uyarır (39).

Adrenal Bozukluklar;

Adrenal androjen fazlalığı PKOS'lu hastaların %25'inde görülür (40). Bu hastalarda genetik olarak CYP17A1'in disregülasyonu olduğu düşünülür (41). Kortizolun artmış periferik metabolizması da fonksiyonel adrenal hiperandrojenizmi tetikler. 5- α redüktaz aktivitesi ile kortizol inaktive edilirken 11- β hidroksteroid dehidrogenaz-1 ile kortizondan kortizol oluşumu sağlanır. Androjenler ve insülin direnci tarafından uyarılan 5- α redüktaz aktivitesi ve inhibe edilen 11- β hidroksteroid dehidrogenaz-1 aktivitesi nedeniyle PKOS'lu hastalarda kortizolün metabolizması artar. Bunun sonucunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) sentezinde ve adrenal androjenlerde artış olur (42).

2.1.3. Klinik Bulgular

Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığı; kendisini hiperandrojenemi, hirsütizm, akne ve alopesi ile gösterir. Hiperandrojenemi, PKOS'lu hastaların %60-80'inde gözlenir (43). Ancak gerçek prevalans net olarak bilinmemektedir. Bunda hangi androjenlerin, ne zaman ne sıklıkta ve hangi yöntemlerle ölçülmesi gerektiği ve kadınlardaki normal değerler ile ilgili tartışmaların etkisi fazladır (44). Hiperandrojenizmin tespitinde testosteron, androstenedion ve dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü kullanılabilir. Testosteron dolaşımında serbest, albumine zayıf bağlı ve SHBG'ye bağlı olarak taşınır. Biyolojik olarak aktif kısmı albumine bağlı ve serbest olan kısımıdır. PKOS hastalarında serbest testosteron, eşlik edebilecek SHBG düşüklüğü nedeniyle total testostere göre daha sık yükselir. Bu açıdan daha duyarlı bir işaretleyici olduğu düşünülse de (45), ölçüm için en uygun yöntem olan denge analizi yöntemi komplike, pahalı ve emek isteyen bir yöntem olduğundan, serbest testosteron ölçümü kullanılmamaktadır (46). Hiperandrojenemi tespiti için total testosteron, SHBG ölçümü yapılması, bu ölçümlerle serbest androjen indeksi (FAI) hesaplanması alternatif bir yöntemdir. FAI hesaplaması için FAI: $(\text{Total testosteron} / \text{SHBG}) \times 100$ formülü kullanılır. Bu formülde her iki birim nmol/l'dir. PKOS'lu hastalarda androstenedion ve DHEAS düzeyleri de artmıştır; ancak bu düzeylerin etnik gruplarda farklılık olması dışında klinik açıdan çok değerleri yoktur (47).

Hirsütizm; kadınlarda terminal kılların erkek tipi dağılım oluşturacak şekilde aşırı büyümesidir (48). Hiperandrojenizmin en sık karşılaşılan klinik görünümüdür (48). PKOS'lu olanlarda %70, olmayanlarda %10 civarında görülür (49). Yaş, etnisite ve 5- α redüktazdaki genetik varyasyonlar kıl büyümesinde etkindir. Doğu Asyalı kadınlarda benzer androjen konsantrasyonlarına rağmen Avrupa ve Amerikalılara göre daha az tüylenme gözlenmiştir (50). Hirsütizmin değerlendirilmesinde subjektifliği ortadan kaldırmak adına modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi geliştirilmiştir. Vücudun 9 alanındaki tüylerin, gelişimlerine göre 0-4 arasında puanlandırılmasıyla elde edilir ve hirsütizm eşiği

çeşitli çalışmalarda $\geq 5-8$ olarak kabul edilmiştir (51). Ancak bu yöntemle de subjektivitenin önüne yeteri kadar geçilememiştir. *Wild ve ark.* yaptığı bir çalışmada, aynı 21 kadını değerlendiren 3 farklı klinisyen arasında 10 puana kadar farklı sonuçlar elde edilmiştir (52).

Akne; daha çok genç PKOS'lu kadınlarda üçte bir oranında görülür. Androjenler yağ üretiminin artırılması ve bu sayede bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlayarak akne oluşumuna katkıda bulunur. Alopesi de androjen ilişkili bir süreç olmasının yanında (53) demir eksikliği, yaşlanma vs. gibi nedenlerle de kadınlarda alopesi görülebilir (44). Akne ve alopesi, PKOS'lu kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, özellikle tek başlarına olduklarında hiperandrojenizm için güvenilir bulgular değildir (43).

Anovulasyon

PKOS'ta menstrüel bozukluklar genellikle oligo-amenore ile kendini gösterir ve genellikle perimenarşal dönemde ortaya çıkar. Oligomenore yılda 8 den az adet veya 35 günden uzun sikluslar olarak tanımlanır. Amenore ise 3 aydan daha uzun menstruasyonun olmamasıdır. Menstrüel bozukluklar PKOS'ta birincil olarak anovulasyonun sonucudur. Ancak düzenli adetler anovulasyonu dışlayamaz. Bu nedenle menstrüel hikaye, anovulasyon için yeterli kanıt sunamaz. Bu açıdan yapılmış bir çalışmada, %15-30 hastada düzenli uterin kanamalara rağmen oligo-anovulasyon dökümanente edilmiştir (54). Ovulasyon, progesteron ölçümü ile takip edilebilir. Progesteronun luteal fazda >10 nmol/lt, midluteal fazda (adetin 21. günü) >30 nmol/lt olması ovulasyonu destekler (55).

Polikistik Over Görünümü

Polikistik over görünümü folliküler fazda en az tek bir overde 2-9 mm boyutlarında ≥ 12 follikül ve/veya over hacminin >10 cm³ olması olarak tanımlanır (56). Normal popülasyonda %22 (57), PKOS'lu popülasyonda %75 oranında görülür (43).

Bu klinik bulguların yanında tanı kriterlerine dahil olmamasına rağmen PKOS'ta önemli olan diğer bulgular obezite, insulin direnci, metabolik sendrom, dislipidemi olarak sayılabilir. Bu konularla ilgili bilgi kardiyometabolik risk kısmında anlatılmıştır.

2.1.4. Tanı

Tanımı 1935 yılında yapılmış olmasına rağmen klinik tanı açısından ilk resmi girişim 1990 yılında NIH tarafından yapılmıştır. Buna göre androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki 2 kriteri de sağlayan hastalar, PKOS olarak kabul edilmiştir.

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

Bu kriterlere göre androjen hemostazındaki bozukluklar birincil belirleyici olarak düşünülmüş ve menstrüel bozukluklar buna bağlanmıştır. Ayrıca ultrasonografik olarak polikistik over görünümü destekleyici olarak görülmüş ancak tanı kriterleri arasına alınmamıştır (58). Bu kriterler PKOS'un tanımlanmasına yönelik ilk kriterler olmasına rağmen klinik çalışmalardan çok uzman görüşlerine dayanmıştır. Zaman içinde bu hastalığın klinik görünümünün çok değişken olduğu ve bu antiteye sahip birçok kadında polikistik over görünümünün olduğu fark edilmiştir (59). 2003 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology ve the American Society for Reproductive Medicine, Rotterdam kriterleri olarak bilinen aşağıdaki kriterleri ortaya koymuştur. Androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerden 2 tanesinin varlığı tanı için yeterli kabul edilmiştir.

- 1) Oligo-anovulasyon,
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- 3) Polikistik overler

Bu kriterler fenotipik ekspresyonları daha geniş olarak kapsamı nedeniyle önemlidir. Bu kriterlerle androjen fazlalığı veya menstrüel irregülarite olmaksızın PKOS tanısı konabilmektedir. Birçok yazar PKOS'un bir spektrum olduğunu kabul etmesine rağmen androjen yüksekliği olmaksızın PKOS tanısı konabilmesi tartışma yaratmıştır ve 2006 yılında AES tarafından yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (43). Buna göre androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerin her ikisine de sahip hastalar PKOS olarak kabul edilmiştir.

- 1) Hirşutizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2) Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler

Tanı kriterlerinin tümünde bahsedildiği gibi androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler açısından da ayrıntılı inceleme gerekir.

Aşağıdaki tabloda ayırıcı tanımlar ve gerekli tetkikler sıralanmıştır.

Tablo 2.1. Polikistik Over Sendromu Ayırıcı Tanısı

Hastalık	Hiperandrojenemi ve/veya Hiperandrojenizm	Oligo- amenore	Klinik Özellikleri	Hormonal ve Biyokimyasal Özellikleri
Klasik Dışı Konjenital Adrenal Hiperplazi	Evet	Nadiren	Ailede infertilite ve/veya hirsutizm hikayesi	Bazal veya stimulasyonla artmış 17-hidroksiprogesteron düzeyleri
Cushing Sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay morarma	24 saatlik idrarda yükselmiş serbest kortizol düzeyi
Prolaktinoma	Hayır veya hafif	Evet	Galaktore	Yükselmiş serum prolaktin düzeyi
Primer Hipotiroidi	Hayır veya hafif	Mevcut olabilir	Guatr olabilir	Artmış TSH düzeyleri, subnormal T4, belki artmış prolaktin düzeyleri
Akromegali	Hayır veya hafif	Sık	Akral genişleme, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeylerinde artış
Premature Ovaryen Yetmezlik	Hayır	Evet	Diğer otoimmün endokrinopatiler olabilir	Artmış plazma FSH düzeyi ile normal ve subnormal estradiol düzeyi
Obezite	Sık	Nadiren	Dışlama tanısı	-
Virilizan Ovaryen/ Adrenal Neoplazi	Evet	Evet	Klitteromegali, aşırı hirsutizm, erkek tipi alopesi	Aşırı derecede artmış plazma androjen düzeyleri
İlaç İlişkili	Sık	Değişken	İlaç hikayesi	-

TSH:Tiroid uyarıcı hormon, **T4:**Tiroksin, **IGF-1:**İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, **FSH:**Folikül uyarıcı hormon

Kaynak; Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. The New England Journal of Medicine 2005.

Rotterdam kriterlerine göre PKOS, 4 alt fenotipe ayrılmıştır (60).

- 1) Tip 1 klasik PKOS (HA+OA+PKO); PKOS'un en sık rastlanan ve en ciddi olan formudur. Yüksek androjen düzeyleri, yüksek LH ve LH/FSH oranı, artmış abdominal obezite, artmış insulin ve insulin direnci ile beraberdir.
- 2) Tip 2 klasik PKOS (HA+OA); tip 1'e oldukça benzer ancak prevalansı daha düşüktür. Klinik özellikleri açısından tip 1 klasik PKOS'tan farklı LH ve LH/FSH oranının kontrollere göre artmış olmasına rağmen tip 1'e göre daha düşük olmasıdır.
- 3) Ovulatuvar PKOS (HA+PKO); klasik PKOS'un hafif formu olarak değerlendirilebilir. Kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi (VKİ), insulin direnci ve androjen düzeyleri yüksek olmasına rağmen, klasik PKOS'a göre düşük görülmektedir. Ayrıca diğer fenotiplerden farklı olarak LH düzeyleri normal sınırlardadır.
- 4) Normoandrojenik PKOS (OA+PKO); diğer fenotiplerden farklı olarak VKİ, insulin direnci normal sınırlarda androjen düzeyleri ise normalin üst sınırında bulunur. Eş zamanlı olarak LH ve LH/FSH oranı da yüksektir (61).

Bu fenotiplerle ilgili veriler net olmasa da hiperandrojenizmi ve insulin direnci, daha fazla olan NIH PKOS'larda metabolik sonuçlar daha ciddidir. Bu metabolik profilin nedeni, NIH PKOS'larda daha fazla olan abdominal obezite ile ilişkili olabilir. Son veriler, non-NIH PKOS fenotiplerinde metabolik ve kardiyovasküler risklerin daha az olduğunu gösterse de bu fenotiplerde de özellikle obezite olması durumunda bu risklerin arttığı görülmüştür (62).

Tablo 2.2. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri ve Özellikleri

	NIH PKOS		Non-NIH PKOS	
	Tip 1 Klasik PKOS	Tip 2 Klasik PKOS	Ovulatuvar PKOS	Normoandrojenik PKOS
Biyokimyasal/klinik hiperandrojenizm	X	X	X	
Kronik anovulasyon	X	X		X
Polikistik over görünümü	X		X	X
Prevalans (63)	% 46-71	% 7-40	% 7-18	% 7-16

NIH:National Institutes of Health, **PKOS:**Polikistik over sendromu
Kaynak; Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. The Lancet 2007.

2.1.5. Tedavi

Kilo Kaybı

Obezite PKOS'lu kadınların %35-60'ında görülen ve tedaviye yanıtı zorlaştıran bir durumdur (64). Obezitenin anovulasyon, düşük ve gebelik komplikasyonları (gestasyonel diyabet, preeklampsi vs) ile birlikteliği gösterilmiştir (65). Bilimsel yayınlar fazla kilolu veya obez kadınlarda kilo kaybını önermektedir. Ancak kilo verilmesi VKİ>25-27 olanlara önerilmektedir. Kalori ve yağ alımının kısıtlanması ve rutin egzersiz ile kiloda %5'lik küçük bir azalmayla bile menstrüel siklusların düzenlenmesinde ve fertilitede olumlu etkiler gözlenmiştir (66). Kilo kaybı aynı zamanda SHBG düzeylerini artırıp serbest testosteron düzeylerini düşürerek hirsütizmde iyileşme sağlar. Yapılan bir çalışmada %2-5 arasında kilo kaybı sonrası serbest testosteron düzeylerinde azalma ve 18 hastanın 9 unda adetlerde düzelme görülmüştür (67). Kilo kaybı aynı zamanda metabolik sendrom işaretleri olan PKOS'lu kadınlarda lipid düşürücü, insulin direnci ve kardiyovasküler risk azaltıcı

etkileri nedeniyle önemlidir. Bu kadınlar metformin gibi insulin duyarlaştırıcılara veya statinlere ihtiyaç duyabilirler (68). PKOS ve morbid obezitesi olan hastalarda diyet ve egzersiz ile kilo kaybı sağlanamıyorsa bariatrik cerrahi planlanabilir (69). Bu konuda yapılan bir çalışmada, ortalama VKİ 50.7 kg/m² olan 17 PKOS'lu kadın 12 ayda 41 kilo vermiş ve ovulasyon, insulin direnci, hiperandrojenizm ve hirsütizmlerinde belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir (70).

Kombine Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptifler, gebelik isteği olmayan PKOS'lu kadınlarda oligo-anovulasyon ve hirsütizm tedavisinde kullanılan etkin ajanlardır (71).

Bu ajanlar, sentetik östrojen ve progestin içerirler. İçerdiği hormonların direkt etkiyle GnRH salınımını inhibe ederler, östrojenin FSH'yı baskılayıcı etkisiyle follikül gelişimini baskırlar ve progestinlerin LH'yı baskılayıcı etkisiyle ovulasyona engel olurlar (72). Baskılanmış LH nedeniyle ovaryen androjen üretimi azalırken, östrojenin karaciğerdeki etkisiyle SHBG düzeyleri artar ve serbest androjen düzeyleri düşer (73). Muhtemelen ACTH düzeylerini düşürerek adrenal androjen üretimini (özellikle DHEAS) (74), albumin düzeylerinde düşme yaparak da albumine sıkı bağlanan DHEAS düzeylerini (75) azaltırlar. Ayrıca 5- α redüktaz inhibisyonuyla periferik androjen üretiminin azalmasına katkıda bulunurlar (76).

OK'ler östrojen olarak etinil estradiol (EE) içermelerine rağmen progestin içerikleri farklıdır. İlk preparatlarda EE miktarı 150 mcg kadar yüksekken günümüzde 20-35 mcg'a kadar düşmüştür ve bu sayede etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi arttırılmıştır. Progestin içeriği olarak da norgestrel, levonorgestrel, norgestimat ve noretindron ile desogestrel ve gestoden kullanılmıştır. Bu progestinlerin hepsinin kimyasal yapısı, farmakokinetiği ve etkinliği farklıdır. Bu moleküller, testosteron molekülüne benzerlikleri nedeniyle değişik düzeyde androjenik özelliğe sahiptirler. Desogestrel, norgestimat ve gestodene göre daha az androjenik etkinliktedir ve glukoz, insulin ve lipid metabolizması üzerinde yan etkileri daha azdır (77). Ancak anti-androjenik etkinliğe sahip progestinler de

bulunmuştur. Bunlar siproteron asetat (CA), drospirenon (DRSP) ve dienogesttir (78). CA diğer ikisine göre daha potent anti-androjeniktir. Bu açıdan yapılan bir çalışmada CA'ya göre dienogestin anti-androjenik etkinliği %40, drospirenonun ise %30 olarak bulunmuştur (79). PKOS'ta androjen fazlalığı önemli bir sorun olduğundan anti-androjenik etkinliği olan preparatların kullanımı ön plandadır. Hirsütizm tedavisinde tek başlarına etkinlikleri olsa da anti-androjen tedaviyle kombine edildiklerinde daha etkin oldukları görülmüştür.

OK'lerin mevcut faydaları dismenore, menoraji ve anemide azalma, akne ve hirsütizmde iyileşme, osteoporoz ve ektopik gebelik sıklığında azalma şeklinde sıralanabilir. Ayrıca uzun dönem OK kullanımı, over ve endometrium kanserinde azalmaya neden olur (80). Düşük kompliyansa ve ilaç bırakmaya neden olan en önemli yan etkileri, anormal vajinal kanama, bulantı, meme hassasiyeti, başağrısı ve duygulanım değişikliğidir. Bu yan etkilerin çoğu kullanımdan kısa süre sonra azalır (72). Bazı kadınlar kilo alımından yakınsalar da yapılan çalışmalarda özellikle düşük doz OK'lerle kilo alımı arasında bağlantı saptanmamıştır (81).

Aşağıda OK kullanım kontraendikasyonları belirtilmiştir.

Tablo 2. 3. Oral Kontraseptif Kullanım Kontraendikasyonları

Kesin Kontraendikasyonlar	Rölatif Kontraendikasyonlar
Postpartum <6 hafta (emzirenler için)	>35 yaş sigara içimi (<15 adet/gün)
>35 yaş sigara içimi (≥ 15 adet/gün)	Kontrollü hipertansiyon
Hipertansiyon ($\geq 160/100$ mmHg)	Hipertansiyon (sistolik 140-159 mmHg, diastolik 90-99 mmHg)
Derin ven trombozu veya pulmoner emboli öyküsü	>35 yaş migren
Uzamış immobilizasyona neden olacak majör cerrahi	Safra kesesi hastalığı
Bilinen trombojenik mutasyon (Faktör 5 Leiden, Protein C, S eksikliği vs.)	Oral kontraseptif ile ilişkili kolestaz öyküsü
İskemik kalp hastalığı hikayesi	Kompanse siroz
İnme	Karaciğer enzimlerini etkileyen ilaç kullanımı
Komplike valvüler kalp hastalığı	
Nörolojik semptomlu migren	
Meme kanseri	
Komplikasyonlu veya >20 yıllık diyabet	
Diğer vasküler hastalıklar	
Akut viral hepatit	
Ciddi siroz	
Karaciğer tümörü	
Kaynak; Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. Seminars in Reproductive Medicine 2008.	

PKOS tedavisinde kullanılan bu ilaçların uzun dönem tedavi sonrası olası kardiyometabolik fayda ve zararlarıyla ilgili veriler net değildir (82). Bu konuyla ilgili çalışmalar görece kısa dönemli ve kısıtlı hasta sayısıyla yapılmış çalışmalardır. Bildiğimiz gibi PKOS'un kendisi, insülin direnci, obezite, dislipidemi ve disfibrinolitik gibi nedenlerle zaten kardiyovasküler hastalıklar açısından risk yaratmaktadır. Ancak pek çok risk faktörüne rağmen bu hastalarda erken kardiyovasküler olaylarda artış ile ilgili bilgiye ulaşamamıştır (83). Sağlıklı kişilerde OK kullanımı ile ilgili veriler olmasına karşın PKOS'lularla ilgili yeterli veriler mevcut değildir. Sağlıklı kişilerde OK kullanımı artan yaş, sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığında kardiyovasküler hastalık riskini arttırmasına rağmen (84), genç, sigara içmeyen kadınlarda risk artışı yaratmamaktadır. Düşük doz OK kullanımı sırasında artan risk, ilaç kesildikten sonra normale dönmekte hatta hayatın sonraki döneminde OK kullanımı, kardiyovasküler hastalıklar açısından koruyucu hale gelmektedir (84). İnsülin direnci ve glukoz toleransına etkisi ise yine uzun dönemli randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle net olarak açıklanamamaktadır. OK'lerin 3-12 ay arasında kullanımı ile yapılan çalışmalarda, insülin duyarlılığının çoğunda değişmemekle beraber artıp, azaldığı çalışmalar da mevcuttur (85, 86). Yine aynı çalışmalarda glukoz toleransında da değişme gözlenmemiştir. Ancak obez hastalarla yapılan iki çalışmada, glukoz toleransında kötüleşme dikkati çekmiştir (87, 88). OK'lerin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri yaş, VKİ, etnik özellik, kullanılan OK türü ve miktarı gibi daha birçok faktörden etkilenir. OK'lerin lipidler üzerine etkisi de değişkendir. İçeriğindeki östrojenin etkisiyle trigliserit ve yüksek dansiteli lipoproteinde (HDL) yükselmeye neden olabilir. Bu açıdan yapılan 3 yıllık bir çalışmada, 72 hasta etinil estradiol/siproteron asetat (EE/CA) ile 39 hasta kontrol grubu olarak izlenmiş ve insülin ve glukoz konsantrasyonlarında değişim olmamasına rağmen başlangıçta total kolesterol, trigliserit yüksekliği ile HDL düşüklüğü, izlem sonunda HDL ve trigliseritte yükselme görülmüştür (89). Başka bir çalışmada 15 hasta üzerinden 12 aylık etinil estradiol/drospirenon (EE/DRSP) tedavisinin lipidler üzerine etkileri araştırılmış ve glukoz metabolizması bozukluğu olmaksızın normal sınırlar içinde kalmak üzere total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), HDL ve trigliseritte anlamlı yükselmeler görülmüştür (90). Literatürde buna benzer çalışmalar

mevcut olup yine birçok faktörden etkilendiği için (yaş, VKİ, kullanılan progesteron tipi, beslenme şekli, sigara kullanımı vs.) OK'ye özel değerlendirme tam mümkün olmamaktadır.

Anti-androjenler

Spironolakton; aldosteron antagonistidir ancak doz bağımlı ve yarışmalı olarak androjen reseptörlerini ve 5- α redüktazı inhibe eder. 100-200 mg/gün dozunda orta derecede anti-androjenik etkinliktedir. Spironolakton ve OK'ler anti-androjenik açıdan sinerjistik etkilidirler (91). OK ile birlikte spironolakton kullanımı, hirsütizm üzerinde gösterilebilir etkinliğe sahiptir (92). *Harmancı ve ark.* yaptığı bir çalışmada 6 aylık OK+spironolakton tedavisi, hastaların VKİ, insulin duyarlılığı veya lipid düzeylerinde belirgin değişim olmaksızın hiperandrojenizmde belirgin düzelmeye sağlamıştır (93). Spironolakton genellikle iyi tolere edilir ancak yine de yorgunluk, postural hipotansiyon, baş dönmesi ve yüksek dozlarda menstrüel irrégulariteye neden olabilir. Ayrıca hem sinerjistik etki, hem de gebelik olasılığı olan seksüel aktif kadınlarda erkek fetüste feminizan özelliklere neden olabilmesi nedeniyle OK'lerle kombine olarak kullanılmalıdır. Spironolakton teratojenik etkileri nedeniyle konsepsiyondan en az 3 ay önce kesilmelidir (49).

Flutamid; nonsteroidal androjen reseptör blokeridir. Prostat kanseri ve hirsütizm tedavisinde kullanılır. Minimal etkin dozu 125 mg/gün olan flutamidin en önemli yan etkisi, 375 mg/gün'e kadar görülmemesine rağmen ciddi hepatotoksitesidir (94). Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda insulin duyarlılığı üzerinde hafif olumlu etkisi olmasına rağmen lipid profili üzerindeki etkisi belirgin değildir.

Finasterid; 5- α redüktaz tip 2 inhibitörüdür. 1-5 mg/gün dozunda kullanılır. Spironolakton ve flutamiddeki gibi fetal feminizasyon riski nedeniyle kontrasepsiyon ile beraber kullanılması önerilir.

Metformin

Patogenezinde insülin direnci ve hiperinsülinemi olan PKOS'ta insülin duyarlaştırıcılar da tedavi seçenekleri arasındadır. Bunlardan PKOS'ta en sık kullanılan, en kabul görmüş ve güvenli olanı metformindir (95). Metformin kilo kaybı, viseral 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 baskılar (96). Menstrüel bozukluklar ve hirsütizm tedavisinde birinci sıra tedavi olmamasına rağmen her ikisinde de iyileşme sağlar (97). 2003 yılında yayınlanan bir meta-analizde, metforminin plasebo ve tedavisiz grupla yapılan karşılaştırmasında kan basıncı, açlık glukozu ve serum androjen düzeylerinde azalmaya karşın hirsütizm ve kiloda düşme sağlamadığı görülmüş (98), ancak diğer çalışmalarda metforminin VKİ'nde düşme sağladığı saptanmıştır (99). Yaşam tarzı değişikliği ile karşılaştırıldığında da bel çevresi ve viseral obezitede de belirgin iyileşme tespit edilmiştir (100). Metformin tedavisinden en fazla fayda gören grup hiperinsülinemik, hiperandrojenik olan gruptur (101).

Metformin ayrıca ciddi kardiyovasküler aterosjenik moleküller olan C-reaktif protein (102), endotelin 1 ve adhezyon moleküllerinde de (ICAM, VCAM) azalmaya neden olur (103).

Diğer Tedaviler

Eflornitin; fasiyal hirsütizm tedavisinde kullanılan topikal bir kremdir. Primer etkisi kıl büyümesi üzerinedir, tüy dökücü etkisi yoktur. Diğer mekanik yöntemlerle beraber kullanılması önerilir. Ancak ilaç kesildikten 8 hafta sonra kıllar eski düzeylerine geri dönerler (104).

Tablo 2.4. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Seçenekleri

Oligo-amenore	Hayat tarzı değişikliği
	OK
	Siklik progestinler
	Metformin
Hirsütizm	Mekanik temizlik
	OK
	Etkin kontrasepsiyon altında anti-androjen tedavi (spironolakton vs)
	OK + anti-androjen tedavi
Kardiyometabolik Risk	Hayat tarzı değişikliği
	Metformin
OK:Oral kontraseptif	

2.2. Polikistik Over Sendromu ve Kardiyometabolik Risk

PKOS'lu hastalar yalnızca reproduktif ekseninde değil metabolik ve kardiyovasküler sorunlar açısından da risk altındadır (105). Bu konuyla ilgili obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransı, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskinden bahsedilebilir.

Obezite

PKOS'lu hastaların %30'unda, bazı serilerde de %75 inde görülen bir durumdur. Bel çevresinin >88 cm olması ya da bel kalça oranının yüksek olmasıyla kendini gösteren visceral obezite yalnızca obez PKOS'lularda değil zayıf PKOS'lularda da mevcuttur (106). Visceral obezite hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (107) ve diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili önemli bir belirteçtir (108). PKOS diyabet açısından yaklaşık 2 kat artmış risk gösterirken, buna obezitenin eklenmesi söz konusu riski 4 kata çıkarır (109).

İnsulin Direnci ve Anormal Glukoz Metabolizması

PKOS'ta insulin direncinin iskelet kası ve adipositlerdeki insulin sinyal yolağında defekt ve β hücre disfonksiyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (31). İnsulin direnci, PKOS'lu kadınların %50-80'ini etkiler ve bu durum fazla kilolu ve obezlerde daha ciddi seyreder (110). *Dunaif ve ark.* yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi ve vücut yağ dağılımı açısından eşit PKOS'lu grup ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, PKOS'lu grubun insulin direncinin daha fazla olduğu görülmüştür (111). Ayrıca obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar benzer yaş ve ağırlıkta kontrollerle karşılaştırıldıklarında insulin dirençlerinin ve hiperinsulinemilerinin daha fazla olduğu görülmüştür (112). Bu durum PKOS olgularında insulin direncinin obeziteden bağımsız olduğunu telkin etmektedir (113). PKOS'lu kadınların 4. dekatta %30-40'ının bozulmuş glukoz toleransı, %10'unun diyabet geliştireceği düşünülmektedir (32). Başlangıçta normal glukoz metabolizmasına sahip olan PKOS'luların %25'inde 3 yıl içinde anormal glukoz metabolizması gelişmiştir (114).

Metabolik Sendrom

İnsulin direnci, hipertansiyon, dislipidemi, santral obezite ve endotel disfonksiyonunu kapsayan metabolik anomaliler topluluğudur. PKOS ve metabolik sendromun başta insülin direnci olmak üzere obezite ve ilişkili adipoz doku faktörleri ile hemostatik ve vasküler bozukluklar gibi potansiyel ortak özellikleri vardır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet açısından risk faktörüdür. National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III tarafından aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin varlığı tanı için yeterli bulunmuştur.

- 1) Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm ve kadınlarda ≥ 88 cm olması
- 2) Serum trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dL olması veya hipertrigliseridemi için ilaç kullanımı

- 3) Serum HDL düzeyi erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL olması veya HDL düşüklüğü için ilaç kullanımı
- 4) Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hipertansiyon için ilaç kullanımı
- 5) Açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri yüksekliği için ilaç kullanımı

PKOS'lu hastalarda da bu tanı kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Ancak PKOS'u olmayan bireylerde farklı olarak glukoz toleransı için açlık plazma glukozunun yanında oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat glukoz değerinin de ölçülmesi uygundur (115).

Obezite, dislipidemi ve glukoz tolerans bozukluğu sıklığının normal popülasyona göre arttığı PKOS'ta metabolik sendrom prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, yaş aralıkları değişmekle beraber %50'ye varan oranlar rapor edilmiştir (116, 117). PKOS olgularının %90'ında metabolik sendrom kriterlerinden en az bir tanesi bulunmaktadır (118). PKOS'lu hastalar benzer yaş grubundaki diğer kadınlara göre 4 kat daha fazla metabolik sendrom geliştirme eğilimindedirler. Ancak ovulatuvar PKOS gibi hafif fenotiplerde bu risk 2 kat artmıştır (119). Ayrıca PKOS'lu adolesanların %30'unda metabolik sendrom geliştiği görülmüştür (120). PKOS ve metabolik sendromu olanlarda, olmayanlara göre serbest testosteron düzeylerinin yüksek, SHBG düzeylerinin ise düşük olduğu raporlanmıştır (118).

Hipertansiyon

Kan basıncını genetik, fiziksel aktivite, tuz alımı gibi birçok faktör etkiler. PKOS'lu kadınlarda oluşan hipertansiyonda endotelin-1 düzeylerinde ve androjen düzeylerindeki yüksekliğin etkin olduğu düşünülmüştür (121). Epidemiyolojik çalışmalar PKOS'lu hastalarda özellikle sistolik hipertansiyonun sık olduğunu (122), gün içinde oynak kan basıncı değerleri olduğunu ve gece normalde olması gereken kan basıncı düşmesinin bu hastalarda yaşanmadığını belirtmektedir (123). Yapılan başka bir çalışmada da PKOS'lularda post menopozal dönemde muhtemelen obezitenin de katkısıyla sağlıklı kişilere göre 2,5 kat daha fazla hipertansiyon görüldüğü tespit edilmiştir (124).

Dislipidemi

PKOS'lu hastalarda %70'e kadar varabilen prevalansta daha çok trigliserit-LDL yüksekliğine HDL düşüklüğünün eşlik ettiği aterojenik bir lipid profili bulunur (125). Bu profilin etiyojisinde, obezite, insülin direnci ve androjen yüksekliği suçlanmaktadır. Yine kardiyovasküler olaylarda etkin olduğu bilinen küçük yoğun LDL konsantrasyonu PKOS'lu kadınlarda daha yüksektir (126). Bu dislipidemi paterni zayıf ve obez tüm PKOS hastalarında görülür (127).

Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar önemli bir konu olmasına rağmen bu hastalarda kardiyovasküler olayların arttığına ilişkin kesin veriler bulunamamıştır. Ancak PKOS'lu kadınlar kardiyovasküler hastalıklar açısından obezite, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci gibi ciddi risk faktörleri taşımaktadırlar. Yapılan birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda karotis intima mediada kalınlaşma tespit edilmiştir (83, 128). Androjen fazlalığı (129) ve menstrüel bozuklukların (130) kendisinin de kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir.

Kanser Riski

PKOS olguları, kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojen nedeniyle endometrial hiperplazi ve endometrial kanser açısından artmış riskle karşı karşıyadır (131). Bu açıdan yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda çoğunluğu 50 yaşından önce olmak üzere endometrial kanser oranı 3-4 kat artmış olarak bulunmuştur (132). Bu risk obez olmayanlarda daha düşüktür. Dört-on iki yıl arasında OK kullananlarda %50-70 oranında risk azalması görülmesine rağmen OK kesildikten sonra risk artar. Ancak hiç OK almayanlara göre yine de düşüktür. Bazı çalışmalarda PKOS hastalarında over kanseri riskinin de artışı görülmüş yine OK kullanımının bu risk üzerine olumlu etkisi tespit edilmiştir. Mekanizmalarında ortak yönler olmasına rağmen meme kanseri ile PKOS arasında ilişki saptanmamıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya, 2004-2011 yılları arasında, adet düzensizliği ve/veya tüylenme artışı şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'ne başvurmuş, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış ve en az 2 yıllık poliklinik takibi olan hastalar dahil edilmiştir. Bu açıdan yapılan retrospektif taramalarda 472 hastanın dosyası gözden geçirilip, kriterlere uyan 90 hasta çalışmaya alınmıştır. Hasta bilgilerine, hasta dosyaları ve hastane sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.

Tüm katılımcıların tıbbi öyküleri ve fizik muayeneleri standardize edilmiş bir form kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanı yaşı ve tarihi, son vizit yaşı ve tarihi, takip süresi, ilk ve son vizitlerindeki boy, vücut ağırlığı (VA), bel ve kalça çevreleri, kan basıncı, mFG skorlaması, testosteron, SHBG, 75 gr OGTT 0. dk ve 120. dk glukoz, 0. dk insulin, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit değerleri alınmıştır. Bu değerler üzerinden VKİ, bel kalça oranı (BKO), FAI ve homeostatik model-insulin direnci (HOMA-IR) hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar aşağıdaki formüller kullanılarak yapılmıştır.

VKİ: Vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²)

BKO: Bel çevresi (cm) / Kalça çevresi (cm)

FAI: [Testosteron (ng/dl) / SHBG (nmol/l)] x 0.0347 x 100

HOMA-IR: [Açlık kan şekeri (mg/dl) X Açlık insulin (µIU/ml)] / 405

Hastaların ayrıca aile öyküleri (PKOS ve diyabet açısından) ve ilaç öyküleri (OK, metformin, spironolakton kullanımı ve süresi) ile ilgili dosyalarından ayrıntılı bilgiler edinilmiştir.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Etik kurul karar no: GO 13/193-18, Onay tarihi 18/04/2013).

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelenmiştir. Bulgular ortalama değer \pm standart sapma olarak verilmiştir. İlk ziyaret ve son ziyaret arasındaki değişiklikler iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (Paired Sample T Test), iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Independent Sample T Test) kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin değişimler üzerindeki etkisi çoklu doğrusal regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. SONUÇLAR

4.1. Klinik Göstergeler

Çalışmaya alınan hastaların genel özelliklerine bakıldığında ortalama tanı yaşı 21.3 ± 4.4 yıl, son vizit yaşı 25.1 ± 4.8 yıl, ortalama takip süresi 43.8 ± 23.8 ay olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 86'sında OK veya OK kombinasyon (metformin ve/veya spironolakton) kullanım öyküsü mevcuttur. Ortalama OK kullanım süresi 31.7 ± 24 ay olarak tespit edilmiştir. OK olarak EE/DRSP veya EE/CA preparatlarının kullanıldığı görülmüştür. Seksen hastada EE/DRSP, 30 hastada EE/CA, 24 hastada da her ikisini de kullanım öyküsü mevcuttur. Retrospektif tarama sırasında çalışmaya dahil edilen hastalardan 1'inde derin ven trombozu, 3'ünde memede fibrokistik hastalık öyküsü nedeniyle OK kullanılmadığı görülmüştür. OK kullanımı olmayan 4 hasta çıkarıldığında da toplam grupla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların aile hikayelerine bakıldığında %50'sinin ailesinde diyabet hikayesi, %18.9'unun ise PKOS hikayesi mevcuttur.

OK kullanımı olan 43 hastanın ortalama takip süresi 38.9 ± 19.7 ay, ortalama OK kullanım süresi 27.3 ± 20.4 ay ve son vizitlerinde OK kullanımı devam eden hastaların oranı da %41.9 olarak bulunmuştur. OK kombinasyon kullanımı olan diğer 43 hastanın ise ortalama takip süresi 48.9 ± 27.1 ay, OK kullanım süresi 36.1 ± 26.7 ay ve son vizitlerinde OK kullanımı devam eden hastaların oranı da %53.5 olarak tespit edilmiştir. Kombinasyon olarak metformin alan 23 hasta olup ortalama metformin kullanım süreleri 21.4 ± 11.4 ay, spironolakton alan 23 hastanın ise ortalama spironolakton kullanım süresi 20.6 ± 9.0 ay olarak tespit edilmiştir. Üç hastanın hem metformin hem de spironolakton kullanımı mevcuttur.

Hastaların Rotterdam kriterlerine göre PKOS alt fenotipleri de analizlere dahil edilmiştir. Hastaların fenotiplerine ve ilaç kullanımlarına göre dağılımı Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Fenotiplere ve İlaç Kullanımına Göre Dağılımı

Fenotip	Hasta Sayısı	%	OK	OK Kombinasyonu	İlaçsız
HA+OA+PKO	42	46.7	17	23	2
HA+OA	19	21.1	8	10	1
HA+PKO	17	18.9	9	7	1
OA+PKO	12	13.3	9	3	0
TOPLAM	90	100	43	43	4

HA:Hiperandrojenizm, **OA:**Oligo-anovulasyon, **PKO:**Polikistik over, **OK:**Oral kontraseptif

Hastaların takip süresi boyunca, kan basınçları dışında tüm klinik bulgularında anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir. Hastaların tanı sırasındaki VA 64.3 ± 12.1 kg, VKİ 24.3 ± 4.6 kg/m², bel çevresi 79.7 ± 11.7 cm, BKO 0.79 ± 0.078 , mFG skoru 9.0 ± 5.9 , son vizitlerindeki VA 66.1 ± 13.2 kg, VKİ 24.9 ± 5.0 kg/m², bel çevresi 83.9 ± 13.4 cm, BKO 0.81 ± 0.079 , mFG skoru 4.6 ± 4.3 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2. Hastaların Tanı ve Son Vizitlerindeki Klinik Parametreleri

Değişkenler	Tanı	Son Vizit	<i>p</i> değeri
VA (kg)	64.3±12.1	66.1±13.2	0.011
VKİ (kg/m²)	24.3±4.6	24.9±5.0	0.014
Bel Çevresi (cm)	79.7 ± 11.7	83.9 ± 13.4	0.001
BKO	0.79±0.078	0.81±0.079	0.021
mFG skoru	9.0±5.9	4.6±4,3	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	115.5±15.1	113.1±11.4	0.166
Diyastolik KB (mmHg)	75.3±8.0	74.5±8.3	0.509

VA:Vücut ağırlığı, **VKİ:**Vücut kitle indeksi, **BKO:**Bel-kalça oranı, **mFG:**Modifiye Ferriman-Gallwey, **KB:**Kan basıncı

Hastaların fenotiplerine göre incelemesinde takip boyunca HA+PKO ve OA+PKO fenotiplerinde VA ve VKİ'lerinde anlamlı değişimler olmuştur. HA+PKO fenotipinde tanı VA 65.0 ± 10.5 kg, VKİ 24.9 ± 4.1 kg/m², OA+PKO tanı VA 63.8 ± 14.2 kg, VKİ 23.8 ± 5.6 kg/m², son vizitte HA+PKO VA 69.7 ± 11.5 kg VKİ 26.8 ± 4.8 kg/m², OA+PKO VA 67.9 ± 16.5 kg, VKİ 25.1 ± 6.8 kg/m² olarak tespit edilmiştir. Fenotiplerde değişim gösteren diğer parametre mFG değeridir. Değişim değerleri sırasıyla HA+OA+PKO'da tanı mFG 9.7 ± 5.8 , son vizit mFG 5.4 ± 4.8 , HA+OA'da tanı mFG 11.3 ± 6.1 , son vizit mFG 5.1 ± 5.1 , HA+PKO'da tanı mFG 10.3 ± 4.2 , son vizit mFG 4.6 ± 2.6 'dır. Fenotiplerin hiçbirinde sistolik kan basınçlarında değişim gözlenmezken, yalnızca HA+OA fenotipinde diastolik kan basıncında düşme yönünde bir değişim olduğu izlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Fenotiplerine Göre Klinik Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi

Fenotip		Tanı	Son Vizit	P
HA+OA+PKO (42 / 90)	VA (kg)	64.0±13.0	64.6±13.7	0.454
	VKİ (kg/m²)	24.1±4.8	24.3±4.9	0.553
	Bel Çevresi (cm)	80.5±11.5	83.5±13.4	0.056
	BKO	0.80±0.07	0.81±0.07	0.362
	mFG	9.7±5.8	5.4±4.8	<0.001
	Sistolik KB (mmHg)	114.5±12.0	112.2±11.9	0.407
	Diastolik KB (mmHg)	74.1±7.3	73.7±7.9	0.795
HA+OA (19 / 90)	VA (kg)	64.6±10.7	65.4±11.6	0.665
	VKİ (kg/m²)	24.4±4.2	24.7±4.1	0.704
	Bel Çevresi (cm)	77.5±7.9	84.1±12.0	0.069
	BKO	0.78±0.06	0.83±0.08	0.053
	mFG	11.3±6.1	5.1±5.1	0.003
	Sistolik KB (mmHg)	120.3±14.2	116.4±7.7	0.229
	Diastolik KB (mmHg)	80.3±7.4	75.7±6.7	0.031
HA+ PKO (17 / 90)	VA (kg)	65.0±10.5	69.7±11.5	0.032
	VKİ (kg/m²)	24.9±4.1	26.8±4.8	0.033
	Bel Çevresi (cm)	80.1±13.1	83.1±14.4	0.266
	BKO	0.79±0.08	0.80±0.07	0.702
	mFG	10.3±4.2	4.6±2.6	0.001
	Sistolik KB (mmHg)	115.4±16.2	113.7±13.6	0.720
	Diastolik KB (mmHg)	74.9±9.3	75.7±9.3	0.784
OA+PKO (12 / 90)	VA (kg)	63.8±14.2	67.9±16.5	0.044
	VKİ (kg/m²)	23.8±5.6	25.1±6.8	0.041
	Bel Çevresi (cm)	80.1±16.5	85.8±16.4	0.174
	BKO	0.78±0.11	0.82±0.10	0.312
	mFG	1.3±1.6	1.3±1.4	1
	Sistolik KB (mmHg)	112.8±11.1	110.8±12.0	0.679
	Diastolik KB (mmHg)	72.7±7.8	74.2±10.8	0.681
VA:Vücut ağırlığı, VKİ:Vücut kitle indeksi, BKO:Bel-kalça oranı, mFG:Modifiye Ferriman-Gallwey, KB:Kan basıncı, HA:Hiperandrojenizm, OA:Oligo-anovulasyon, PKO:Polikistik over				

İlaç kullanımına göre klinik parametrelerin değişimlerine bakıldığında ise OK grubunda VA, VKİ, bel çevresinde artma, mFG skoru ve sistolik kan basıncında azalma yönünde istatistiksel anlamlı değişimler olduğu görülmüştür. OK grubunda tanı anındaki VA 64.2 ± 13.7 kg, VKİ 23.9 ± 5.0 kg/m², bel çevresi 78.4 ± 12.6 cm, mFG skoru 8.1 ± 6.0 , sistolik kan basıncı 117.9 ± 14.3 mmHg, son vizit değerleri de VA 67.3 ± 15.2 kg, VKİ 25.0 ± 5.6 kg/m², bel çevresi 82.9 ± 14.6 cm, mFG skoru 4.9 ± 4.7 , sistolik kan basıncı 111.0 ± 11.9 mmHg olarak tespit edilmiştir. OK kombinasyon grubunda ise bel çevresi, BKO'da artma, mFG skorunda azalma yönünde istatistiksel anlamlı değişim olduğu görülmüştür. OK kombinasyon grubunda tanı anında bel çevresi 81.3 ± 10.6 cm, BKO 0.80 ± 0.07 , mFG skoru 9.9 ± 6.1 , son vizitte bel çevresi 85.4 ± 12.3 cm, BKO 0.83 ± 0.07 , mFG skoru 4.3 ± 4.0 olarak bulunmuştur. Grupların birbiriyle karşılaştırılmasında ise yalnızca OK grubundaki sistolik kan basıncı düşmesinin OK kombinasyon grubuna göre anlamlı olduğu görülmüştür.

Tablo 4.4. Hastaların İlaç Kullanımlarına Göre Klinik Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi ile Gruplar Arası Değişimlerin Değerlendirilmesi

	OK Kullanımı (n:43)			OK Kombinasyon Kullanımı (n:43)			p Fark
	Tanı	Son Vizit	p	Tanı	Son Vizit	p	
VA (kg)	64.2 ±13.7	67.3 ±15.2	0.001	64.7 ±11.1	65.1 ±11.4	0.681	0.059
VKİ (kg/m²)	23.9 ±5.0	25.0 ±5.6	0.002	24.7 ±4.4	24.9 ±4.6	0.694	0.064
Bel Çevresi (cm)	78.4 ±12.6	82.9 ±14.6	0.019	81.3 ±10.6	85.4 ±12.3	0.021	0.859
BKO	0.78 ±0.08	0.80 ±0.08	0.231	0.80 ±0.07	0.83 ±0.07	0.012	0.503
mFG	8.1±6.0	4.9±4.7	0.001	9.9±6.1	4.3±4.0	<0.001	0.200
Sistolik KB (mmHg)	117.9 ±14.3	111.0 ±11.9	0.013	113.9 ±12.1	115.0 ±11.4	0.633	0.026
Diastolik KB (mmHg)	74.9 ±8,5	73.7 ±8.2	0.428	75.7 ±7.9	75.6 ±8.7	0.949	0.647

VA:Vücut ağırlığı, VKİ:Vücut kitle indeksi, BKO:Bel-kalça oranı, mFG:Modifiye Ferriman-Gallwey, KB:Kan basıncı, OK: Oral kontraseptif

4.2.Hormonal ve Biyokimyasal Göstergeler

Çalışmaya dahil edilen hastaların hormonal ve biyokimyasal değerlerine bakıldığında da testosteron, SHBG, FAI, OGTT 0. dk glukoz, total kolesterol, LDL ve HDL değerlerinde anlamlı değişimler olduğu görülmüştür. Tanı anındaki testosteron 58.2 ± 25.4 ng/dl, SHBG 34.9 ± 22.6 nmol/l, FAI 7.97 ± 5.66 son vizitteki testosteron 40.6 ± 20.7 ng/dl, SHBG 98.0 ± 75.3 nmol/l, FAI 2.74 ± 2.93 olarak tespit edilmiştir. Tanı OGTT 0. dk glukoz 84.2 ± 12.4 mg/dl, total kolesterol 167.1 ± 33.9 mg/dl, LDL 95.6 ± 29.5 mg/dl, HDL 56.2 ± 12.9 mg/dl, son vizit OGTT 0. dk glukoz 88.0 ± 9.4 mg/dl, total kolesterol 195.2 ± 42.2 mg/dl, LDL 113.4 ± 32.4 mg/dl, HDL 64.4 ± 18.8 mg/dl'dir.

Tablo 4.5. Hastaların Tanı ve Son Vizitlerindeki Hormonal ve Biyokimyasal Parametreleri

Değişkenler	Tanı	Son Vizit	Hasta Sayısı	p değeri
Testosteron (ng/dl)	58.2 ± 25.4	40,6 ± 20.7	89	<0.001
SHBG (nmol/l)	34.9 ± 22.6	98.0 ± 75.3	83	<0.001
FAI	7.97 ± 5.66	2.74 ± 2.93	82	<0.001
OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	84.2 ± 12.4	88.0 ± 9.4	89	0.014
OGTT 120.dk Glukoz (mg/dl)	95.4 ± 23.0	94.5 ± 23.8	71	0.800
Açlık İnsulin (µIU/ml)	12.8 ± 6.3	13.1 ± 6.0	68	0.743
HOMA-IR	2.77 ± 1.55	2.86 ± 1.38	68	0.661
T.Kolesterol (mg/dl)	167.1 ± 33.9	195.2 ± 42.2	86	<0.001
LDL (mg/dl)	95.6±29.5	113.4 ± 32.4	86	<0.001
HDL (mg/dl)	56.2 ± 12.9	64.4 ± 18.8	86	<0.001
Trigliserit (mg/dl)	88.8 ± 43.2	97.5 ± 55.3	86	0.149

SHBG:Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI:Serbest androjen indeksi, OGTT:Oral glukoz tolerans testi, HOMA-IR Homeostatik model-insulin direnci:, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein,HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein

Fenotiplerin hormonal ve biyokimyasal değerlerinde bakıldığında da benzer şekilde tüm fenotiplerde testosteron, SHBG ve FAI anlamlı değişimler gözlenmiştir. Toplam grubun aksine OGTT 0. dk glukozda hiçbir fenotipte değişim olmadığı görülmüştür. Lipid profillerinde de HA+OA+PKO ve HA+OA'da toplam grupta benzer değişimler gözlenirken, HA+PKO grubunda total kolesterol ve LDL değerlerinde istatistiksel anlamlı değişim olmuştur. OA+PKO grubunda ise lipid profili üzerinde belirgin etki gösterilememiştir.

Tablo 4.6. Hastaların Fenotiplerine Göre Hormonal ve Biyokimyasal Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerindeki Değişimi

Fenotip		Tanı	Son Vizit	P
HA+OA+PKO (42 / 90)	Testosteron (ng/dl)	62.8±30.1	45.7±22.5	0.001
	SHBG (nmol/l)	33.5±22.6	99.1±75.7	<0.001
	FAI	8.77±5.64	3.40±3.91	<0.001
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	84.0±12.1	86.6±8.7	0.167
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	95.9±22.2	91.9±19.5	0.443
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	12.4±6.3	13.5±6.3	0.347
	HOMA-IR	2.64±1.47	2.90±1.38	0.280
	T. Kolesterol (mg/dl)	163.3±35.7	191.5±41.5	<0.001
	LDL (mg/dl)	92.6±32.0	110.6±33.3	<0.001
	HDL (mg/dl)	54.7±14.9	63.0±18.8	0.001
Trigliserit (mg/dl)	82.6±37.1	97.7±69.6	0.126	
HA+OA (19 / 90)	Testosteron (ng/dl)	60.5±21.0	45.1±23.7	0.036
	SHBG (nmol/l)	33.8±29.7	95.4±76.6	0.001
	FAI	9.45±6.14	2.47±1.40	<0.001
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	81.5±12.6	85.4±9.4	0.303
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	101.5±29.8	99.2±28.3	0.790
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	12.3±5.0	12.2±4.8	0.959
	HOMA-IR	2.53±1.21	2.64±1.13	0.765
	T. Kolesterol (mg/dl)	175.7±28.8	213.2±38.1	<0.001
	LDL (mg/dl)	101.4±24.4	126.5±26.5	<0.001
	HDL (mg/dl)	56.7±11.4	68.5±18.4	0.002
Trigliserit (mg/dl)	110.0±64.7	104.8±42.2	0.738	
HA+PKO (17 / 90)	Testosteron (ng/dl)	58.9±18.9	35.4±10.0	<0.001
	SHBG (nmol/l)	34.7±13.1	90.0±64.8	0.009
	FAI	7.15±5.87	2.23±1.45	0.007
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	88.1±12.4	92.1±7.0	0.274
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	90.0±24.2	89.3±15.2	0.866
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	15.2±7.3	14.8±6.3	0.877
	HOMA-IR	3.55±2.14	3.41±1.66	0.862
	T. Kolesterol (mg/dl)	164.0±36.8	183.3±44.8	0.014
	LDL (mg/dl)	92.2±27.6	106.6±33.0	0.017
	HDL (mg/dl)	59.1±9.8	61.8±16.5	0.471
Trigliserit (mg/dl)	79.4±6.6	88.5±11.2	0.411	
OA+PKO (12 / 90)	Testosteron (ng/dl)	38.1±10.0	23.5±5.2	0.002
	SHBG (nmol/l)	41.2±19.6	107.3±89.9	0.015
	FAI	4.05±2.53	1.58±1.24	0.004
	OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	83.7±13.4	91.7±12.5	0.214
	OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	90.0±24.2	89.3±15.2	0.866
	Açlık İnsulin (µIU/ml)	13.1±7.4	11.5±7.3	0.625
	HOMA-IR	2.95±1.71	2.49±1.49	0.461
	T. Kolesterol (mg/dl)	169.8±32.8	193.8±45.1	0.067
	LDL (mg/dl)	100.8±32.0	110.9±35.8	0.240
	HDL (mg/dl)	57.0±11.8	65.9±22.8	0.062
Trigliserit (mg/dl)	87.5±29.0	96.5±31.3	0.281	

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI:Serbest androjen indeksi, OGTT:Oral glukoz tolerans testi, HOMA-IR:Homeostatik model –insulin direnci, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein,HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, HA:Hiperoandrojenizm, OA:Oligo-anovulasyon, PKO:Polikistik over

Hormonal ve biyokimyasal değişimlerin ilaç kullanımına göre değerlendirilmesinde OK ve OK kombinasyon gruplarında toplam gruba benzer şekilde testosteron SHBG, FAI ve lipid profili değişimleri gözlenirken, yalnızca OK kombinasyon grubunda toplam gruba benzer olarak OGTT 0. dk. glukoz değerlerinde istatistiksel anlamlı artış olduğu görülmüştür. Grupların birbiriyle karşılaştırmasında ise OK kombinasyon grubunun HDL yükselmesinde daha etkin olduğu görülmüştür.

Tablo 4.7. Hastaların İlaç Kullanımlarına Göre Hormonal ve Biyokimyasal Parametrelerin Tanı ve Son Vizitlerdeki Değişimi ile Gruplar Arası Değişimlerin Değerlendirilmesi

	OK Kullanımı (n:43)			OK Kombinasyon Kullanımı (n:43)			p Fark
	Tanı	Son Vizit	p	Tanı	Son Vizit	p	
Testosteron (ng/dl)	59.2 ±26.1	40.8 ±21.9	<0.001	57.9 ±26.0	42.1 ±19.9	<0.001	0.661
SHBG (nmol/l)	37.9 ±21.1	91.6 ±74.8	<0.001	32.4 ±24.6	110.3 ±75.8	<0.001	0.142
FAI	7.24 ±5.99	2.70 ±2.87	<0.001	8.82 ±5.45	2.73 ±3.10	<0.001	0.178
OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	85.3 ±13.5	88.6 ±9.3	0.192	82.4 ±11.3	87.2 ±9.7	0.025	0.774
OGTT 120. dk Glukoz (mg/dl)	94.9 ±22.2	90.8 ±19.9	0.393	95.1 ±23.2	100.3 ±26.8	0.338	0.206
Açlık İnsulin (µIU/ml)	12.0 ±6.8	12.6 ±6.8	0.585	14.1 ±5.8	13.9 ±5.3	0.929	0.793
HOMA-IR	2.66 ±1.75	2.71 ±1.47	0.832	2.94 ±1.38	3.07 ±1.29	0.689	0.903
T. Kolesterol (mg/dl)	167.4 ±30.0	193.9 ±40.7	<0.001	167.0 ±38.7	197.9 ±44.0	<0.001	0.518
LDL (mg/dl)	95.5 ±25.0	114.9 ±30.3	<0.001	96.6 ±34.4	112.5 ±34.8	<0.001	0.478
HDL (mg/dl)	58.6 ±12.6	63.1 ±18.9	0.035	53.6 ±13.1	66.3 ±19.2	<0.001	0.009
Trigliserit (mg/dl)	81.1 ±31.9	90.3 ±41.0	0.104	97.5 ±53.5	107.8 ±69.0	0.382	0.926

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, **FAI:**Serbest androjen indeksi, **OGTT:**Oral glukoz tolerans testi, **HOMA-IR:**Homeostatik model - insulin direnci, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein,**HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein, **OK:**Oral kontraseptif

Değişimler üzerine etkin olan faktörleri belirlemek için yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinde VKİ üzerinde yaşın, FAI üzerinde VKİ'nin, OGTT 0. dk glukoz üzerinde OK maruziyetinin pozitif yönde etkisi olduğu görülmüştür. HDL üzerinde ise OK kombinasyon kullanımının pozitif etkisi varken, yaşın negatif etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.8. Klinik ve Biyokimyasal Değişimlere Etki Eden Faktörler

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	R ²	U.C.	β Katsayısı	p değeri
VKİ (kg/m ²)	Yaş	0.052	0.119	0.228	0.047
BKO	-	-	-	-	-
mFG	-	-	-	-	-
FAI	VKİ	0.110	0.80	0.332	0.005
OGTT 0. dk Glukoz (mg/dl)	OK maruziyeti	0.064	0.158	0.252	0.029
T. Kol (mg/dl)	-	-	-	-	-
LDL (mg/dl)	-	-	-	-	-
HDL (mg/dl)	Yaş	0.182	- 0.968	- 0.305	0.006
	OK kombinasyon kullanımı		7.737	0.277	0.013

VKİ:Vücut kitle indeksi, BKO:Bel-kalça oranı, mFG:Modifiye Ferriman-Gallwey, OGTT:Oral glukoz tolerans testi, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, HA:Hiperandrojenizm OK:Oral kontraseptif, R²:Belirleme katsayısı, U.C.: Standardize edilmemiş katsayı

PKOS'un glukoz tolerans bozukluğu ve metabolik sendromla ilişkisi bilindiğinden hastalarımız bu açıdan da değerlendirmeye alınmıştır. Başlangıçta prediyabet olarak adlandırılan bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) oranı % 14.3'ken son vizit değerlendirmesinde % 21.4'e yükseldiği gözlenmiştir ancak bu yükseliş istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Metabolik sendrom (MS) için bakıldığında da başlangıç ve son vizit değerlerinin % 6.2'de sabit kaldığı görülmüştür.

Tablo 4.9. Hastaların Tanı ve Son Vizitlerine Göre Glukoz Toleransı ve Metabolik Sendrom Sıklığının Değişimi

	Tanı	Son Vizit		<i>p</i>
	Hasta Yüzdesi %	Hasta Yüzdesi %		
IFG ± IGT	14.3	IFG ± IGT » IFG ± IGT	5.7	0.332
		NGT » IFG ± IGT	15.7	
		IFG ± IGT » NGT	8.6	
		Toplam	21.4	
MS	6.2	MS » MS	3.7	1
		N » MS	2.5	
		MS » N	2.5	
		Toplam	6.2	

IFG:Bozulmuş açlık glukozu, **IGT:**Bozulmuş glukoz toleransı, **NGT:**Normal glukoz toleransı, **MS:**Metabolik sendrom, **N:**Normal

İlaç kullanımına göre prediyabet ve MS sıklığına bakıldığında da OK ve OK kombinasyon gruplarında tanı ve son vizitte istatistiksel değişim olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.10. Hastaların Tanı ve Son Vizitlerindeki Glukoz Toleransı ve Metabolik Sendrom Sıklığının İlaç Kullanımına Göre Değişimi

	OK Kullanımı			OK Kombinasyon Kullanımı			
	Tanı (%)	Son Vizit (%)	<i>p</i>	Tanı (%)	Son Vizit (%)	<i>p</i>	
IFG ± IGT	12.9	IFG ± IGT »	6.4	13.8	IFG ± IGT »	3.5	
		IFG ± IGT			IFG ± IGT		
		NGT »	9.7		NGT »	24.1	
		IFG ± IGT			IFG ± IGT		
		IFG ± IGT »	6,4		» NGT	10.3	
		Toplam	16.1	1	Toplam	27.6	0.34
MS	2.4	MS » MS	2.4	8.6	MS » MS	2.9	
		N » MS	0		N » MS	5.7	
		MS » N	0		MS » N	5.7	
		Toplam	2.4		1	Toplam	8.6

IFG:Bozulmuş açlık glukozu, **IGT:**Bozulmuş glukoz toleransı, **NGT:**Normal glukoz toleransı, **MS:**Metabolik sendrom, **N:**Normal, **OK:**Oral kontraseptif

MS kriterlerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinde tanı ve son vizitte kriterlerin sıklığında istatistiksel değişim saptanmamıştır

Tablo 4.11. Metabolik Sendrom Komponentlerinin Tanı ve Son Vizitteki Değişimi

	Tanı %	Son Vizit %	<i>p</i>
Bel Çevresi (≥88 cm)	23.2	37.5	0.057
Kan Basıncı (≥130/85 mmHg)	15.5	15.5	1
OGTT (0. dk≥100 mg/dl ve/veya 120. dk ≥140 mg/dl)	13.3	17.7	0.503
HDL (<50 mg/dl)	30.2	22.0	0.167
LDL (≥150 mg/dl)	6.9	12.8	0.267

OGTT:Oral glukoz tolerans testi, **LDL:**Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:**Yüksek dansiteli lipoprotein

İlaç kullanımına göre MS kriterlerinin değişimine bakıldığında ise kriterler arasında yalnızca HDL düzeyinin artış yönünde OK kombinasyon grubunda değiştiği gözlenmiştir. Diğer kriterler açısından tanı ve son ziyaret sıklıklarında değişim olmamıştır.

Tablo 4.12. Metabolik Sendrom Komponentlerinin Tanı ve Son Vizitteki Değerlerinin İlaç Kullanımına Göre Değişimi

	OK Kullanımı			OK Kombinasyon Kullanımı		
	Tanı (%)	Son Ziyet (%)	<i>p</i>	Tanı (%)	Son Ziyet (%)	<i>p</i>
Bel Çevresi (≥88 cm)	20.0	33.3	0.219	25.0	45.8	0.125
Kan Basıncı (≥130/85 mmHg)	12.5	6.2	0.625	17.1	25.7	0.508
OGTT (0. dk≥100 mg/dl ve/veya 120. dk ≥140 mg/dl)	14.0	16.3	1	11.6	18.6	0.549
HDL (<50 mg/dl)	16.3	20.9	0.625	46.2	23.1	0.022
LDL (≥150 mg/dl)	2.3	14.0	0.125	12.8	12.8	1
OGTT: Oral glukoz tolerans testi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, OK: Oral kontraseptif						

5. TARTIŞMA

PKOS'ta OK kullanımını ile uzun dönem kardiyometabolik parametrelerin değişimini araştırdığımız çalışmamızda, hastaların ilk vizitleri ile son vizitlerindeki değerleri karşılaştırıldığında fizik muayene bulgularından VA, VKİ, bel çevresi, BKO'da artış yönünde ve mFG skorlamasında ise azalma yönünde istatistiksel anlamlı değişimler görülmüştür. Hormonal ve biyokimyasal değerlendirmede ise testosteron ve FAI'de azalma yönünde, SHBG, OGTT 0. dk. glukoz, total kolesterol, LDL ve HDL'de artış yönünde istatistiksel anlamlı değişimler görülmüştür. Bu konuyla ilgili literatüre bakıldığında, uzun dönem OK kullanımıyla ilgili çalışma sayısının oldukça az olduğu dikkati çekmektedir. Bunlardan en uzun süreli olanı *Pasquali ve ark.* tarafından yapılan 16'sı OK kullanan toplam 37 hastanın 10 yıl boyunca takibi sonrasında rapor edilmiştir. Ortalama OK kullanım süresi 97 ± 18 ay olarak tespit edilen çalışmada OK olarak EE/CA, EE/gestogen ve EE/desogestrel kullanılmıştır. OK kullanmayanlarda antropometrik ölçümlerde değişim olmamasına rağmen kullanıcılar da bel çevresi ve BKO'da azalma dikkati çekmiştir. İnsulin direnci açısından da OK kullananlarda glukoz için eğri altında kalan alan (AUC) azalmış, insulin için değişmemiş olmasına rağmen, OK almayanlarda glukoz için AUC değişmemiş ve insulin için AUC artmıştır. Yine OK almayan grupta SHBG ve HDL düzeylerinde değişim olmamasına karşın OK alanlarda istatistiksel anlamlı artış olmuştur (133). *Falsetti ve ark.* tarafından yapılan başka bir çalışmada 3 yıllık bir takiple 72 hasta EE/CA, 39 hasta kontrol grubu olarak izlenmiş ve insulin ve glukoz konsantrasyonlarında değişim yokken başlangıçta total kolesterol, trigliserit yüksekliği ile HDL düşüklüğü, izlem sonunda HDL ve trigliseritte yükselme ve LDL/HDL oranında düşme görülmüştür (89). Bu çalışmalarla hastalığın doğal seyirinde insulin direncinde artış olmakla beraber OK kullanımıyla vücut yağ dağılımı, insulin direnci, lipid profili gibi kardiyometabolik parametrelerde değişmeme veya iyileşme olduğu görülmüştür (134).

Bu çalışmaların sonuçlarıyla bizim çalışmamızın sonuçları arasında bazı benzerlikler olsa da farklı yönleri de bulunmaktadır. Pasquali'nin çalışmasındaki

hastalarda OK almayanlarda antropometrik ölçümlerde değişim yokken OK kullananlarda bel çevresi ve BKO'da azalma görülmesine rağmen bizim çalışmamızda normal sınırlar içinde kalmakla beraber VA, VKİ, bel çevresi, BKO'da istatistiksel anlamlı artış görülmüştür. Yapılan regresyon analizinde VKİ'ndeki artışta yaşın %5 kadar etkin olduğu tespit edilmiştir. OK ve OK kombinasyon kullanımını arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arası istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın OK grubunda VA, VKİ ve bel çevresinde istatistiksel anlamlı artış, OK kombinasyon grubunda ise bel çevresi ve BKO'da istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır. Bu sonuçlar hastalığın doğal seyrine bağlı olabileceği gibi, henüz bu konuda destekleyici veriler olmasa da OK kullanımı ile ilişkili de olabilir. Bu konuyla ilgili 2006 yılında yayınlanan bir derlemede özellikle düşük doz OK'lerin kilo alımıyla ilişkisiz olduğu görülmüştür (81). Konuyla ilgili diğer iki çalışmada da Pasquali çalışmasını destekler şekilde *Guido ve ark.* yaptığı 12 aylık EE/DRSP (90) ve *Aydın ve ark.* 6 aylık EE/DRSP çalışmasında (135) VKİ ve BKO'da tedaviyle değişim olmadığı görülmüştür. Ancak *Aydın ve ark.* çalışmasında toplam yağ yüzdesi ve gövde yağ yüzdesinde OK aleyhine bir artış olduğu da rapor edilmiştir. *Fruzzetti ve ark.* tarafından 6 aylık EE/DRSP ile EE/DRSP-metformin kombinasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada 6 ayın sonunda her iki kolda da VA ve VKİ'nde değişim gözlenmemiştir (136). Ancak bu çalışmalarda bizim çalışmamıza göre hasta sayısının daha az ve takip süresinin daha kısa olması dikkat çekicidir.

Çalışmamız sırasında hastaların mFG skorlarında, testosteron ve FAI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı düşmenin yanı sıra SHBG düzeylerinde de istatistiksel açıdan anlamlı artış görülmüştür. Bu bulgular hem OK hem de OK kombinasyon grupları için geçerlidir ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan regresyon analizinde FAI üzerinde VKİ'nin %11'lik bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. *Falsetti ve ark.* tarafından yapılan başka bir çalışmada 140 hastaya 60 aylık EE/CA tedavisi sonrası mFG skoru, testosteron, serbest testosteron ve DHEAS düzeylerinde düşme ile SHBG düzeylerinde artış olmuş ancak tedavi kesildikten 6 ay sonraki incelemelerde mevcut faydalanımların kaybolduğu görülmüştür (137). 2008 yılında yayınlanmış bir derlemede, hiperandrojenizm tedavisinde spironolakton verilmesinin OK kombinasyonu ile daha etkin olduğu

ortaya konmuştur (138). Aynı yıl yayınlanan bir diğer derlemede metforminin hirsütizm üzerinde minimal etkinliği olduğu ve bu etkinin spironolaktona göre daha düşük seviyede olduğu görülmüştür (139). *Çınar ve ark.* tarafından EE/DRSP ve EE/DRSP+metformin kombinasyonunun karşılaştırıldığı 6 aylık takibi olan bir çalışmada EE/DRSP grubunda mFG, testosteron, FAI ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma, SHBG düzeylerinde istatistiksel anlamlı artış olmuştur. EE/DRSP+metformin grubunda da mFG, FAI ve DHEAS düzeylerinde istatistiksel anlamlı azalma, SHBG düzeylerinde de istatistiksel anlamlı artış olmuştur. Ancak iki grup arasında tedavinin hiperandrojenizm bulguları üzerine etkileri açısından fark saptanmamıştır (140). OK kullanımının mevcut etkileri daha önce de anlatıldığı gibi, GnRH salınımı inhibisyonu, FSH ve LH baskılanması nedeniyle follikülogenez, ovulasyon ve ovaryen androjen üretimi inhibisyonu, ACTH baskılanması nedeniyle adrenal androjen inhibisyonu, albumin düzeylerinde düşme yaparak albumine sıkı bağlanan DHEAS düzeylerinde azalma, içeriğindeki östrojenin etkisiyle SHBG düzeylerinde artış ve dolayısıyla serbest androjen düzeyinde azalma ve 5- α redüktaz inhibisyonuyla periferik androjen üretiminde azalmadır. Bizim çalışmamızda OK kullanımının mevcut faydaları yanında kombinasyon içindeki anti-androjenik etkinliğe sahip DRSP ve CA'nın da etkisi olduğu düşünülmektedir. CA anti-glukokortikoid ve anti-androjenik etkiye, DRSP ise anti-minerelokortikoid ve anti-androjenik etkiye sahiptir. DRSP'nin androjen reseptör blokajının yanı sıra SHBG üretimi üzerinde de daha olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (90).

Çalışmamızda glukoz metabolizmasıyla ilgili olarak OGTT 0. dk glukozda artış ile birlikte OGTT 120. dk glukoz, açlık insulin ve HOMA-IR'de değişim gözlenmemiştir. Ancak OGTT değerleri normal sınırlardayken bazal HOMA-IR değerlerinin sınır değer olan 2.5'un üzerinde olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda OGTT 0. dk glukoz için OK maruziyetinin %6 kadar etkin olduğu görülmüştür. OK ve OK kombinasyon grubunun karşılaştırılmasında da gruplar arası fark olmamasına rağmen OK kombinasyon grubunda hastanın glukoz toleransını değiştirmeyen klinik açıdan anlamlılığı şüpheli olan istatistiksel anlamlı yükselme olduğu görülmüştür. Çalışma sırasında bakılan glukoz metabolizması ile ilgili başka bir parametre de prediyabet olarak adlandırılan IFG \pm IGT değerleri ve metabolik sendrom sıklığıdır.

Başlangıçta hastaların %14.3'ünde bulunan IFG ± IGT çalışma sonunda %21.4'e yükselmiştir ancak bu yükseliş istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Metabolik sendrom sıklığı ise %6.2 olup son vizitlerde değişim göstermemiştir. OK ve OK kombinasyon gruplarına yönelik yapılan değerlendirilmede de istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Metabolik sendrom kriterleri tek tek değerlendirildiğinde zamanla değişim saptanmamakla beraber OK kombinasyon kullanımıyla, tek başına OK kullanımına göre, daha az HDL düşüklüğü olduğu görülmüştür. Bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda glukoz intoleransı prevalansı %18 ile %40 arasında bulunmuş ve %10 hastada da diyabet tespit edilmiştir (32). OK kullanımında östrojen komponentinin insulin direncinden sorumlu olduğu, progesteron komponentinin ise bu etkiyi modifiye ettiği görülmüştür. Yaş, VKİ, etnisite, aile hikayesi, sigara içimi ve kullanılan OK çeşitleri, OK kullanımının etkilerini modifiye edebilir. Normal popülasyonda OK kullanımıyla ilgili yapılan eski çalışmalarda özellikle yüksek doz estradiol ve içerikteki progestin türevleri nedeniyle glukoz metabolizmasında bozulma rapor edilse de özellikle düşük doz OK kullanımıyla mevcut etkilerin gözlenmediği ortaya çıkmıştır (134). PKOS'lu hastalarda da glukoz metabolizmasında değişim gözlenmeyen Pasquali ve Falsetti'nin uzun dönemli çalışmalarının yanı sıra *Bhattacharya ve ark.* tarafından 171 hastada yapılan bir çalışmada desogestrel, DRSP ve CA ile kombine OK'lerin 12 ay kullanımı sonrası değerlendirmeler yapılmış (141) ve glukoz metabolizması belirteçlerinde değişim olmadığı gözlenmiştir. Ancak PKOS'ta glukoz metabolizmasıyla ilgili değişik çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmektedir. Obezitesi olanlarda OK kullanımıyla insulin duyarlılığı ve glukoz toleransında azalma gözlenmiştir (88). 2007 yılında yayınlanan bir meta analizde metformin kullanımıyla OK kullanımı en fazla 12 ay takibi olan 4 çalışmayla değerlendirilmiş ve açlık kan şekeri değerinde her iki grupta değişim gözlenmezken, açlık insulin düzeylerinde metformin grubunda anlamlı azalma ve OK grubunda değişim saptanmamıştır (97). *Harmancı ve ark.* tarafından yapılan çalışmada 6 aylık EE/DRSP ve spironolakton tedavisi sonrası glukoz metabolizmasında anlamlı değişim gözlenmemiştir (93).

Çalışmamızda lipid düzeyleri değerlendirildiğinde normal sınırlar içinde kalmasına rağmen total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinde artış, trigliserit

düzelelerinde ise değişim olmadığı saptanmıştır. OK ve OK kombinasyon kullanımını açısından yapılan değerlendirmede de her iki grupta toplam hasta grubundaki değişimlere benzer değişimler görölmesine rağmen gruplar arasında OK kombinasyon kullanımının muhtemelen kombinasyon içindeki metformin etkisine bağlı HDL düzeyini daha fazla yükselttiği görölmüştür. Regresyon analizinde yaşın negatif etkisine karşılık OK kombinasyon kullanımının istatistiksel anlamlı artışta etkin olduğu kanıtlanmıştır. 2010 yılında 40 PKOS hastasıyla yapılan bir çalışmada 6 aylık EE/CA tedavisi sonrası normal kilolu hastalarda total kolesterol, LDL ve trigliseritte yükselme olurken, HDL de değişim saptanmamıştır. Kilolu hastalarda ise trigliseritte yükselme olurken, diğer parametrelerde değişim olmamıştır (142). *Özdemir ve ark.* yaptığı başka bir çalışmada da 63 hastanın 6 aylık EE/DRSP ve medroksiprogesteron asetat (MPA) tedavisi sonrası karşılaştırmasında MPA grubunda lipid profilinde herhangi bir değişim yok iken, EE/DRSP grubunda, LDL ve total kolesterol değişmemiş ancak HDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı artışlar bulunmuştur (143). Yapılan başka çalışmalarda da lipid metabolizması üzerinde OK'lerin değişik etkileri ortaya çıkmıştır. Bu çeşitliğin en önemli nedenlerinden biri OK preparatları içindeki değişik progesteron içerikleri olabilir. *Bredella ve ark.* yaptığı bir çalışmada fazla kilolu adolesan PKOS hastalarında 10 aylık metformin ve metformin+OK grubu karşılaştırılmış; metformin grubunda total kolesterol ve trigliserit düzeyinde anlamlı düşmeler görölmüştür (144). Metforminin HDL üzerinde de artış yönünde etkin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (136). Yine OK ve OK+spironolaktonla yapılan 12 aylık bir çalışmada OK grubunda total kolesterol HDL ve trigliserit düzeylerinde, OK+spironolakton grubunda ise total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı artış olmuş; iki grup arasında da OK+spironolakton lehine total kolesterolde istatistiksel anlamlı fark olduğu görölmüştür (145).

2003 yılındaki Rotterdam kriterlerinden sonra PKOS hastaları oligo-anovulasyon, hiperandrojenemi ve polikistik over görünümüne göre 4 değişik fenotipte incelenmeye başlanmıştır. Bizim hastalarımızın bu fenotiplere göre değerlendirilmesinde diğer çalışmalarla benzer prevalanslar bulunmuştur. Ancak fenotiplerin uzun dönem takip sonuçları ile ilgili çalışma henüz yoktur. Bizim

yaklaşık 44 aylık takibimizde, OK kullanımıyla HA+PKO ve OA+PKO fenotiplerinde, vücut ağırlığı ve VKİ'lerinde anlamlı artışlar göze çarpmıştır. Ancak bu artışlara BKO ve insulin direnci artışı eşlik etmemiştir. Diğer PKOS fenotiplerine göre daha ılımlı olduğu bilinen bu fenotiplerdeki vücut ağırlığı ve VKİ artışları, OK kullanımının OK kombinasyon kullanımına göre bu fenotiplerde daha yoğun olması ile ilişkili olabilir. Diğer değerlere bakıldığında ise hirsütizmi olmayan OA+PKO fenotipi dışında diğer fenotiplerde anlamlı mFG skoru azalması ve hiperandrojenizmi olmayan OA+PKO fenotipi de dahil olmak üzere tüm fenotiplerde hiperandrojenizmde azalma saptanması OK'lerin tüm fenotiplerde hiperandrojenizm bulgularında azalma sağladığını göstermektedir. Glukoz metabolizmasına bakıldığında ise tüm popülasyonda OGTT 0. dk glukozda hafif artış olmasına rağmen fenotiplerde glukoz metabolizmasıyla ilgili anlamlı değişim göze çarpmamaktadır. Buna VKİ'lerinde anlamlı artışlar olan HA+PKO ve OA+ PKO grubu da dahildir. Lipid değerlerine baktığımızda da değerler normal sınırlar içinde kalmış olmasına rağmen hiperandrojenizmin hakim olduğu klasik PKOS ve ovuluar PKOS'ta anlamlı değişimler görülmüştür. Klasik PKOS fenotiplerinde total kolesterol, LDL ve HDL'de, ovuluar PKOS'ta ise total kolesterol ve LDL'de anlamlı artışlar mevcuttur. Klasik PKOS fenotiplerinde bu artışların VKİ, BKO ve glukoz metabolizması değişimleri olmadan gerçekleşmesi dikkat çekicidir. Mevcut değişimler OK kombinasyon kullanımıyla veya PKOS'un doğal seyriyle ilişkili olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS'lu hastaların uzun dönem kardiyometabolik parametrelerindeki değişimi araştırdığımız bu çalışmada OK kullanımıyla beraber hastaların antropometrik değerlendirmelerinde VA, VKİ, bel çevresi ve BKO'da artış olduğu, bunun PKOS'un doğal seyrinin sonucu olabileceği gibi diğer çalışmalarda desteklenmemesine rağmen OK kullanımıyla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Diğer çalışmalara benzer şekilde glukoz metabolizması üzerinde klinik açıdan anlamlılığı şüpheli minimal açlık kan şekeri yükselmesi dışında olumsuz bir etkinin oluşmadığı ve hastaların glukoz toleranslarında ve metabolik sendrom sıklıklarında zamanla farklılık saptanmadığı görülmüştür. OK kullanımıyla total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerindeki istatistiksel anlamlı artışa trigliserit yüksekliği eşlik etmemektedir. Tedavi gruplarında OK kombinasyon grubunun muhtemelen içeriğindeki metforminin etkisiyle HDL düzeyleri üzerinde ekstra bir artış yarattığı görülmüştür. Hiperandrojenemi ve hirsütizm için de değerlendirilen hastalarda OK kullanımıyla anlamlı düzelme sağlandığı tespit edilmiştir. PKOS fenotipleri açısından yapılan diğer bir değerlendirmede özellikle hiperandrojenizmi olan fenotiplerde OK kullanımının bu açıdan fayda sağlayacağı düşünülmüştür. Ancak daha ılımlı gibi görünen 2 fenotipte (HA+PKO ve OA+PKO) izlemde insulin direncinde ve BKO'da artışın eşlik etmediği vücut ağırlığı artışı dikkati çekmiştir.

Mevcut bulgulara göre OK kullanımı PKOS hastalarının tedavisine olumlu katkıda bulunmaktadır. Ancak PKOS'da OK kullanımının kardiyometabolik etkileri yönünden özellikle fenotip farklılıklarının da dikkate alındığı daha uzun süreli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 24;352(12):1223-36. PubMed PMID: 15788499.
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Jul;85(7):2434-8. PubMed PMID: 10902790.
3. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006 Oct;113(10):1210-7. PubMed PMID: 16972863.
4. 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. *Human Reproduction*. 2010 Feb;25(2):544-51. PubMed PMID: 19910321.
5. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Archives of Internal Medicine*. 2006 Oct 23;166(19):2081-6. PubMed PMID: 17060537.
6. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and Sterility*. 2011 Apr;95(5):1544-8. PubMed PMID: 20979996.
7. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2005 Sep;34(3):677-705, x. PubMed PMID: 16085166.

- 8.** Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jun;91(6):2100-4. PubMed PMID: 16219714.
- 9.** Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 Mar;92(3):787-96. PubMed PMID: 17179197.
- 10.** Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecological endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009 Sep;25(9):603-9. PubMed PMID: 19591017.
- 11.** Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology*. 2006 Feb;29(1):278-85; discussion 86-90. PubMed PMID: 16390494.
- 12.** Eisner JR, Barnett MA, Dumesic DA, Abbott DH. Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertility and Sterility*. 2002 Jan;77(1):167-72. PubMed PMID: 11779609.
- 13.** Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*. 1997 Oct 18;350(9085):1131-5. PubMed PMID: 9343501.
- 14.** Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012 Mar 10;77(4):332-7. PubMed PMID: 22172593.
- 15.** Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Recent Progress in Hormone Research*. 1991;47:155-87; Discussion 88-9. PubMed PMID: 1745819.

- 16.** Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction*. 1995 Aug;10(8):2107-11. PubMed PMID: 8567849.
- 17.** Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, Asano T, Fujishiro M, Legro RS, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology*. 2005 Feb;19(2):379-90. PubMed PMID: 15514033.
- 18.** Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1988 Jan;66(1):165-72. PubMed PMID: 2961784.
- 19.** Romano GJ, Krust A, Pfaff DW. Expression and estrogen regulation of progesterone receptor mRNA in neurons of the mediobasal hypothalamus: an in situ hybridization study. *Molecular Endocrinology*. 1989 Aug;3(8):1295-300. PubMed PMID: 2779583.
- 20.** Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998 Feb;83(2):582-90. PubMed PMID: 9467578.
- 21.** Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Nov;85(11):4047-52. PubMed PMID: 11095431.
- 22.** Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Mar;91(3):786-9. PubMed PMID: 16418209.

- 23.** Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, 3rd, 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. PubMed PMID: 10379893.
- 24.** Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF, 3rd. 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. PubMed PMID: 15284005.
- 25.** Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction*. 2002 Nov;124(5):601-9. PubMed PMID: 12416998.
- 26.** 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; Discussion -8. PubMed PMID: 11036933.
- 27.** Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reproduction Update*. 2004 Mar-Apr;10(2):107-17. PubMed PMID: 15073141.
- 28.** 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. PubMed PMID: 14671196.
- 29.** 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. PubMed PMID: 11861534.

- 30.** 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. PubMed PMID: 6774780.
- 31.** Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 1997 Dec;18(6):774-800. PubMed PMID: 9408743.
- 32.** Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999 Jan;84(1):165-9. PubMed PMID: 9920077.
- 33.** Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine Reviews*. 1999 Aug;20(4):535-82. PubMed PMID: 10453357.
- 34.** Ben-Shlomo I, Homburg R, Shalev E. Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome)--back to the ovary? *Human Reproduction Update*. 1998 May-Jun;4(3):296-300. PubMed PMID: 9741712.
- 35.** Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004 Jan;145(1):175-83. PubMed PMID: 14512432.
- 36.** 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998 Jun;83(6):2001-5. PubMed PMID: 9626131.

- 37.** Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertility and Sterility*. 2007 Oct;88(4):886-93. PubMed PMID: 17559844.
- 38.** Fendri S, Arlot S, Marcelli JM, Dubreuil A, Lalau JD. Relationship between insulin sensitivity and circulating sex hormone-binding globulin levels in hyperandrogenic obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1994 Nov;18(11):755-9. PubMed PMID: 7866476.
- 39.** Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H. Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996 Mar;81(3):1003-8. PubMed PMID: 8772565.
- 40.** Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertility and Sterility*. 1999 Apr;71(4):671-4. PubMed PMID: 10202877.
- 41.** Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Nov;89(11):5558-62. PubMed PMID: 15531511.
- 42.** Tsilchorozidou T, Honour JW, Conway GS. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5alpha-reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Dec;88(12):5907-13. PubMed PMID: 14671189.
- 43.** 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4237-45. PubMed PMID: 16940456.

- 44.** Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clinical Endocrinology*. 2007 Dec;67(6):811-5. PubMed PMID: 17760885.
- 45.** Escobar-Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2001 Nov;145(5):619-24. PubMed PMID: 11720881.
- 46.** Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001 Jun;86(6):2903. PubMed PMID: 11397908.
- 47.** Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Defining constant versus variable phenotypic features of women with polycystic ovary syndrome using different ethnic groups and populations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4361-8. PubMed PMID: 16940441.
- 48.** Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Dec 15;353(24):2578-88. PubMed PMID: 16354894.
- 49.** 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. PubMed PMID: 12861090.
- 50.** Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992 Dec;167(6):1807-12. PubMed PMID: 1471702.
- 51.** Ferriman D, Purdie AW. The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgraduate Medical Journal*. 1983 Jan;59(687):17-20. PubMed PMID: 6866869.

- 52.** Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 Jul;90(7):4112-4. PubMed PMID: 15827102.
- 53.** Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *The British Journal of Dermatology*. 1977 Sep;97(3):247-54. PubMed PMID: 921894.
- 54.** Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertility and Sterility*. 1998 Aug;70(2):274-8. PubMed PMID: 9696220.
- 55.** Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and Sterility*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S264-7. PubMed PMID: 17055838.
- 56.** Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update*. 2003 Nov-Dec;9(6):505-14. PubMed PMID: 14714587.
- 57.** Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1994 Feb;34(1):67-72. PubMed PMID: 8053879.
- 58.** Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004 Jan;81(1):19-25. PubMed PMID: 14711538.
- 59.** Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clinical Endocrinology*. 2001 Oct;55(4):439-46. PubMed PMID: 11678825.

- 60.** Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007 Aug 25;370(9588):685-97. PubMed PMID: 17720020.
- 61.** Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and Sterility*. 2010 Nov;94(6):2197-201. PubMed PMID: 20303485.
- 62.** Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertility and Sterility*. 2010 Nov;94(6):2493-6. PubMed PMID: 20338557.
- 63.** Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clinical Endocrinology*. 2007 Nov;67(5):735-42. PubMed PMID: 17760884.
- 64.** Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1994 May;73(5):407-12. PubMed PMID: 8009973.
- 65.** 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. PubMed PMID: 16891296.
- 66.** Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2006 Mar;35(1):137-55, vii. PubMed PMID: 16310646.
- 67.** Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2004 Jan;103(1):181-93. PubMed PMID: 14704263.
- 68.** Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*. 2006;66(7):903-12. PubMed PMID: 16740005.
- 69.** Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health*. 2011;3:25-35. PubMed PMID: 21339935.

- 70.** Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 Dec;90(12):6364-9. PubMed PMID: 16189250.
- 71.** Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2005 May-Jun;11(3):277-91. PubMed PMID: 15790599.
- 72.** Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *The New England Journal of Medicine*. 2003 Oct 9;349(15):1443-50. PubMed PMID: 14534338.
- 73.** Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2004 Oct;13(10):1295-305. PubMed PMID: 15461558.
- 74.** Burkman RT, Jr. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *The American Journal of Medicine*. 1995 Jan 16;98(1A):130S-6S. PubMed PMID: 7825633.
- 75.** Carlstrom K, Karlsson R, Von Schoultz B. Diurnal rhythm and effects of oral contraceptives on serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) are related to alterations in serum albumin rather than to changes in adrenocortical steroid secretion. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002;62(5):361-8. PubMed PMID: 12387582.
- 76.** Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstetrics and Gynecology*. 1991 Jul;78(1):103-7. PubMed PMID: 1828548.
- 77.** Cerel-Suhl SL, Yeager BF. Update on oral contraceptive pills. *American Family Physician*. 1999 Nov 1;60(7):2073-84. PubMed PMID: 10569509.

- 78.** Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):169-78. PubMed PMID: 16291771.
- 79.** Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003 Nov;68(10-13):891-905. PubMed PMID: 14667981.
- 80.** Group ECW. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Human Reproduction Update*. 2005 Sep-Oct;11(5):513-25. PubMed PMID: 16006440.
- 81.** Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006 (1):CD003987. PubMed PMID: 16437470.
- 82.** Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 May;88(5):1927-32. PubMed PMID: 12727935.
- 83.** Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Reviews*. 2003 Jun;24(3):302-12. PubMed PMID: 12788801.
- 84.** Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999 Jan;180(1 Pt 1):241-9. PubMed PMID: 9914611.
- 85.** Cagnacci A, Paoletti AM, Renzi A, Orru M, Pilloni M, Melis GB, et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Aug;88(8):3621-5. PubMed PMID: 12915645.
- 86.** Cibula D, Fanta M, Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K, Hill M, et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives

(COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Human Reproduction*. 2005 Jan;20(1):180-4. PubMed PMID: 15576394.

87. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997 Sep;82(9):3074-7. PubMed PMID: 9284746.

88. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000 Sep;85(9):3161-8. PubMed PMID: 10999803.

89. Falsetti L, Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1995 Jan;74(1):56-60. PubMed PMID: 7856434.

90. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Jun;89(6):2817-23. PubMed PMID: 15181063.

91. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clinical Endocrinology*. 2000 May;52(5):587-94. PubMed PMID: 10792338.

92. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertility and Sterility*. 1985 Feb;43(2):200-5. PubMed PMID: 3967781.

- 93.** Harmanci A, Cinar N, Bayraktar M, Yildiz BO. Oral contraceptive plus antiandrogen therapy and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2013 Jan;78(1):120-5. PubMed PMID: 22702394.
- 94.** 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. PubMed PMID: 15713728.
- 95.** Nestler JE. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement. *Human Reproduction*. 2002 Aug;17(8):1950-3. PubMed PMID: 12151419.
- 96.** Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertility and Sterility*. 2001 Sep;76(3):517-24. PubMed PMID: 11532475.
- 97.** 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. PubMed PMID: 17261574.
- 98.** Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Oct 25;327(7421):951-3. PubMed PMID: 14576245.
- 99.** Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003 May 31;361(9372):1894-901. PubMed PMID: 12788588.
- 100.** Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Human Reproduction*. 2006 Jan;21(1):80-9. PubMed PMID: 16199429.

- 101.** 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. *Gynecological Endocrinology : the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007 Mar;23(3):146-52. PubMed PMID: 17454168.
- 102.** Morin-Papunen L, Rautio K, Ruukonen 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. PubMed PMID: 14557435.
- 103.** 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. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2005 May;152(5):749-56. PubMed PMID: 15879361.
- 104.** Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *American Family Physician*. 2003 Jun 15;67(12):2565-72. PubMed PMID: 12825846.
- 105.** Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2003 Jul;52(7):908-15. PubMed PMID: 12870169.
- 106.** Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1994 Jun;43(6):706-13. PubMed PMID: 8201958.
- 107.** National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of

High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PubMed PMID: 12485966.

108. Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006 Oct;113(10):1203-9. PubMed PMID: 16753044.

109. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*. 2001 Sep;16(9):1995-8. PubMed PMID: 11527911.

110. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2004 Feb;59(2):141-54. PubMed PMID: 14752302.

111. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep;38(9):1165-74. PubMed PMID: 2670645.

112. 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 Oct;41(10):1257-66. PubMed PMID: 1397698.

113. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2004 Jan;60(1):1-17. PubMed PMID: 14678281.

114. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2011 Jan;95(1):210-5. PubMed PMID: 20655529.

- 115.** Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004 Jan;19(1):41-7. PubMed PMID: 14688154.
- 116.** Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jan;91(1):48-53. PubMed PMID: 16249284.
- 117.** Bhattacharya SM. Metabolic syndrome in females with polycystic ovary syndrome and International Diabetes Federation criteria. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008 Feb;34(1):62-6. PubMed PMID: 18226131.
- 118.** Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005 Apr;90(4):1929-35. PubMed PMID: 15623819.
- 119.** Carmina E. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecologica*. 2006 Apr;58(2):109-14. PubMed PMID: 16582867.
- 120.** Hart R, Doherty DA, Mori T, Huang RC, Norman RJ, Franks S, et al. Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2011 Jun;95(7):2347-53, 53 e1. PubMed PMID: 21450287.
- 121.** Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Nov;91(11):4395-400. PubMed PMID: 16940454.
- 122.** 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. PubMed PMID: 12721172.

- 123.** Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Human Reproduction*. 1996 Jan;11(1):23-8. PubMed PMID: 8671152.
- 124.** 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. PubMed PMID: 11228228.
- 125.** Legro RS, Kunselman 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. PubMed PMID: 11755503.
- 126.** 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. PubMed PMID: 19125993.
- 127.** 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. PubMed PMID: 19375597.
- 128.** Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006 Jul;86 Suppl 1:S20-1. PubMed PMID: 16798279.
- 129.** Rizzo M, Rini GB, Carmina E. Androgen excess and cardiovascular risk. *Minerva Endocrinologica*. 2007 Mar;32(1):67-71. PubMed PMID: 17353867.
- 130.** Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002 May;87(5):2013-7. PubMed PMID: 11994334.

- 131.** de Franca Neto AH, Rogatto S, Do Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2010 Oct;26(10):708-11. PubMed PMID: 20528205.
- 132.** Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM, Australian Ovarian Cancer Study G, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes & Control : CCC*. 2010 Dec;21(12):2303-8. PubMed PMID: 20953904.
- 133.** Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clinical Endocrinology*. 1999 Apr;50(4):517-27. PubMed PMID: 10468913.
- 134.** Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2008 Jan;26(1):111-20. PubMed PMID: 18181089.
- 135.** Aydin K, Cinar N, Aksoy DY, Bozdag G, Yildiz BO. Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drospirenone combination. *Contraception*. 2013 Mar;87(3):358-62. PubMed PMID: 22898361.
- 136.** Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Gambacciani M, Genazzani AR. Comparison of effects of 3 mg drospirenone plus 20 mug ethinyl estradiol alone or combined with metformin or cyproterone acetate on classic metabolic cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2010 Oct;94(5):1793-8. PubMed PMID: 19931080.
- 137.** Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in

polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*. 2001 Jan;16(1):36-42. PubMed PMID: 11139533.

138. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008 Apr;93(4):1153-60. PubMed PMID: 18252786.

139. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008 Apr;93(4):1135-42. PubMed PMID: 18252787.

140. Cinar N, Harmanci A, Bayraktar M, Yildiz BO. Ethinyl estradiol-drospirenone vs ethinyl estradiol-drospirenone plus metformin in the treatment of lean women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2013 Mar;78(3):379-84. PubMed PMID: 22509734.

141. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2012 Oct;98(4):1053-9. PubMed PMID: 22795636.

142. Gode F, Karagoz C, Posaci C, Saatli B, Uysal D, Secil M, et al. Alteration of cardiovascular risk parameters in women with polycystic ovary syndrome who were prescribed to ethinyl estradiol-cyproterone acetate. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011 Oct;284(4):923-9. PubMed PMID: 21140159.

143. Ozdemir S, Gorkemli H, Gezginc K, Ozdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of*

Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2008 Oct;103(1):44-9. PubMed PMID: 18635183.

144. Bredella MA, McManus S, Misra M. Impact of metformin monotherapy versus metformin with oestrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2012 Aug 28. PubMed PMID: 22928702.

145. Vieira CS, Martins WP, Fernandes JB, Soares GM, dos Reis RM, de Sa MF, et al. The effects of 2 mg chlormadinone acetate/30 mcg ethinylestradiol, alone or combined with spironolactone, on cardiovascular risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception*. 2012 Sep;86(3):268-75. PubMed PMID: 22464410.



18 Nisan 2013

Sayı: B.30.2.HAÇ.0.09.07.06
 Sayı: 16969557 - 477

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 10.04.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/07
Proje No : GO 13/193 (Değerlendirme Tarihi 13.03.2013)
Karar No : GO 13/193 - 18

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, öğretim üyelerinden Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ'ın sorumlu araştırmacı olduğu Uzm.Dr.Neşe ÇINAR ile birlikte çalışacakları Dr.Özlem DOĞAN'ın tezi olan GO 13/193 kayıt numaralı ve "Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Kardiyometabolik Sonuçları" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1.Prof. Dr. Nurten Akarsu	(Başkan)	9 Prof. Dr. Melahat Görduysus	(Üye)
GÖREVLİ		GÖREVLİ	
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken	(Üye)	10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara	(Üye)	İZİNLİ	
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu	(Üye)	11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül	(Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer	(Üye)	12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan	(Üye)
6. Prof. Dr. Volga Dayrakçı Tunay	(Üye)	GÖREVLİ	
7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu	(Üye)	13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan	(Üye)
KATILMADI		14. Doç. Dr Leyla Dinç	(Üye)
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal	(Üye)	14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl	(Üye)
		15. Av. Meltem Onurlu	(Üye)

Ek-2

Adı-Soyadı:	Rutin Takipleri Yapılmış mı?
Dosya Numarası:	Şuanki Durumu:
Numarası:	İzlemi Sırasında;
Tel No:	Gebelik öyküsü:
Doğum Tarihi:	Gestasyonel DM:
Tanı Tarihi:	İri Bebek Öyküsü:
Tanı Yaşı:	Tromboz Hikayesi:
İlk Geliş Şikayeti:	Ek Morbiditeler:
PKOS Fenotipi:	
Tanı Sırasındaki;	Son Vizitindeki Değerleri:
Vücut Ağırlığı:	Vücut Ağırlığı:
Bel/Kalça:	Bel/Kalça:
mFG Skoru:	mFG Skoru:
Kan Basıncı:	Kan Basıncı:
Testosteron:	Testosteron:
SHBG:	SHBG:
OGTT 0.dk-120. dk:	OGTT 0. dk-120. dk:
Açlık insülin:	Açlık insülin:
T. Kol:	T. Kol:
LDL:	LDL:
HDL:	HDL:
TG:	TG:
Ailede PKOS Hikayesi:	
Ailede DM Hikayesi:	
Kullandığı Tedaviler ve Süresi;	
EE/DRSP:	
EE/CA:	
Metformin:	
Ek Tedaviler:	