



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

**OBEZ VE KİLOLU PKOS HASTALARINDA YENİ
ANTROPOMETRİK ÖLÇEKLERİN VÜCUT YAĞ
ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hilal Fatma ERBAY
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Şubat, 2023

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

**OBEZ VE KİLOLU PKOS HASTALARINDA YENİ
ANTROPOMETRİK ÖLÇEKLERİN VÜCUT YAĞ
ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hilal Fatma ERBAY
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR

İSTANBUL
Şubat, 2023

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hilal Fatma ERBAY'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "OBEZ VE KİLOLU PKOS HASTALARINDA YENİ ANTROPOMETRİK ÖLÇEKLERİN VÜCUT YAĞ ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

.....

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2023

Yazar Bildirimi

“OBEZ VE KİLOLU PKOS HASTALARINDA YENİ ANTROPOMETRİK ÖLÇEKLERİN VÜCUT YAĞ ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hilal Fatma ERBAY,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2023

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hilal Fatma ERBAY



Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a ve Sayın Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisini ve bilgisini esirgemeyen, akademik yaklaşımını örnek aldığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam ve aynı zamanda tez danışmanım olan Doç. Dr. Kağan Güngör'e,

Asistanlık eğitimimin başladığı ilk günden bugüne yan yana ve keyifle çalıştığım başta canım eş kıdemlerime ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, Her zaman ilgi ve sevgileriyle yanımda olan, emekleri asla ödenemeyecek olan anne ve babama,

Bana hayatın en güzel hediyeleri olan sevgili kardeşlerime,

Tüm varlığıyla her zaman yanımda hissettiğim, ilgi ve desteğini asla esirgemeyen pek sevgili eşim Mehmet Akif Erbay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal Fatma ERBAY

Özet

OBEZ VE KİLOLU PKOS HASTALARINDA YENİ ANTROPOMETRİK ÖLÇEKLERİN VÜCUT YAĞ ANALİZLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS) birçok metabolik sonucu olan, hormonal düzenin bozulduğu ve bunun sonucunda çok farklı klinik prezantasyonla ortaya çıkan bir hastalıktır. Fazla kilolu ve obez PKOS hastaları, PKOS olmayan kontrol grubu ile karşılaştırarak yeni antropometrik ölçeklerinin PKOS'ta klinik yerini ve bu yeni ölçeklerin vücut yağ analizi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Mart 2022- Haziran 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalarda yapılmıştır. Tek merkezli ve retrospektif olan bu çalışmaya PKOS tanısı olan 122 hasta ile kilolu/obez 114 kontrol hastası dahil edilmiştir. Hastaların klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri, metabolik ve hormonal parametreleri ve laboratuvar sonuçlarına hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Çalışmaya alınan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalar fazla kilolu ve obez bireyler olarak ikişer subgruba ayrılarak analiz edilmiştir. Gruplar metabolik ve antropometrik ölçekler açısından birbirleri ile karşılaştırılmış ve antropometrik ölçeklerin yağ analizleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Veriler SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tüm analizler için $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Laboratuvar sonuçları incelendiğinde PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla trigliserit düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p:0,073$). Yağ analizleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun yağ kütlesi anlamlı düzeyde yüksek ($p:0,018$) saptanmışken yağ yüzdesi, gövde yağı ve gövde yağ yüzdesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Antropometrik açıdan incelendiklerinde kontrol grubunda PKOS'lulara kıyasla bel çevresi ($p<0,001$) ve bel/kalça çevresi (WHR) ($p<0,001$) daha yüksek saptanmıştır. VAI ($p:0,629$) ve BAI ($p:0,174$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. İnsülin

direnci belirteci olarak kullanılmakta olan TG/G, PKOS'lularda anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,013). TG/HDL iki grup arasında benzer saptanmıştır (p:0,102). PKOS'lularda TG/HDL, VAI ve BAI yağ kütleleri ve dağılımı ile ilişkili bulunmuştur. TG/G ise vücut yağları ile ilişkili değildir. Kontrol grubunda TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI yağ kütleleri ve dağılımı ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç: Sonuçlar bize gruplar arasındaki farklılıkların bu parametrelerdeki farklılıklar ile ilişkili olabileceğini gösterdi. Ayrıca çalışmamız bize özellikle biyokimyasal ve antropometrik ölçekler olan TG/G, TG/HDL, VAI, BAI indekslerinin klinik pratikte kullanımının faydalı olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, yeni antropometrik ölçekler, visseral adipozite indeksi, vücut adipozite indeksi, trigliserid/glukoz, trigliserid/HDL, vücut yağ analizi.

Abstract

COMPARISON OF NEW ANTHROPOMETRIC SCALES WITH BODY FAT ANALYSIS IN OBESE AND OVERWEIGHT PCOS PATIENTS

Objective: PCOS is a disease with many metabolic consequences, disruption of hormonal regulation, and results in many different clinical presentations. We aimed to investigate the relationship of new anthropometric scales with body fat analysis by comparing overweight and obese PCOS patients with non-PCOS overweight and obese control group.

Materials and Methods: This study was carried out between March 2022 and June 2022 on patients who applied to Süleyman Yalçın City Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Polyclinic. This single-center and retrospective study included 122 patients with PCOS and 114 control patients who were overweight/obese. The clinical features, anthropometric measurements, metabolic and hormonal parameters and laboratory results of the patients were obtained from the patient files. Patients with PCOS and control group included in the study were analyzed by dividing into two subgroups as overweight and obese individuals. The groups were compared with each other in terms of metabolic and anthropometric scales, and the relationship of anthropometric scales with fat analysis was investigated. The data were analyzed using the SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) package program. $P < 0.05$ was considered significant for all analyses.

Results: When the laboratory results were examined, the triglyceride level was found to be significantly higher in the PCOS group compared to the control group ($p:0.073$). When the fat analysis was compared, the fat mass of the control group was found to be significantly higher ($p:0.018$), while no significant difference was found in terms of fat percentage, body fat and body fat percentage. When anthropometrically examined, waist circumference ($p < 0.001$) and waist/hip circumference (WHR) ($p < 0.001$) were found to be higher in the control group compared to PCOS patients. There was no

significant difference in terms of VAI (p:0.629) and BAI (p:0.174). TG/G, which is used as a marker of insulin resistance, was found to be significantly higher in PCOS patients (p:0.013). TG/HDL was found to be similar between the two groups (p:0.12). TG/HDL, VAI, and BAI were associated with fat mass and distribution in PCOS patients. TG/G is not associated with body fat. In the control group, TG/G, TG/HDL, VAI and BAI were associated with fat mass and distribution.

Conclusion: The results showed us that the differences between the groups could be related to the differences in these parameters. In addition, our study showed us that TG/G, TG/HDL, VAI, BAI indices, which are biochemical and anthropometric scales, can be useful in clinical practice.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, new anthropometric scales, visceral adiposity index, body adiposity index, triglyceride/glucose, triglyceride/HDL, body fat analysis.

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Patofizyoloji	4
2.1.2.1 Hiperandrojenemi, Ovulatuvar Disfonksiyon ve Polikistik Overler	4
2.1.2.2 İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi.....	5
2.1.2.3 Çevresel Faktörler	7
2.1.2.4 Gelişimsel Faktörler	8
2.1.2.5 Genetik Faktörler	8
2.1.3 Prevelans	8
2.1.4 Tanı Kriterleri.....	9
2.1.4.1 1990 NIH Tanı Kriterleri	9
2.1.4.2 2003 Rotterdam Tanı Kriterleri	9
2.1.4.3 2006 AE-PKOS Tanı Kriterleri/Androgen Excess and PCOS Society Tanı Kriterleri	10
2.1.5 Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.6 PKOS Fenotipleri	12
2.1.7 Klinik Özellikler.....	13
2.1.7.1 Klinik Hiperandrojenizm.....	13
2.1.7.2 Menstrüel Düzensizlikler	15
2.1.7.3 İnfertilite	15
2.1.7.4 Obezite.....	16
2.1.8 Uzun Dönem Riskler ve İlişkili Durumlar	18
2.1.8.1 Tip 2 Diabetes Mellitus	18
2.1.8.2 Dislipidemi.....	19
2.1.8.3 Hipertansiyon	19
2.1.8.4 Kardiyovasküler Hastalıklar	20
2.1.8.5 Kanseri / Endometrial Karsinoma	21
2.1.8.6 Depresyon.....	22
2.1.9 Tedavi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1 ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI	26
3.2 ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ	26
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	27

3.3 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ.....	27
3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZLER/LABORATUVAR SONUÇLARI	27
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45
5.1 TARTIŞMA.....	45
5.2 SONUÇ	52
Kaynaklar	53
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	63



Şekil Listesi

2.1:	PKOS'ta patofizyoloji	4
2.2:	PKOS'ta hiperandrojenizm mekanizması	13
2.3:	Modifiye Ferrimann-Gallwey skortlama sistemi.....	14
2.4:	Abdominal obezite ve PKOS.....	16
2.5:	Yaşam boyu PKOS klinik seyri	22
4.1:	Olgu grubundaki katılımcıların BMI indeksine göre sınıflamaları	32
4.2:	Kontrol grubundaki katılımcıların BMI indeksine göre sınıflamaları	33
4.3:	Olgu grubundaki katılımcıların ilaç kullanımına göre dağılımları	33

Tablo Listesi

2.1:	PKOS' lu bireylerde insulin direnci riskini arttıran faktörler.....	7
2.2:	PKOS tanı kriterleri.....	11
2.3:	PKOS'ta ayırıcı tanı.....	12
2.4:	Hiperandrojenizm	13
2.5:	Kombine oral kontraseptif kullanımı kontraendikasyonları.....	25
4.1:	Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre yaş, boy, kilo ve BMI ortalamaları.....	29
4.2:	Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre vücut yağ ölçülerinin ortalamaları.....	29
4.3:	Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre laboratuvar bulgularının ortalamaları.....	30
4.4:	Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre laboratuvar bulgularının sınıflaması	30
4.5:	PKOS ve kontrol grubu hastaların laboratuvar değerlerinde arasındaki farklılıklar	31
4.6:	PKOS tanılı hastalarının hormon değerlerinin ortalamaları.....	32
4.7:	Olgu ve kontrol grupları ile yaş, boy, kilo ve BMI ortalamaları arasındaki farklılıklar	34
4.8:	Olgu ve kontrol grupları ile vücut yağ ölçüleri arasındaki farklılıklar.....	35
4.9:	Olgu ve kontrol grupları ile laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar.....	36
4.10:	Olgu grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar.....	37
4.11:	Olgu grubundaki katılımcıların yağ kütleleri ve yüzdeleri ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki	38
4.12:	PKOS grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile hormon değerleri arasındaki farklar	39
4.13:	Kontrol grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile yağ kütleleri ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki	40
4.14:	Kontrol grubundaki katılımcıların yağ kütlesi ve yüzdeleri ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki	41
4.15:	Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar.....	42

- 4.16:** Obez hastaların PKOS hastası olup olmamaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar43
- 4.17:** Fazla kilolu hastaların PCOS hastası olup olmamaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar.....44



ACTH.....	Adrenokortikotropin Uyarıcı Hormon
AE-PCOS	Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği
AES	Androgen Excess Society
AMH	Antimüllerian Hormon
Apo.....	Apolipoprotein
BAI	Vücut Adipozite İndeksi
BPA	Bisfenol A
DHEAS	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	Diabetes Mellitus
E2	Estradiol
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GH.....	Growth Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL.....	High Density Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance
IR	İnsülin Rezistansı
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Lüteinleştirici Hormon
MBS	Metabolik Sendrom
mFG	Modifiye Ferriman-Gallwey Sınıflaması
NIH.....	Ulusal Sağlık Enstitüleri
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
OHSS	Over Hiperstimülasyon Sendromu
OKS.....	Oral Kontraseptifler
PKO.....	Polikistik Over
PKOM	Polikistik Over Morfolojisi
PKOS.....	Polikistik Over Sendromu
QUIKI INDEX.....	Kantitatif İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Protein
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T2DM	tip2 Diabetes Mellitus
TG/G.....	Trigliserid/Glukoz

TG/HDL	Trigliserit/HDL
TZD	Tiazolidindionlar
USG.....	Ultrasonografi
VAI	Visseral Adipozite İndeksi
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WHR.....	Bel/Kalça Oranı
17-OHP	17-Hidroksi Progesteron



GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrinopatidir. Üreme çağındaki kadınların %8-13'ünü etkiler ve polikistik görünümdeki overler, insülin direnci, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon ile karakterizedir. PKOS'un etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir bozukluk olarak değerlendirilebilir.

Tanıda sıklıkla Rotterdam kriterleri kullanılır. Bu kriterlere göre oligo/anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, polikistik görünümdeki overler kriterlerinden 2'sine sahip olmak tanı için yeterlidir.

PKOS heterojen bir hastalıktır ve hiperandrojenizm tek patojenik faktör değildir. Obezite ve insülin direnci, hiperandrojenizm semptomlarını şiddetlendirerek PKOS gelişimini destekleyen bir kısır döngü oluşturur (1, 2). PKOS tanılı kadınların %50'si fazla kilolu ya da obezdir. Bununla beraber obezite varlığı PKOS tanısı için gerekli değildir. PKOS'un obezite ile ilişkisi ulusal, kültürel ve etnik farklılıklar içerir. Obezite insülin direncini ve kompensatuvar hiperinsülinemi artırarak adipogenezi artırır ve lipolizi azaltır. PKOS hastalarındaki visseral yağlanma PKOS'taki tüm metabolik ve üreme ile ilgili sonuçları kötüleştirir. Hiperinsülinemi sonucu; gonodotropinler uyarılmakta ve hastanın hormon dengesi bozulmaktadır. Bu tablo hastaların kilo alma eğiliminin artmasına ve kilo artışı ile hastalığın arasında bir kısır döngüye neden olmaktadır (3).

Bu çalışmada PKOS ve kontrollerde yeni antropometrik ölçeklerin abdominal obezite ve insülin direncini değerlendirmedeki yararı, bu ölçeklerin vücut yağ analizi ile ilişkisi bakılarak değerlendirilmiş, PKOS ve kontrol grubu arasında bu ölçeklerin farklılıkları incelenmiştir.



GENEL BİLGİLER

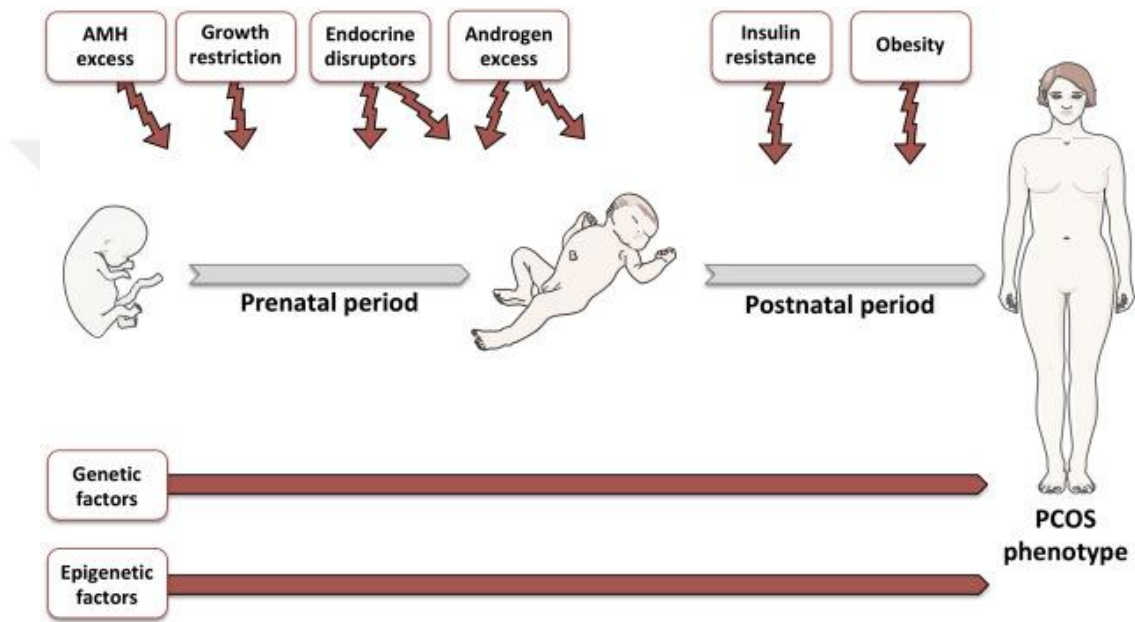
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1 Tanım

Polikistik Over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen, androjen fazlalığı, kronik oligo/anovulasyonla seyreden ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisiyle (PKOM) ile karakterize endokrin bozukluktur (4). Daha eskiden erkeksi özellikler, menstrüel rahatsızlıklar ve/veya sklerotik overleri olan hastaları bildirilmiştir, ancak 1935 yılında Stein ve Leventhal menstrüel disfonksiyon, PKO ve androjenik özellikler üçlüsünü tanımlayan ilk kişilerdir (5). Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) tarafından 1990 toplantısında tanı için hem klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm hem de kronik anovülasyonun gerekli olduğu bir kriter grubu önerilmiştir. Bunu takiben, Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsorlu PKOS konsensus çalıştay grubu tarafından, 2004 yılında, oligo-anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve USG'de polikistik over (PKO) görünümü kriterlerinden en az ikisinin zorunlu olması önermiştir. 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PCOS (AE-PCOS) Derneği, tanı için klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin gerekli olması gerektiğini, ancak aynı zamanda oligo-anovulasyon veya PKO şeklinde yumurtlama disfonksiyonunun gerekli olduğunu belirtmiştir (6, 7). Halihazırda mevcut üç tanı kriter grubu karşılaştırıldığında hiperandrojenizm olmadan PKO görünümü ile oligo-amenore varlığı yalnızca Rotterdam kriterlerine göre PKOS olarak kabul edilmektedir (8).

2.1.2 Patofizyoloji

PKOS, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, patogenezinde insülin direnci, overler, adrenal bezler, hipofiz bezi ve genetik faktörlerin beraber rol aldığı karmaşık bir sendromdur. Bu etiyolojik faktörler arasında; hipotalamus-hipofiz-over aksının normal ilişki ve işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerindeki değişiklikler ve bozukluklar, genetik geçiş, insülin rezistansı ve artmış insülin sekresyonu olarak söylenebilir (9).



Şekil 2.1: PKOS'ta patofizyoloji

2.1.2.1 Hiperandrojenemi, Ovulatuvar Disfonksiyon ve Polikistik Overler

Hiperandrojenemi bazı araştırmacılar tarafından PKOS'un olmazsa olmazı olarak kabul edilir; bununla birlikte, klinik hiperandrojenizmi olan kadınların sadece %80-85'inde PKOS vardır. Hiperandrojenemi klinik ya da biyokimyasal olarak saptanabilir. En sık izlenen klinik hiperandrojenemi bulgusu hirsutizmdir. Akne ve yaygın alopesi ise daha da az sıklıkta saptanır ve daha az spesifiktir. Ayrıca, USG'de PKO görünümü de, PKOS'u tam olarak öngöremez çünkü PKO, tüm kadınların %20-30'unda görülür (10, 11). Hirsutizmin değerlendirilmesinde Doğu Asya'lı kadınlar dışında hirsutizm görsel skorlamaları değerli kabul edilir (12). Hiperandrojeneminin saptanması kullanılan androjen tahlillerinin kalitesine ve tipine ve kontrol

popölasyonunun normatif değerlerine bağlı olsa da serum androjen ölçümleri yararlıdır. Dolaşımdaki toplam ve serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyeleri, yüksek kaliteli testler kullanılıyorsa, PKOS'lu kadınların %50-75'inde yükselir. PKOS'lu hastalarda en yaygın biyokimyasal hiperandorjenemi bulgusu ise, dolaşımdaki testosteron ve androstenedion düzeylerinin yükselmesidir (13)

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından düzenlenen adrenal androjen fazlalığı hiperandrojenizme %25 oranında katkıda bulunsa da, PKOS'lu kadınlarda androjen hipersekresyonunun ana kaynağı LH tarafından düzenlenen yumurtalık androjen üretimidir(14, 15).

PKOS'lu kadınlarda gözlenen abartılı antral folikül sayıları, primer folikül teka hücrelerinden salınan androjenlerden kaynaklanır(16). Bu gonadal anormalliğe ek olarak, nöroendokrin düzensizliğinin de yumurtalıkta artan androjen üretimine katkıda bulunabileceği ve bu bozukluğun patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir. PKOS hastaları normal olarak artan LH nabız frekansı ve amplitüdünün bir sonucu olarak FSH seviyelerine göre yüksek LH sergiler (5). Sonuçta artan LH ve androjen seviyelerine yol açar. Ek olarak, anti-Müllerien hormon (AMH) ve insülin gibi diğer faktörler de nöroendokrin düzensizliğine katkıda bulunabilir. AMH seviyeleri, yumurtalıklarında küçük antral foliküllerin aşırı birikiminin bir sonucu olarak PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak yükselir (17).

2.1.2.2 İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi

İnsülin direnci (IR), PKOS'lu kadınlarda görülen en sık metabolik bozukluktur. İnsüline karşı bozulmuş olan yanıtı cevap olarak vücut daha fazla insülin üretir ve hiperinsülinemi oluşur (18). IR'nin sıklıkla kompensatuar hiperinsülinemi ile eşdeğer olarak değerlendirilmesinin nedeni budur (18, 19). IR ve hiperinsülinemi kilodan bağımsız olarak PKOS'lu kadınlarda izlenen karakteristik özelliklerden bir tanesidir ve çeşitli mekanizmalar ile anovulasyona katkıda bulunur (20). İnsülin, overlerdeki teka hücreleri üzerine ko-gonadotropin gibi davranarak androjen biyosentezini uyarır. Periferik IR'ye rağmen PKOS'lu kadınlarda overlerde insülin duyarlılığı aynı kalabilir/artabilir. Bu da PKOS'lu kadınların teka hücrelerinin insülinin hiperandrojenemik etkisine daha duyarlı olması

anlamına gelir (20-22). Bir diğer mekanizma ise hiperinsülinemisinin karaciğer üzerinden seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini baskılamasıdır. SHBG kanda steroid taşınmasından sorumlu dolaşan bir proteindir ve testosteron taşınması için ana bağlayıcı proteindir. Miktarının azalması serbest testosteron miktarını artırarak androjenik aktivitenin de artmasına neden olur (23, 24).

Hiperandrojenizm ve PKOS gelişimi için patojenik bir faktör olarak hiperinsülinemisinin rolünü destekleyen çeşitli çalışmalar, metformin veya tiazolidindionlar (TZD'ler) gibi insülin duyarlılaştırıcı ilaçlarla yapılan müdahalenin dolaşımdaki insülin ve androjen düzeylerini azalttığını, SHBG düzeylerini artırdığını ve iyileştirdiğini göstermiştir (19, 25, 26).

İnsülin direnci; tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik vasküler hastalık etiyolojisinde majör bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte koroner kalp hastalığı ve inme için de bir risk faktörü olabilir (27). Çeşitli risk faktörleri (örn. obezite, fiziksel hareketsizlik, vücut yağ dağılımı, yaş ve hiperinsülinemi) insülin direncinin belirteçleri olarak kabul edilebilir. İnsülin direnci, normal glukoz toleransı olan kişilerde bile Tip 2 diabetes mellitus gelişimi için bir belirleyicidir. Bu nedenle, insülin direncinin risk faktörü olduğu hastalıklarda erken aşamalarda insülin direncini tanımak önemlidir (28).

İnsülin direncinin hesaplanması için birçok yöntem ve indeks mevcuttur. Hiperinsülinemik öglisemik klemp (HEC) ve intravenöz glukoz tolerans testi, insülin direncini tahmin etmek için mevcut en güvenilir yöntemlerdir. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi altın standart kabul edilmektedir. İki grup insülin duyarlılık indeksi vardır: ilk grup insülin, glukoz, c peptid ve trigliseritlerin açlık plazma konsantrasyonları kullanılarak hesaplanan indeksler; ikinci grup ise bir standardın (75 g glukoz) 120 dakikasında elde edilen insülin ve glukozun plazma konsantrasyonları kullanılarak hesaplanan indekslerdir. HOMA-IR ve kantitatif insülin duyarlılığı kontrol indeksi (QUIKI INDEX) ilk grup indekslerdendir. Matsuda ve Belfiore indeksleri ise OGTT ile elde edilen verilerin kullanıldığı ikinci grup indekslerdendir (29).

Yakın zamanlarda insülin direnci değerlendirme amacıyla trigliserid/glukoz (TG/G) ve trigliserid/HDL indeksleri de kullanılmaya başlanmıştır. David Navarro-González ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normoglisemik popülasyonda TG/G indeksi kullanıldığında insülin direnci ve Tip2 diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu bireyleri belirlemenin daha kolay olabileceği saptanmıştır (30). Nazlı Nur Aslan Çin ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmaya göre Hem TG/G indeksi hem de TG/HDL oranı, metabolik sendrom riskini belirlemede HOMA-IR'den daha iyi belirteçlerdir (31).

Tablo 2.1: PKOS' lu bireylerde insulın direnci riskini arttıran faktörler

Obezite
Bel/kalça oranı >0,85
Subskapüler cilt kalınlığı >50mm
Akantozis nigrikans
Açlık insülini >30 mU/L
Glukoz/insülin < 4,5
Trigliserid > 5,5 mmol/L
Amenore

2.1.2.3 Çevresel Faktörler

PKOS patogeneğinde çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Obezite, PKOS gelişiminde ana patolojik faktör olarak kabul edilen insülin direncinin en önemli nedenidir. Dolayısıyla, obeziteye neden olan ve hiperinsülinemi geliştirebilen çevresel faktörler, bu endokrin patolojinin nedenleri arasında yer almaktadır. Hareketsiz yaşam tarzı ve yetersiz beslenme alışkanlıkları, obeziteyi ve insülin direncini artırabilir ve PKOS'un metabolik ve üreme özelliklerinin kötüleşmesine neden olabilir (32). Buradan yola çıkarak obez PKOS'lu kadınlarda diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile insülin direnci azaltılarak metabolik parametreler ve anovulasyon ve adet döngüsü düzensizlikleri gibi bazı üreme bozuklukları indekslerini iyileştirmek için yeterli olduğu belgelenmiştir (33).

Bu faktörlerin yanı sıra endokrin bozucular da PKOS patogeneğinde rol oynayabilir. Bisfenol A (BPA), sağlık üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde araştırılan en karakteristik endokrin bozucudur. Östrojenik aktiviteye sahip sentetik bir kimyasaldır. Dişi sıçanlar, kuzular ve maymunlar üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmalar, BPA'ya doğum öncesi maruziyetin

hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenini değiştirebileceğini ve anovulasyon, polikistik yumurtalıklar ve kısırlık ile karakterize PKOS benzeri bir fenotipe yol açabileceğini göstermiştir (34, 35).

2.1.2.4 Gelişimsel Faktörler

PKOS'lu kadınlardan doğan kız bebeklerin de PKOS geliştirme riski daha yüksek olabilir, çünkü bu sendromlu kadınlarda hamilelik sırasında rahim içi ortamın hiperandrojenik olması muhtemeldir.

Yakın tarihli bir rapor, PKOS'lu hamile kadınların kontrol kadınlara kıyasla artan dolaşımdaki AMH seviyeleri sergilediğini belgelemiştir ve farelerde deneysel bir modelde, gebelik sırasında bu hormona aşırı maruz kalmanın dişi yavruların fetüsün programlanmasına yol açabileceğini ve yetişkinlikte PKOS benzeri bir üreme fenotipine neden olabileceğini göstermiştir (36).

2.1.2.5 Genetik Faktörler

Ailesel kümeleme ve ikiz çalışmalarının sonuçları, PKOS için altta yatan genetik temeli güçlü bir şekilde desteklemektedir. Örneğin, bireyin PKOS tanısı olan anne veya kız kardeşinin olması halinde PKOS gelişme riski %30-50'dir (37). Genom ilişki çalışmaları (GWAS); DENND1A, LHCGR, FSHR, ZNF217, YAP1, INSR, RAB5B ve C9orf3 dahil olmak üzere birçok PKOS aday lokusunu tanımlamıştır (38). Bugüne kadar, çok sayıda genetik çalışma, PKOS ile ilgili neredeyse 100 duyarlı gen bölgesi tanımlamıştır. Ancak bu aday genleri tanımlamak ve saptamak, PKOS'un genetik temelini araştırmak için makul olsa da, böyle bir kompleks poligenetik hastalığın tanı tedavisi için etkili ve tutarlı bir yöntem değildir.

2.1.3 Prevelans

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Hastalığın prevalansı ortalama %10-15 olmakla beraber, kullanılan tanı kriterine göre değişebilmektedir (39). Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre PKOS sıklığı PKOS prevalansı NIH, AE-PCOS Society ve Rotterdam kriterlerine göre sırasıyla %6,1, %15,3 ve %19,9'dur (8).

PKOS kadınlarda anovulasyon ve hirsutizmin en sık sebeplerinden bir olarak kabul edilse de bu semptomlara sahip kadınlardaki PKOS prevalansının

araştırıldığı yeterli sayıda yayın yoktur. Ayrıca anovulasyonu olmadan hiperandrojenizmi olan ve buna bağlı olarak hirsutizm, akne, alopesi gibi semptomları olan hastaların PKOS tanısı alması zor olmaktadır.

PKOS'lu kadınların %50-65' i obez ya da fazla kiloludur, %35-45' i insülin direnci bulunmaktadır ve %7-10' unda insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus bulunmaktadır. (40)

2.1.4 Tanı Kriterleri

2.1.4.1 1990 NIH Tanı Kriterleri

PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi pek çok araştırmacının ilgi konusu olmuştur. En yaygın kullanılan tanı kriterleri 1990 yılında oluşturulan Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes Health - NIH) kriterleridir.

- 1) Kronik anovulasyon ve
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3) Bu kliniğe neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması olup 3 kriterin de varlığı gerekmektedir.

NIH kriterleri daha sonra modifiye edilmiş ve modifiye NIH ve NICHD (National Institutes of Child Health and Human Development) kriterleri olarak düzenlenmiştir.

Modifiye NIH ve NICHD 1990 kriterleri

- 1) Androjen fazlalığı (klinik ve/veya biyokimyasal)
- 2) Over disfonksiyonu (oligoanovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)
- 3) Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuar hastalıkların dışlanması

2.1.4.2 2003 Rotterdam Tanı Kriterleri

2003 Rotterdam'da düzenlenen bir konferansta NIH kriterleri gözden geçirilmiş ve Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür.

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

3) Ultrasonografide polikistik over görünümü

Bu kriterlere göre bir hastanın PKOS olarak tanımlanması için ovulatuar disfonksiyon ve hiperandrojenizm kliniklerini aynı anda barındırma gerekliliği ortadan kalkmıştır.

En yeni ve en geniş katılımlı konsensus ise 2006 yılında yapılan Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu kriterleri ile açıklanmıştır.

2.1.4.3 2006 AE-PKOS Tanı Kriterleri/Androgen Excess and PCOS Society Tanı Kriterleri

- 1) Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
- 2) Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over)
- 3) PKOS tanısı koyulabilmesi için öncelikle benzer kliniğe neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gereklidir.

Ergenler için ayrı tanı kriterleri yoktur. 1990 NIH ve 2003 Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Fakat ergenlerde menarş sonrası 2 yıl anovulasyon olabileceği için fizyolojik anovulasyon ile PKOS'a bağlı anovulasyon karıştırılmamalıdır. Ergenlerde multikistik overler bulunabilir ve normal olabilir. Bu durum polikistik overlerden ayrılmalıdır. Kandaki androjen miktarlarına bakılarak ergenlerde androjen fazlalığı tanısı koymak güçtür çünkü ergenler için tanımlanmış normal değerler yoktur.

Klinik/ biyokimyasal hiperandrojenemi PKOS'ta olmazsa olmaz olarak görülse de PKOS'lu kadınlarda normal düzeylerde saptanabilir veya hastada klinik bulgu vermeyebilir (41). Genel popülasyonda kadınların %8-25' inde, oral kontraseptif kullanan kadınların ise %14' ünde polikistik overe benzer ultrasonografi görüntüsü saptanmaktadır. Anovulatuar PKOS olgularında ise ultrasonografide polikistik overlerin görülme sıklığı %75'tir (42).

Tablo 2.2: PKOS tanı kriterleri

Parametre	NIH 1990(18)	ESHRE/ASRM 2003 19,20	AE-PCOS 2006 24,25	ESHRE/ASRM 2003'ün NIH 2012 uzantısı (23)
Kriterler	HA OA	HA OD	1. HA 2. Yumurtalık disfonksiyonu (OD ve/veya PCOM)	1. HA 2. OD 3. PCOM
Sınırlamalar	1. İki kriterden ikisi gerekli	1. Üç kriterden ikisi gerekli	1. İki kriterden ikisi gerekli	1. Gerekli üç kriterden ikisi; ve 2. Dahil edilen belirli fenotiplerin tanımlanması: A: HA + OD + PCOM B: HA + OD C: Ha + PCOM D: OD + PCOM

Not: AE-PCOS=Fazla Androjen & PCOS Topluluğu; ASRM=Amerikan Üreme Tıbbı Derneği; ESHRE=Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği; HA=Hiperandrojenizm; NIH= Ulusal Sağlık Enstitüleri; OA=Oligo-anovulasyon; OD= Yumurtlama disfonksiyonu; PCOM=Polikistik yumurtalık morfolojisi.

2.1.5 Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı, spesifik hipofiz ve/veya adrenal hastalık yokluğunda hiperandrojenizm veya kronik anovulasyon varlığına dayanır. PKOS'un ayırıcı tanıları, bu olasılıkları yeterince değerlendirmek için gereken testlerle birlikte Tablo 2.3'te listelenmiştir. Bu bozukluklar PKOS'un tüm özelliklerine olmasa da bazılarının neden olabilir.

PKOS tanısı koymak ve/veya tanıyı dışlamak için detaylı bir anamnez alınmalıdır. Soğuğa tahammülsüzlük, kuru cilt, artan yorgunluk, guatrın varlığı hipotiroidizme işaret edebilir. Hiperprolaktinemili kadınlarda galaktore olabilir. Virilizasyon belirtileri, PKOS'ta görülenden daha yüksek androjen seviyelerine eşlik ederek bir yumurtalık veya adrenal tümöre işaret edebilir. Cushing sendromlu hastalarda hipertansiyon, erguvani strialar ve yuvarlak, dolgun aydede yüzüne sahip olabilir (43).

Tablo 2.3: PKOS'ta ayırıcı tanı

Tanı	Laboratuvar Testi
Gebelik	Gebelik testi, b HCG
hipotiroidizm	TSH
Hiperprolaktinemi	prolaktin
Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi	17-hidroksiprogesteron
Ovarian tümör	Total testosteron
hipertrikozis	Total testosteron
Adrenal tümör	DHEA-S
Cushing sendromu	24 saatlik idrarda kortizol veya düşük doz deksametazon süpresyon testi
Akromegali	IGF-1 düzeyi veya GH süpresyon testi

2.1.6 PKOS Fenotipleri

PKOS tanısı olan hastalar özelliklerine göre 4 farklı fenotipe ayrılabilir. Hastalar hiperandrojenizm (HA), ovulatuvar disfonksiyon (OD) ve polikistik over morfolojisine (PKOM) sahip olup olmamasına göre sınıflanır.

Fenotip A: Hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisinin her üçünün bulunduğu gruptur.

Fenotip B: Hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyonun olup polikistik over morfolojisi olmayan gruptur.

Fenotip C: Hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi olup ovulatuvar disfonksiyon olmayan gruptur.

Fenotip D: Hiperandrojenizm olmayıp ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi olan gruptur.

Bu fenotipik yaklaşım sayesinde klinik uygulamada en yüksek risk altında olan 'klasik' PKOS fenotiplerine (Fenotip A ve B) sahip olanları belirlemek kolaylaşmıştır. Görülme sıklıkları fenotip A %61, fenotip B %7, fenotip C %16 ve fenotip D %16 şeklindedir (6, 44)

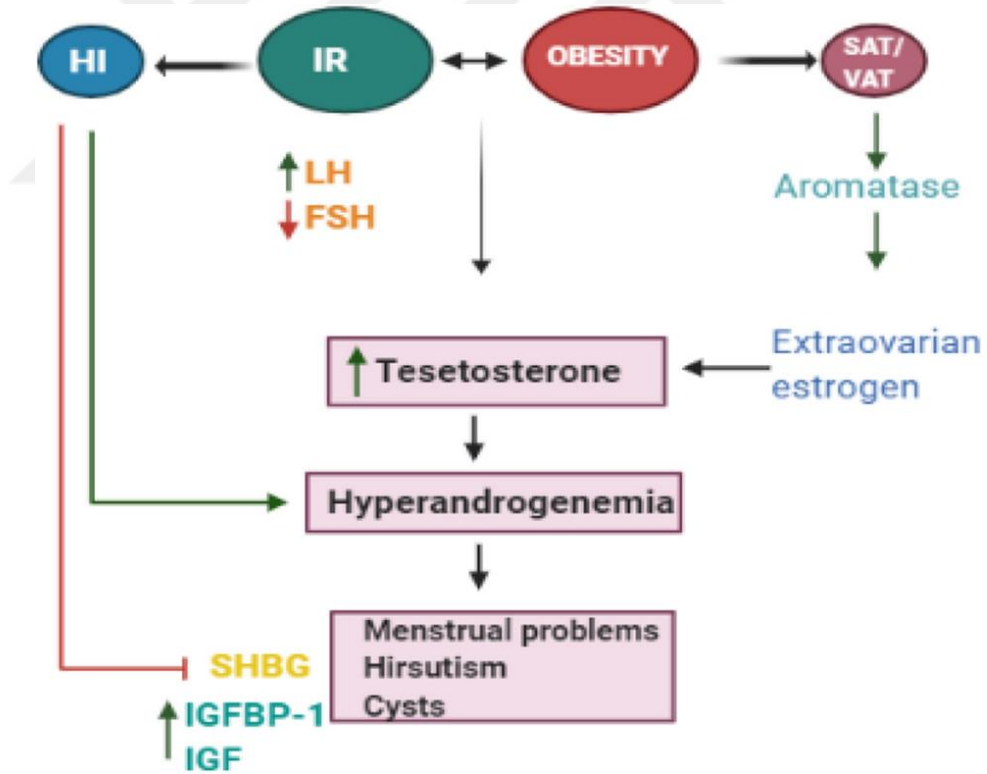
Tablo 2.4: Hiperandrojenizm

Parametre	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
PCOS özellikleri	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM
HA	+	+	+	-
OD	+	+	-	+
PCOM	+	-	+	+
NIH 1990 kriterleri	X	X		
Rotterdam 2003 kriterleri	X	X	X	x
ae-pcos 2006 KRİTERLERİ	X	X	X	

Not: AE-PCOS = Fazla Androjen & PCOS Topluluğu; HA = Hiperandrojenizm; NIH = Ulusal Sağlık Enstitüleri; OD = Yumurtlama disfonksiyonu; PCOM = Polikistik yumurtalık morfolojisi.

2.1.7 Klinik Özellikler

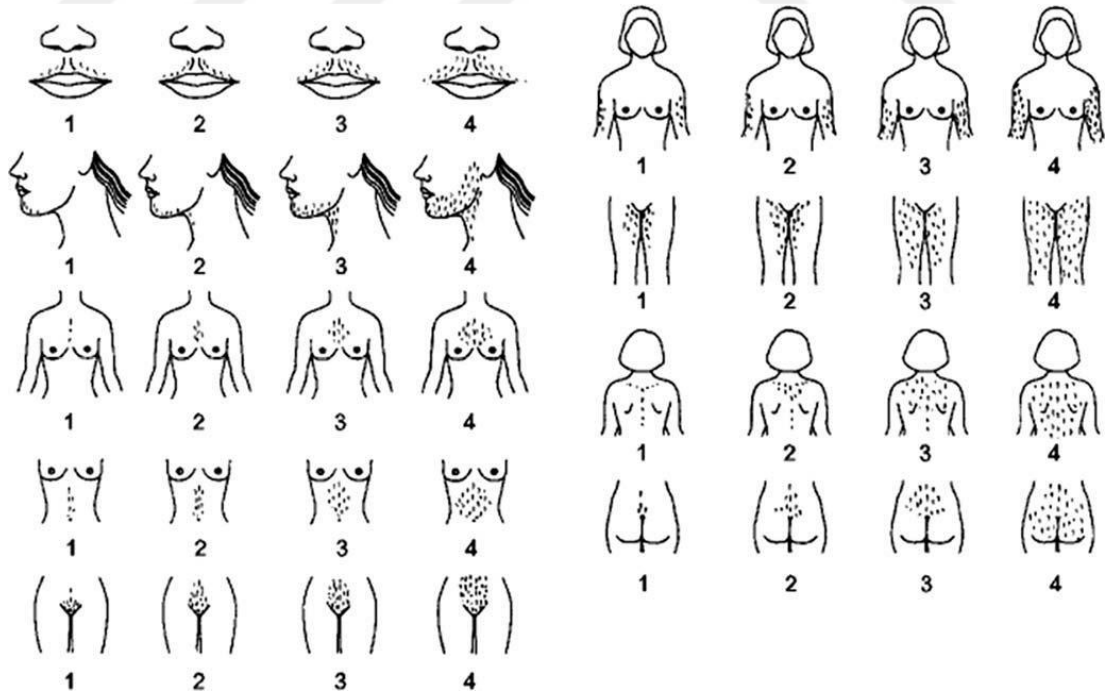
2.1.7.1 Klinik Hiperandrojenizm

**Şekil 2.2:** PKOS'ta hiperandrojenizm mekanizması

Her zaman klinik olarak belirgin olmasa da, hiperandrojenizm en yaygın olarak hirsutizm, akne ve alopesi gibi çeşitli kutanöz semptomlarla kendini gösterir. Geç başlangıçlı olan aknede PKOS prevalansı bazı kaynaklara göre

%50-75 saptanmışken hirsutismi olan kadınlarda bu oran %92'ye varabilmektedir. Alopesisi olan kadınlarda PKOS saptanma prevalansı ise bilinmemektedir (45).

Erkek tipi dağılımda terminal kıl gelişimi olan hirsutizm, PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde belgelenmiştir (46). Androjenlerin saç folikülü gelişimi ve büyümesi üzerinde önemli etkileri olduğu, vellusun terminal saç tiplerine dönüştürülmesi yoluyla erkek tipi saç büyümesini uyardığı iyi bilinmektedir (47). Polikistik over sendromu, hiperinsülinemi de dahil olmak üzere, muhtemelen hirsutizm gelişiminde rol oynayan birçok metabolik kusura sahiptir ve androjen seviyeleri ile önemli bir korelasyon olmaksızın bile hirsutizm, PKOS için bir tanı kriteri olarak değerini korumasını sağlar (48). Sınıflaması için görsel modifiye Ferrimann-Gallwey (mFG) skalası kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplamda dokuz alanda kıl dağılımı 0 ile 4 arasında puanlandırılır. Toplam mFG skoru sekiz ve üzerinde ise hasta hirsutizm olarak tanımlanır.



Şekil 2.3: Modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi (49)

2.1.7.2 Menstrüel Düzensizlikler

PKOS'un tüm tanı sınıflamalarında yer alan ve klinikte hastalar için önemli bir kriterdir. Ovulatuar disfonksiyon menstrüel öyküde adet aralıklarının 21 günden kısa ya da 35 günden uzun olması şeklinde tanımlanır. Klinikte PKOS'lu hastalarda sıklıkla oligomenore veya amenore olarak görülür. Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarştan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tanımlanmıştır. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay ya da daha fazla süreyle menstürasyonun olmamasıdır.

Menstrüel bozukluklar genel olarak anovulasyonun bir sonucu olarak gelişir. Ancak düzenli menstürasyon olması da anovulasyonu dışlayamaz. PKOS'lu kadınların %20'ye varan oranlarda düzenli menstürasyon olabildiği belirtilmiştir (50). Ovulasyon varlığı progesteron ölçümü ile takip edilebilir. Progesteronun luteal fazda >10 nmol/L, midluteal fazda (menstürasyonun 21. günü) >30 nmol/L olması ovulasyon lehinedir. Ayrıca günlük pratikte kullanmak için idrarla yapılan hızlı ovulasyon strip testleri de mevcuttur.

Amenore, kronik anovulasyon ve progesteronun yokluğu nedeniyle çekilme kanamasının olmaması sonucu gerçekleşirken, oligomenore ve aşırı kanamalar ise anovulasyona ikincil kronik östrojen maruziyeti ve progesteronun olmaması sonucu gerçekleşir. Östrojen etkisiyle devamlı proliferen olan ancak progesteron eksikliği nedeniyle stromal destekten yoksun kalan endometrium, kanamaya yatkındır ve fragilitesi artmıştır (51). Sonuç olarak kronik anovulasyon, infertilite, amenore, oligomenore kanamaya kadar değişen menstrüel kanama sorunları, hirsutizm, akne, endometrium ve meme kanseri riskinde artma, kardiyovasküler sistem hastalıklarında artma ve tip 2 DM riskinde artma ile sonuçlanabilir.

2.1.7.3 İnfertilite

İnfertilite toplumda çiftlerin %15'ini ilgilendirmektedir. Düzenli cinsel ilişkiye giren çiftlerde (haftada 2 veya 3 kez) gebelik olmadan 12 ay sonra infertilitenin (veya subfertilitenin) değerlendirilmesi önerilir (52).

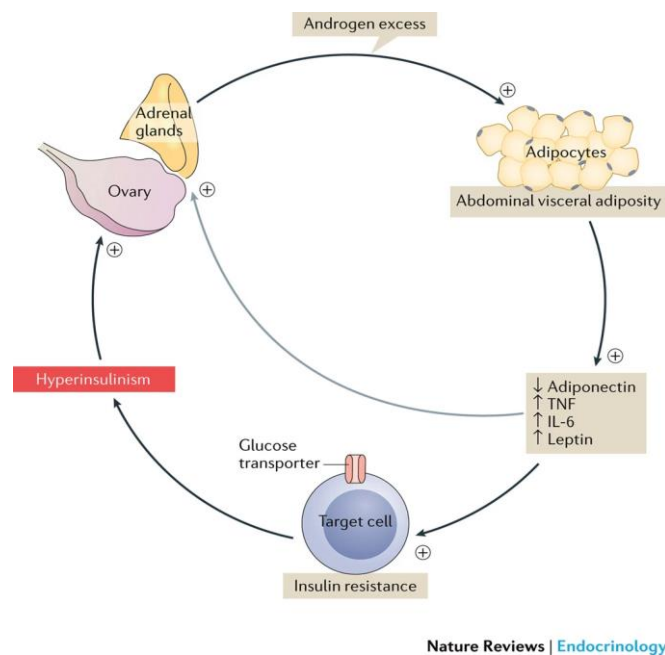
Kadın infertilitesinin yönetimi iyi bir anamnez sonrasında fizik, jinekolojik ve endokrin muayene gerektirir. PKOS anovulatuar kadın infertilitesinin en sık

görülen nedenidir ve etkilenmiş kadın grubunda infertilite oranı %70-%80 oranında görülmektedir.

Anti-müllerian hormon (AMH), infertilitenin değerlendirilmesinde faydalı bir testtir. Erken foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilir ve yumurtalık rezervinin değerlendirilmesine yardımcı olur. Üretimi gonadotropinden bağımsız olduğu için, AMH seviyeleri adet döngüsü boyunca tutarlı kalır. PKOS'lu kadınlar, artan sayıda preantral ve küçük antral folikül nedeniyle AMH düzeylerini PKOS olmayan kadınlara göre 2 ila 3 kat daha yüksek gösterir. Artan AMH düzeyi, PKOS ile ilişkili görünmekte olup tanı için gerekli değildir (53).

PKOS'lu kadınların doğurganlığını artırmak için davranışsal, tıbbi ve cerrahi tedaviler değerlendirilmiştir. Yaşam tarzı değişiklikleri PKOS'lu kadınlar için ilk önerilen tedavi yöntemidir. Birkaç çalışma aşırı kilolu ve obez kadınlarda %5 ila %10'luk bir kilo kaybının düzenli menstürasyon ve yumurtlamayı yeniden sağlamak için yeterli olabileceğini göstermiştir (54). Bu kilo kaybı aynı zamanda yumurtlamayı indükleyen ajanların etkisini de artırır. Toplamda, PKOS'lu obez kadınlarda kilo kaybı, bilinen metabolik faydalara ek olarak gebelik oranını da artırır.

2.1.7.4 Obezite



Şekil 2.4: Abdominal obezite ve PKOS (55)

Gelişmiş ülkelerde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak obezite sıklığı giderek artmaktadır. PKOS'lu kadınlarda obezite sıklığı artmış olmakla beraber PKOS tanısı için obezite varlığı gerekli ve yeterli değildir.

PKOS'ta sıklıkla görülen obezite biçimi santral obezitedir. Bu obezite tipinde karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusunda artış meydana gelir. Bu durumun sonucu olarak bel çevresi genişler, bel/ kalça oranı artar.

Fazla kilolu ve obez PKOS hastalarında bu artmış visseral adipoziteye bağlı olarak metabolik sonuçlar ve üreme sonuçları kötüleşir. Obezite insülin direncini ve kompensatuar hiperinsülinemi artırır, bu da adipogenezi artırır ve lipolizi azaltır. Obezite, sırayla insülin direncini ve adipogenezi artıran inflamatuvar adipokinleri artırır. Obezite, tekal hücreleri duyarlı hale getirerek LH stimülasyonunu ve ovarian androjen üretimini artırır. Androjen düzeylerindeki artış seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) miktarını azaltarak serbest testosteron ve östradiol (E₂) düzeylerinde artışı neden olmaktadır (3).

Santral obezite varlığında; insülin direnci, tip II DM, osteoartrit, uyku bozuklukları, endometrium kanseri, meme kanseri, infertilitede artış ile birlikte hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık riskini de arttıran durumlarda da artış görülür. Bu artmış hastalık risklerini taramak amacı ile trigliserid/ HDL (TG/HDL), trigliserid/ glukoz (TG/G) gibi metabolik indeksler ve visseral adipozite indeksi (VAI), vücut adipozite indeksi (BAI) gibi yeni antropometrik ölçekler kullanılmaya başlanmıştır. TG/G indeksi, metabolik bozukluklar için yeni bir belirteçtir ve son zamanlarda görünüşte sağlıklı bireylerde kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Ayrıca diyabeti olmayan bireylerde insülin direnci ve IR ile ilişkili kronik hastalıkların önlenmesini kolaylaştırmak için kullanılması amacıyla çalışmalar yapılmaya devam etmektedir (57). Yapılan bir çalışmada DM2'li aşırı kilolu ve obez hastalarda TG/G indeksinin kardiyovasküler hastalık riskinin yararlı bir göstergesi olabileceği gösterilmiştir (58). TG/HDL indeksi de, kardiyometabolik riskte artış ve insülin rezistansında artışın saptanmasında kullanılan yeni belirteçlerdendir (59). DM2'li hastalarda, TG/HDL oranının, normal kiloda glisemik kontrolün belirteci olabileceği de gösterilmiştir (58).

Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağı için bir belirlemede olarak yaygın olarak kullanılır ve diğer adipozite ölçümleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte yaş, cinsiyet ve ırka göre vücut yağındaki farklılıklar nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle vücut yağı hakkında daha detaylı fikir vermesi açısından vücut adiposite indeksi geliştirilmiştir (60).

Bel çevresi, artmış visseral yağın indirekt değerlendirilmesinde kullanılan majör bir klinik parametredir. Ancak, tek başına deri altı ve visseral yağ kütlesini ayırt etmede yardımcı olmaz. Kardiyovasküler sekellerin oluşumunda subkutan adipoz dokunun belirleyici bir rol oynadığı düşünülürse, bu önemli bir dezavantajdır. Kardiyometabolik riskle ilişkili visseral adipozite işlev bozukluğunu tahmin edebilmesi amacıyla bel çevresi, vücut kitle indeksi, kolesterol değerlerine dayalı visseral adipozite indeksi adında yeni bir ölçek geliştirilmiştir (61).

Geliştirilen yeni ölçeklerden olan TG/HDL, TG/G, visseral adipozite indeksi (VAI), vücut adipozite indeksi (BAI)'nin PKOS için pratikte kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir.

PKOS olan hastaların kilo kaybı önemli faydalar sağlar; insülin rezistansını, serum insülinini, abdominal yağ birikimini ve androjen düzeylerini azaltarak lipid profiline olumlu düzeyde katkıda bulunur. Hastaların uzun dönemde verdikleri kiloları tekrar almalarını önlemek ve diyet düzenlenmesinin yapılması için gerek düzenli takiplerinin yapılarak gerekirse grup terapilerinden de destek alınabilir. Düzenli fiziksel aktivite de kilo kontrolünün sağlanmasında uzun dönemde etkilidir. Hastalar yaşam tarzı değişikliği açısından takip edilmeli ve desteklenmelidir.

2.1.8 Uzun Dönem Riskler ve İlişkili Durumlar

2.1.8.1 Tip 2 Diabetes Mellitus

PKOS'lu kadınlar sıklıkla PKOS'un doğasında olan intrinsik insülin direnci (IR) gösterirler. 2010 yılında, Moran ve arkadaşlarının yaptığı sistematik inceleme ve meta-analizde, PKOS'lu ve PKOS'suz kadınlar arasında tip 2 diyabet prevalansının 4 kat arttığı bildirildi; obezite eşlik ettiğinde bu oran artmaktaydı (62). 2018 yılında aynı ekip tarafından yapılan bir diğer metaanalizde PKOS'lu kadınlarda PKOS'suz kadınlara kıyasla T2DM

prevalansı daha yüksekti (OR 2.87; %95 CI: 1.44-5.72) (63). Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü ve etnisite, PKOS hastalarındaki diyabet risk faktörleri arasında değerlendirilebilir. Bu nedenlerle PKOS bozulmuş glukoz tolerasyonu ve diabetes mellitus açısından risk olarak kabul edilmeli ve taranmalıdır. Tarama için kullanılabilecek en etkin yöntem oral glukoz tolerans testi (OGTT)'dir (64).

2.1.8.2 Dislipidemi

PKOS'tan etkilenen kadınlarda lipit anormallikleri bulunur. İnsülin rezistansı, hiperandrenemi ve eşlik eden obezite de dislipidemiye katkıda bulunabilir. PKOS'ta düşük seviyelerde HDL, yüksek trigliserit, yüksek total kolesterol ve yüksek LDL ve önemli ölçüde daha yüksek lipoprotein konsantrasyonları dahil olmak üzere farklı lipit modelleri mevcuttur.

PKOS'lu kadınlarda sıklıkla yüksek olan bel-kalça oranı, dislipidemiye karşı daha hassastır çünkü merkezi olarak dağılmış yağ dokusu aktif yağ dokusudur. Aktif yağ dokusunun inflamasyonu artırmak için dolaşıma adipokinler salgılayarak kan lipitleri üzerinde zararlı bir etkisi olduğu görülmektedir (65).

Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda apolipoprotein (Apo) AI ve ApoC-I düzeyleri araştırılmış ve kardiyo-protetif etkileri olan ApoA-I düzeyleri PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. ApoC-I'in koroner arter hastalığı olan hastalarda yaygın olan tokluk serum lipid seviyesini arttırdığı bilinmektedir ve bir çalışmada böyle bir artışın PKOS'lu kadınlarda lipit anormalliğinin en erken varyasyonu olabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada en karakteristik lipid değişiminin HDL' de olan düşüş olduğu gösterilmiştir (66).

2.1.8.3 Hipertansiyon

PKOS'lu kadınların dislipidemi, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlarda gözlenen artmış hipertansiyon riski, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili görünmektedir. Her iki durum da vasküler kas duvarı hipertrofisine neden olan endotele bağımlı vazodilatasyon mekanizmalarına müdahale eder

(67). Obezite ve insülin direnci, PKOS'lu kadınlarda kan basıncının değişmesi için anahtar faktörler olarak kabul edilir. PKOS'ta yaşlanma ve hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile daha yüksek kardiyovasküler risk sonucu ile ilişkilendirilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) elemanları, PKOS'lu kadınlarda değiştirilebilen kardiyovasküler hasarın bir belirtici olarak endotel disfonksiyonu üzerinde bir etkiye sahiptir. Androjenler ve RAAS'ın bileşenleri, PKOS'lu kadınlarda aterogenez sürecinde yer alır. Bu nedenle, spironolakton tedavisinin PKOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonunu iyileştirebileceği varsayılmaktadır. Son zamanlarda, anjiyotensin II reseptör antagonisti olan telmisartanın, PPAR gama'yı aktive etmek için insülin duyarlılaştırıcı kapasiteye sahip olduğu ve hipertansif PKOS'lu kadınlarda olumlu metabolik ve üreme etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (68).

2.1.8.4 Kardiyovasküler Hastalıklar

PKOS'lu bir kadın için kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini değerlendirmede çok önemli bir faktör, PKOS'un kendisinin tanımıdır. Klasik PKOS'lu kadınlarda adet düzensizliği, hiperandrojenizm, total ve abdominal obezite ve insülin direnci (IR) daha fazladır ve NIH dışı kriterler kullanılarak tanı konulan PKOS hastalarına göre T2DM ve KVH için daha ciddi risk faktörlerine sahiptir. Ovulatuar PKOS hastalarında daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve abdominal obezite, daha düşük derecelerde hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi, daha düşük metabolik sendrom prevalansı ve daha hafif dislipidemi formları bulunurken, hiperandrojenik olmayan PKOS hastaları metabolik olarak en uygun profile sahiptir. Genellikle normal kadınlardan ayırt edilemezler.

PKOS'lu genç kadınlarda, metabolik sendrom (MBS), tip 2 diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi, abdominal obezite ve hipertansiyon dahil olmak üzere KVH için çoklu risk faktörleri bulunabilir ve gelecekteki kardiyovasküler yan etkilerin önlenmesi gereklidir. Amerikan PKOS'lu kadınların üçte ikisinde artan adipozite ile, obezite ve PKOS'un erken ateroskleroza teşvik etme ve kardiyovasküler mortaliteyi artırma derecesi dünya çapında bir endişe kaynağıdır.

Obezite, ileri yaş, kişisel gestasyonel diyabet öyküsü veya aile öyküsü tip 2 olanlarda oral glukoz tolerans testi olduğu gibi, PKOS'lu tüm kadınlar için vücut kitle indeksi, bel çevresi, serum lipid/glikoz ve kan basıncı belirlemeleri önerilir. Düşük yoğunluklu ve yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein kolesterolü hedefleyerek ve dislipidemi veya diğer risk faktörleri devam ederse insülin duyarlılaştırıcı ve diğer ilaçları ekleyerek birincil KVH önleme için yaşam tarzı yönetimi önerilir (69).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık açısından tarama amacıyla TG/G, TG/HDL oranlarının kullanımının mümkün olabileceğinden bahsedilmektedir.

2.1.8.5 Kanser / Endometrial Karsinoma

Endometrium kanseri kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignitelerden olup dünya çapında kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Östrojenin etkisi endometrium hücrelerinin çoğalmasında önemli bir faktördür. PKOS'lu hastalarda progesteron tarafından karşılanmamış östrojenin etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi; endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıran nedenlerdendir (70). Östrojen miktarındaki artıştan kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi suçlanmaktadır. PKOS'lu kadınlarda endometriyum, progesteronun dengeleyemediği için proliferatif bir durumda kalma eğilimindedir. 2010 yılında Fearnley EJ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların PKOS olmayan kadınlara göre Endometrial karsinom geliştirme riskinin dört kat daha fazla olduğu, hirsutizm ve çok düzensiz adet dönemleri dahil olmak üzere PKOS semptomlarının, endometrial kanser riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (71). Ancak PKOS'lu kadınlarda, sağlıklı kadınlara göre endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (72).

PKOS' un artmış östrojen düzeylerine bağlı olarak meme kanseri insidansını azaltabileceği düşünülse de uzun dönem retrospektif çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış gösterilememiştir (73). Meme kanseri ile PKOS arasındaki ilişkiyi incelemek için 23842 meme kanserli kadın grubu üzerinde yapılan bir çalışma ile 11836 meme kanserli kadından 59 PKOS'lu, 12006 kişilik kontrol

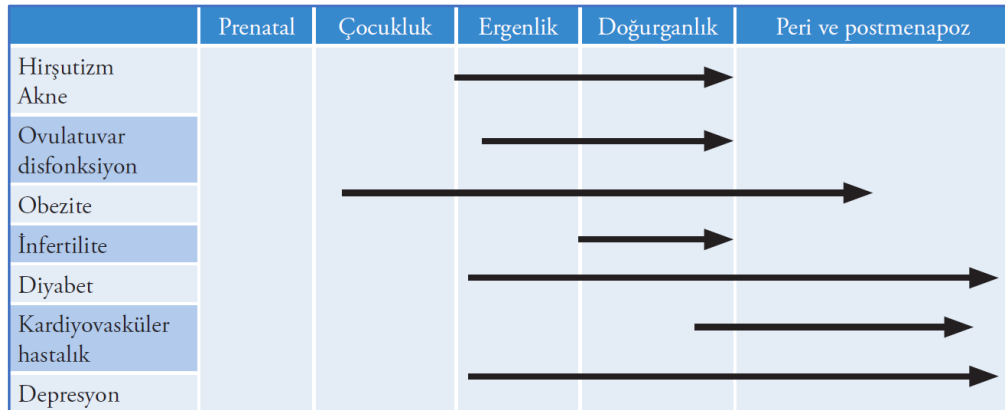
grubunda ise 74 PKOS'lu olduğu görülmüş olup PKOS' un meme kanseri riskinde bir etken olmadığı gösterilmiştir (73).

PKOS ve vulva, vajinal ya da servikal kanserler arasındaki ilişkiyi vulvar intra-epitelyal neoplazi gibi preinvaziv lezyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli çalışma yoktur (73).

2.1.8.6 Depresyon

Yapılan birçok çalışmaya göre PKOS popülasyonunda depresyon insidansı, genel popülasyona kıyasla daha fazladır. PKOS'ta artan depresyon, etkilenen kadınların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır. Ayrıca benlik saygısı hem depresyonda hem de PKOS'ta düşük bulunmuştur. Yine niteliksel çalışmalara bakıldığında PKOS'lu hastaların normal kişilere göre daha fazla cinsel sorunlar yaşadığı, sosyal aktivitelerinin daha az ve romantik ilişkilerde memnuniyetlerinin düşük olduğu görülmektedir (74). PKOS'ta depresyon mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla beraber benlik saygısındaki kayıp, büyük ölçüde obezite, akne, androjenik alopesi ve hirsutizm dahil ilişkili faktörlere bağlanabilir (75).

2010 yılında, Sudhindra Mohan Bhattacharya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu için tüm sosyodemografik özellikler için düzeltme yapıldığında bile PKOS grubunda depresyon açısından risk daha yüksek saptanmıştır (76). PKOS'lu kadınlarda depresyon oranlarının yüksek olduğu ve yaşam kalitesinin tehlikeye düştüğü göz önüne alındığında, depresyon, benlik saygısı ve öz bilinç; ele alınması ve rutin PKOS tedavi planlarına dahil edilmesi gereken kritik alanlardır (77).



Şekil 2.5: Yaşam boyu PKOS klinik seyri (8)

2.1.9 Tedavi

PKOS'un etyopatogenezi net olarak aydınlatılamadığı için günümüzdeki tedavi seçeneklerinin çoğu semptomlara yönelik olup tedavinin amaçları hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması olarak sıralanabilir. İnsülin direncinin PKOS'taki öneminin anlaşılmasıyla beraber insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yer almaya başlamışlardır. PKOS' ta uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır (78).

PKOS tedavisi ilaçla tedavi, cerrahi tedavi ve sağlıklı yaşam biçimi değişikliklerinin kazandırılarak davranış değişikliklerinin oluşturulduğu destekleyici tedaviler olarak üç grupta incelenebilir (79).

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar androjenlerin baskılanması ve hedef organ etkilerinin azaltılması şeklindedir. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğini hastaya anlatılmalıdır. Ayrıca başarılı tedavi için farmakolojik ajanlar, mekanik/kozmetik yöntemler ile birlikte kullanılması önerilir (55).

Hirsutizmin medikal tedavisinde oral kontraseptifler, antiandrojenler (siproteron asetat, spironolakton, flutamide), finasterid, gonodotropin salgılatıcı hormon analogları başta olmak üzere birçok ilaç kullanılmakta olup bu hastalara ek olarak kozmetik yöntemler de önerilebilir. Bu kozmetik yöntemler arasında ağartma, tıraş, ağda, kimyasal tedavi, fotoepilasyon ve elektroliz yer alır. Akne tedavisinde dermokozmetikler, dermabrazyon, lazer veya ışık tedavisi veya ciddi yara izleri için kozmetik cerrahi ile tedavi edilebilir ve alopesi tedavisinde saç şekillendirme, saç değiştirme ve eklemeler, saç ekimi veya kök hücre bazlı tedaviler gibi yeni teknikler kullanılabilir. Bununla birlikte, akne ve alopesi için bu yaklaşımların çoğunun etkinliği açısından çalışmalar devam etmektedir (55).

Menstrüel düzensizlikler ve akne problemleri için kombine oral kontraseptifler (OKS), uzun etkili GnRH analogları yer almakta olup tedavide birinci seçenek OKS'lerdir. Tedavide herhangi bir OKS ajanının diğerlerine üstünlüğü gösterilmemiştir. OKS kullanırken kontrendikasyonlara ve olası risklere dikkat edilmelidir(8).

Gebelik isteği olan infertil hastalarda tedavi şemasında düşük maliyetli invazif olmayan tedavi seşenekleri ile başlanır ve cevap alınamazsa invazif tıbbi ve cerrahi seşenekleri kullanılır. Ovulasyon indüksiyonunda klomifen ilk sečenektir. Bu ajanla hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Tedaviye yanıtısz hastalarda ikinci basamak ekzojen gonadotropinlerdir (hMG, uFSH, recFSH). Üçüncü basamakta in vitro fertilizasyon önerilir. Bu aşamada over hiperstimulasyon sendromunun (OHSS) gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye adjuvan olarak metformin eklenebilir (80).

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülinemisinin hiperandrojenizm ile bozulmuş folikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılmasının nedenidir. Literatürde PKOS'ta en fazla verisi olan ajan metformindir. Metformin biguanid sınıfına dahil insülin hassasiyetini arttırmada rol oynayan antidiyabetik bir ilaçtır. Etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca kas ve yağ dokusunda insülin-aracılı glukoz alımını artırır (81). PKOS tedavisinde metformin kullanımı ile androjen düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon hızında artma ve klomifene artmış yanıt klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak güncel tedavi kılavuzlarında PKOS'ta klinik hiperandrojenizm tedavisinde, gebeliğe bağlı komplikasyonlar ya da obezite tedavisi için metformin kullanılması önerilmez.

PKOS'ta normal glukoz toleransı durumundan bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabete ilerleme hızı da artmış olduğundan normal glukoz toleransı bulunan hastalarda bile daha dikkatli olunmalıdır. Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi sečenekleri ile tip 2 diyabete progresyon geciktirilebilir ya da önlenabilir (63).

Obezite tek başına PKOS' un bir nedeni olmasa da kısır döngüye katkıda bulunduğu açıktır. Vücut ağırlığının %5' inden fazlasının kaybının androjen seviyelerini düşürdüğu ve bazı olgularda ovulasyonda spontan geri dönüş sağladığı bildirilmektedir. Ağırlık kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin direnci azalır. Ayrıca ağırlık kaybına ek olarak düzenli egzersizin insülin

direnci olan PKOS'lu olgularda insülin direncinin gerilemesine katkısı olmaktadır.

Gerek tip 2 diyabet gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır. Ayrıca düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir (82).

Tablo 2.5: Kombine oral kontraseptif kullanımı kontraendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar (kabul edilemez sağlık riski)
• Emzirme döneminde postpartum 6. hafta öncesi • 35 yaş üzeri sigara içicisi (≥ 15 adet/gün) • hipertansiyon (sistolik ≥ 160 mmHg ya da diastolik ≥ 100 mmHg) • Derin ven trombozu/pulmoner emboli geçirmiş ya da geçirmekte olmak • Uzun süreli immobilizasyon beraberinde major cerrahi • Bilinen trombojenik mutasyonlar (Faktör V Leiden, prothrombin mutasyonu, protğein C, protein S ve antitrombin eksiklikleri)* • İskemik kalp hastalığı öyküsü • İnme öyküsü • Komplike kalp kapak hastalığı • Fokal nörolojik semptomlar eşliğinde migren • Meme kanseri • Nefropati/retinopati/nöropati gelişmiş diyabet • Diğer vasküler hastalıklar • Aktif viral hepatit • Siroz veya karaciğer tümörleri
Seçilmiş görece kontrendikasyonlar (risk genellikle yarardan fazla)
• 35 yaş üzeri sigara içicisi (<15 adet/gün) • Hipertansiyon (sistolik 140-159 mmHg, diastolik 90-99 mmHg) • 35 yaş üzerinde migren • Safra kesesi hastalıkları • Geçmişte oral kontraseptif kullanımı ilişkili kolestaz öyküsü • Karaciğer enzimlerini etkileyen ilaç kullanımı

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma Mart 2022- Ekim 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Son 1 yıl içerisinde İstanbul Üniversitesi Göztepe Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran PKOS tanısı olan fazla kilolu veya obez hastalar olgu grubu olarak, PKOS tanısı olmayan fazla kilolu ve obez hastalar kontrol grubu olarak alındı. Çalışma verilerine Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde kayıtlı tutulan hasta dosyalarından retrospektif olarak ulaşılmıştır. Hastaların kişisel bilgileri saklı tutulmuştur.

3.2 ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 30.03.2022 tarihinde 2022/0168 Karar No ile izin alındı. Çalışmamıza olgu grubu olarak Polikistik Over Sendromu tanısı olan 122 birey, kontrol grubu olarak fazla kilolu veya obez olan 114 birey dahil edilmiştir. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Son 3 yıl içinde İMÜ Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye obezite ve endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniğinde takip edilmekte olmak
- 2) 18-55 yaş arası olmak
- 3) Fazla kilolu veya obez olmak

- 4) Polikistik over sendromlu tanılı olmak

3.2.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) 18 yaşından küçük, 55 yaşından büyük olmak
- 2) VKİ'ne göre normal kiloda ya da zayıf olmak ($VKI < 25$)
- 3) Menapozda olmak
- 4) PKOS dışında ek hastalık sahibi olmak (hipotiroidi/ hipertiroidi, diabetes mellitus...)

3.3 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Çalışmaya dahil olan hastaların boy ve kilo ölçümleri İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde bulunan TANİTA® cihazı ile yapılmıştır. Hasta dosyalarında bulunan bu cihazın yazılı çıktısından hasta boy, kilo, VKİ, vücut yağ oranı, gövde yağ oranı bilgilerine ulaşılmıştır. TANİTA® cihazı biyoelektrik impedans yöntemi ile çalışmaktadır. Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalar için hastanemiz elektronik sisteminden hastaların glukoz, insülin, c peptid, HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri, ayrıca PKOS tanısı olan hastaların sistemde mevcut olan hormon profilleri kaydedilmiştir. Alınan değerler ile matematiksel formülleri kullanılarak HOMA-IR, visseral adipozite indeksi, vücut adipozite indeksi, TG/G, TG/HDL, bel çevresi/ kalça çevresi hesaplanmıştır.

3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZLER/LABORATUVAR SONUÇLARI

Çalışmaya dahil olan olgu ve kontrol grubundaki tüm hastalar için hastanemiz elektronik sisteminden hastaların glukoz, insülin, c peptid, HbA1c, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri, ayrıca PKOS tanısı olan hastaların sistemde mevcut olan hormon profilleri kaydedilmiştir. Sonuçlara hasta dosyalarından ve hastane merkezi bilgi işlem sisteminden ulaşılmıştır. Bireyler arasında laboratuvar sonuçlarında birim farklılığı gözlenmemektedir. Kaydedilen değerler ile matematiksel formülleri kullanılarak HOMA-IR, visseral adipozite indeksi, vücut adipozite indeksi, TG/G, TG/HDL, bel çevresi/ kalça çevresi (WHR) hesaplanmıştır.

3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 25 programı ile yapılmıştır. Öncelikle verilerin deskriptif analizi yapıp minimum, maksimum, ortalama, median, standart sapma değerlerine ulaşılmıştır. Veriler SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı veriler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak gösterilmiştir. Tüm analizler için $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını saptamak için ki kare analizi, parametrik ve non parametrik testler kullanılmıştır.

BULGULAR

Olgu grubunun yaş ortalaması $26,50 \pm 6,00$ (min. 18-max. 42), kontrol grubunun yaş ortalaması ise $27,77 \pm 6,03$ (min. 19- max. 45) dir. Katılımcıların boy, kilo ve BMI ortalamaları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre yaş, boy, kilo ve BMI ortalamaları

	Olgu		Kontrol	
	Min.-Max.	Ort $\pm$ SS	Min.-Max.	Ort $\pm$ SS
Yaş	18-42	$26,50 \pm 6,00$	19-45	$27,77 \pm 6,03$
Boy	150-179	$163,07 \pm 6,32$	142-180	$163,47 \pm 6,10$
Kilo	54,50-134,10	$83,71 \pm 16,11$	31,70-119,60	$88,30 \pm 14,97$
BMI	20,51-52,48	$31,54 \pm 5,77$	25,03-44,22	$33,14 \pm 5,45$

Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre vücut yağ ölçülerinin ortalamaları Tablo 4.2’deki gibidir. PCOS hastalarında yağ yüzdesi ortalaması $34,99 \pm 9,43$, kontrol grubunda ise $37,63 \pm 8,07$ dir. Gövde yağ yüzdesi ortalaması ise olgu ve kontrol gruplarında sırasıyla $15,58 \pm 4,87$ ve $16,87 \pm 4,30$ dur.

Tablo 4.2: Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre vücut yağ ölçülerinin ortalamaları

	Olgu		Kontrol	
	Min.-Max.	Ort $\pm$ SS	Min.-Max.	Ort $\pm$ SS
Yağ	8,5-66,5	$31,00 \pm 11,64$	15,0-72,6	$34,52 \pm 10,38$
Yağ %	0,00-72,47	$34,99 \pm 9,43$	21,88-99,68	$37,63 \pm 8,07$
Gövde yağ	1,00-32,70	$13,85 \pm 5,73$	5,90-161,00	$16,69 \pm 14,92$
Gövde yağ %	0,00-31,82	$15,58 \pm 4,87$	8,55-46,37	$16,87 \pm 4,30$
Bel çevresi	68,00-135,00	$93,28 \pm 13,10$	77,00-132,00	$103,59 \pm 13,43$
Kalça	83,00-153,00	$113,97 \pm 12,63$	93,00-155,00	$117,33 \pm 12,40$
WHR	0,69-1,03	$0,81 \pm 0,07$	0,73-1,18	$0,88 \pm 0,08$

Tablo 4.3'te katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre laboratuvar bulgularının ortalamaları sunulmuştur.

Tablo 4.3: Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre laboratuvar bulgularının ortalamaları

	Olgu		Kontrol	
	Min.-Max.	Ort±SS	Min.-Max.	Ort±SS
Glukoz	69,00-148,00	90,00±11,70	72,00-129,00	90,68±9,74
İnsülin	3,60-64,00	16,08±8,99	3,90-48,70	17,75±9,76
C peptit	1,21-5,90	2,94±0,95	1,11-4,93	2,84±0,87
Homa IR	0,77-15,64	3,65±2,19	0,85-11,18	4,01±2,32
HbA1c	4,70-6,80	5,49±0,38	4,50-59,00	7,33±9,33
LDL	52,00-357,00	105,15±38,30	20,00-225,00	100,27±27,64
HDL	32,00-108,00	55,66±14,59	30,00-106,00	52,96±14,67
Trigliserid	34,00-647,00	136,20±99,30	36,00-289,00	110,33±58,72
Total kolesterol	79,00-290,00	183,28±42,09	114,00-277,00	174,86±32,14
TG/G	0,35-4,88	1,49±0,89	0,38-3,53	1,22±0,66
TG/HDL	0,35-18,49	2,80±2,84	0,39-9,63	2,29±1,50
VAI	0,89-34,91	5,47±5,70	0,71-31,60	5,13±4,87
BAI	22,41-54,51	37,04±6,42	27,14-70,65	38,32±7,23

Tablo 4.3'e benzer şekilde laboratuvar bulgularının olgu ve kontrol gruplarındaki sınıflaması Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Katılımcıların olgu ve kontrol gruplarına göre laboratuvar bulgularının sınıflaması

		Olgu	Kontrol
		N (%)	N (%)
Glukoz	Düşük	1 (0,8)	5 (4,7)
	Normal	110 (92,4)	91 (85,0)
	Yüksek	5 (4,2)	5 (4,7)
İnsülin	Normal	100 (84,0)	72 (67,3)
	Yüksek	17 (14,3)	20 (18,7)
C peptit	Normal	78 (65,5)	77 (72,0)
	Yüksek	7 (5,9)	4 (3,7)
Homa IR	Normal	38 (31,9)	28 (26,2)
	Yüksek	78 (65,5)	64 (59,8)
HbA1c	Normal	73 (61,3)	70 (65,4)
	Prediabetes	35 (29,4)	30 (28,0)
	Diabetes	3 (2,5)	0 (0,0)
LDL	Normal	84 (70,6)	88 (82,2)
	Yüksek	20 (16,8)	12 (11,2)
HDL	Düşük	3 (2,5)	5 (4,7)
	Normal	55 (46,2)	59 (55,1)
	Yüksek	46 (38,7)	37 (34,6)
Trigliserid	Normal	73 (61,3)	81 (75,7)
	Yüksek	31 (26,1)	19 (17,8)
Total kolesterol	Normal	66 (55,5)	79 (73,8)
	Yüksek	35 (29,4)	22 (20,6)

PKOS'lu hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Glukoz, insülin, c peptid, HOMA-IR, HbA1c, LDL, HDL normallikleri ve yükseklikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Trigliserid yüksekliği PKOS grubunda %26, kontrol grubunda %17,2 saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır (p: 0,073). Total kolesterol yüksekliği PKOS grubunda %29,4, kontrol grubunda %20,6 saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlıdır (p:0,042).

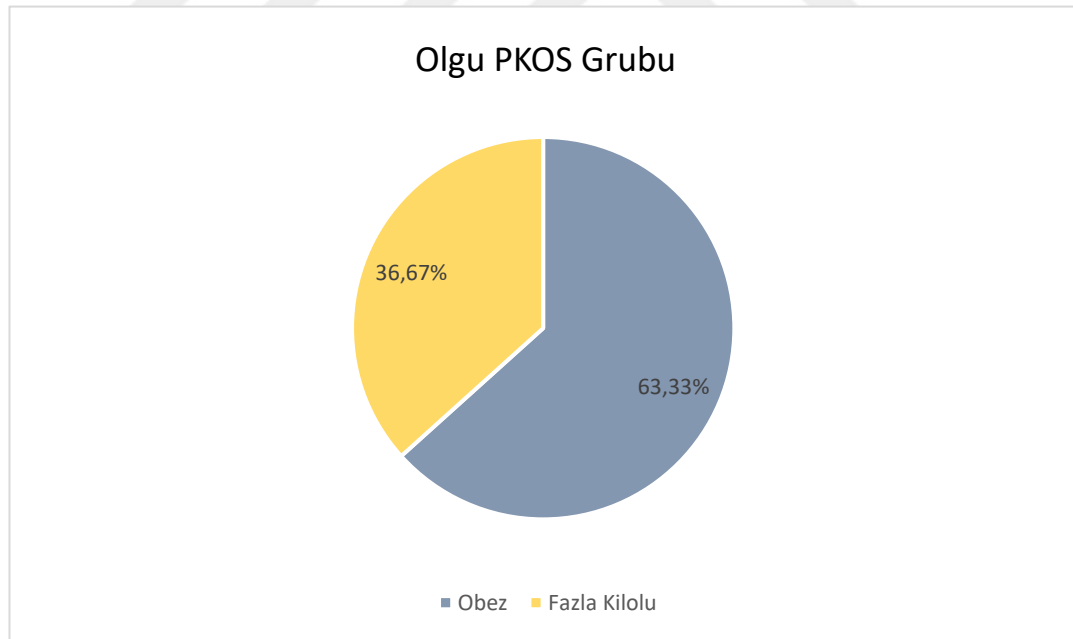
Tablo 4.5: PKOS ve kontrol grubu hastaların laboratuvar değerlerinde arasındaki farklılıklar

		Olgu N (%)	Kontrol N (%)	p
Glukoz	Düşük/Normal	111 (93,2)	96 (89,7)	0,822
	Yüksek	5 (4,2)	5 (4,7)	
İnsülin	Normal	100 (84,0)	72 (67,3)	0,175
	Yüksek	17 (14,3)	20 (18,7)	
C peptit	Normal	78 (65,5)	77 (72,0)	0,393
	Yüksek	7 (5,9)	4 (3,7)	
Homa IR	Normal	38 (31,9)	28 (26,2)	0,721
	Yüksek	78 (65,5)	64 (59,8)	
Hba1c	Normal	73 (61,3)	70 (65,4)	0,511
	Prediabet/ Diyabet	38 (31,9)	30 (28,0)	
LDL	Normal	84 (70,6)	88 (82,2)	0,156
	Yüksek	20 (16,8)	12 (11,2)	
HDL	Düşük/Normal	58 (48,7)	64 (59,8)	0,268
	Yüksek	46 (38,7)	37 (34,6)	
Trigliserid	Normal	73 (61,3)	81 (75,7)	0,073
	Yüksek	31 (26,1)	19 (17,8)	
Total kolesterol	Normal	66 (55,5)	79 (73,8)	0,042
	Yüksek	35 (29,4)	22 (20,6)	

PKOS tanılı hastalarının hormon değerlerinin ortalamaları Tablo 4.6'daki gibidir. Kontrol grubunun hormon değerleri araştırma kapsamına alınmamıştır. Olgu grubunda total testesteron $39,56 \pm 16,82$, serbest testesteron $2,88 \pm 1,94$, DHEAS04 ise $321,42 \pm 129,21$ olarak hesaplanmıştır. Prolaktin ortalaması $19,49 \pm 12,80$, FSH ortalaması $5,51 \pm 1,55$, LH ortalaması ise $9,61 \pm 13,52$ dir.

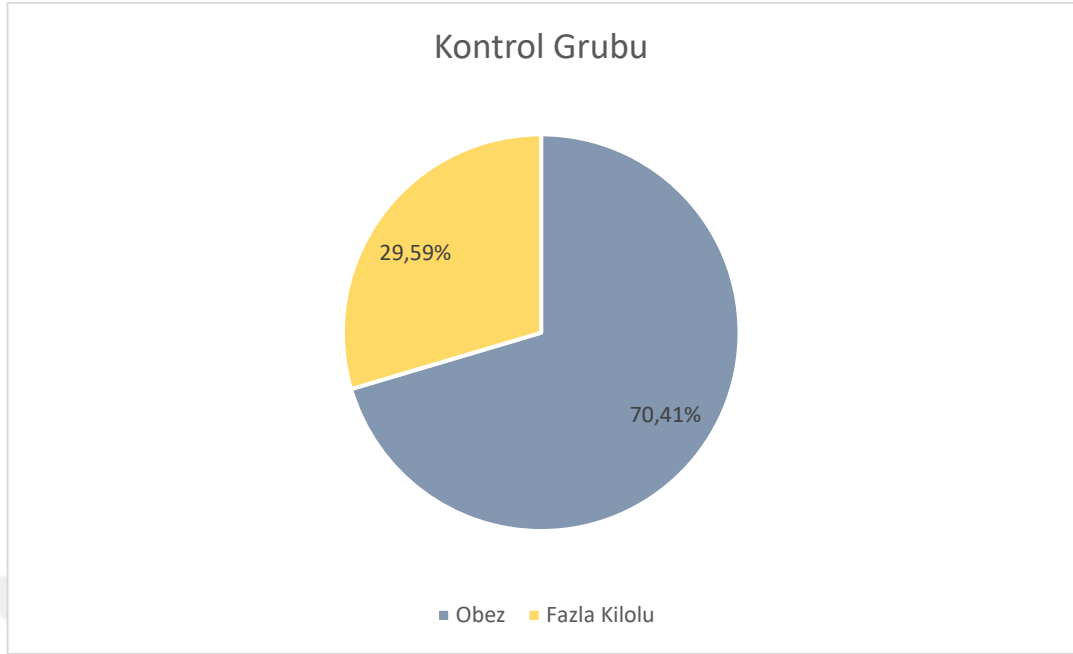
Tablo 4.6: PKOS tanılı hastalarının hormon değerlerinin ortalamaları

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	St.sapma
Total testesteron	92	0,37	89,50	39,56	16,82
Serbest testesteron	96	0,91	12,69	2,88	1,94
DHEAS04	99	43,00	668,00	321,42	129,21
17-OH progesteron	91	0,33	6,70	1,22	0,89
Prolaktin	94	1,70	78,00	19,49	12,80
FSH	97	1,10	8,60	5,51	1,55
LH	98	0,30	119,00	9,61	13,52
Östrodiol	91	4,90	238,00	45,95	33,57
AMH	76	0,56	29,10	5,08	4,36



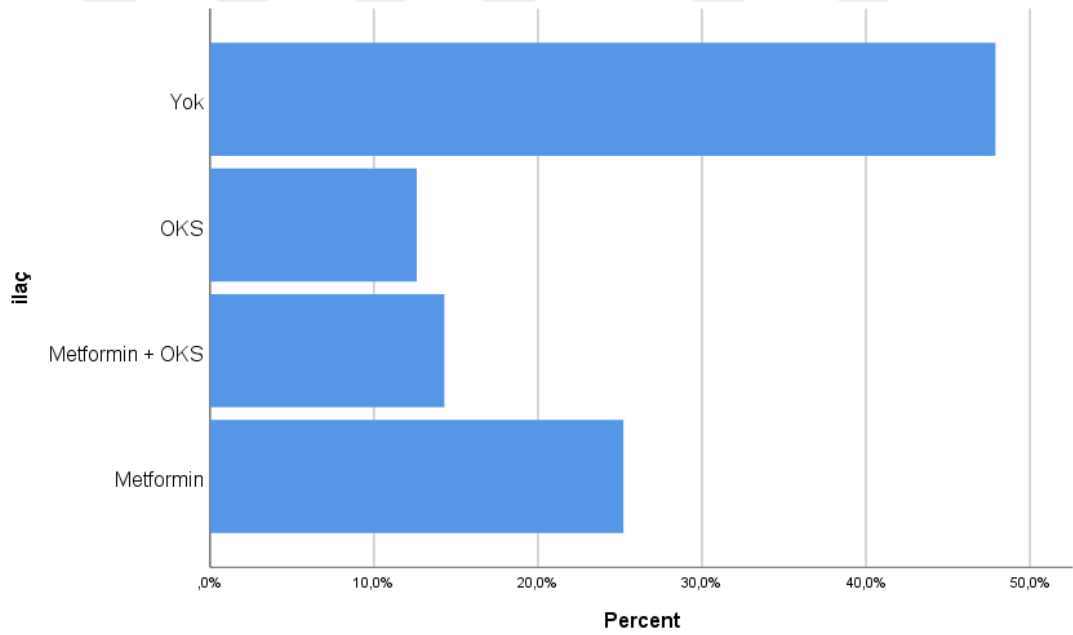
Şekil 4.1: Olgu grubundaki katılımcıların BMI indeksine göre sınıflamaları

Katılımcıların yaklaşık %63,33'ü obezdir, üçte birinden fazlası kiloludur.



Şekil 4.2: Kontrol grubundaki katılımcıların BMI indeksine göre sınıflamaları

Kontrol grubundaki katılımcıların %70,4'ü obez, yaklaşık dörtte birinden fazlası fazla kilolu olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.3: Olgu grubundaki katılımcıların ilaç kullanımına göre dağılımları

Tek başına metformin %25,5 oranında, OKS ile birlikte kullanımı ise %14,3 oranındadır. Tek başına OKS kullanımı ise %12,6 dır (şekil 3). Kontrol grubundaki 114 kişiden 89'u (%78) metformin kullanmaktadır.

Olgu ve kontrol grupları ile yaş, boy, kilo ve BMI ortalamaları arasındaki farklar tablo 6'da gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grupları arasında yaş ve boy ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmazken kilo ve BMI ile anlamlı bir fark saptanmıştır. Buna göre kontrol grubunda kilo (p: 0,028) ve BMI (p: 0,034) daha yüksek saptanmıştır

Tablo 4.7: Olgu ve kontrol grupları ile yaş, boy, kilo ve BMI ortalamaları arasındaki farklılıklar

		N	Ortalama	St. Sapma	P
Yaş	Olgu	122	26,54	6,01	0,127
	Kontrol	114	27,77	6,03	
Boy	Olgu	122	163,08	6,34	0,643
	Kontrol	114	163,47	6,10	
Kilo	Olgu	122	83,62	16,15	0,028
	Kontrol	114	88,30	14,97	
BMI	Olgu	122	31,50	5,77	0,034
	Kontrol	114	33,14	5,45	

Tablo 4.8’de olgu ve kontrol grupları ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki sunulmuştur. Katılımcıların yağ kütlesi, bel çevresi, WHR ortalamaları ile olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre yağ kütlesi ($p:0,018$), bel çevresi ($p:<0,001$) ve WHR ($p: <0,001$) ortalamaları PKOS olmayanlarda PKOS olanlara göre daha yüksektir.

Katılımcılar arasında yağ yüzdesi, gövde yağ, gövdenin yağ yüzdesi, kalça çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4.8: Olgu ve kontrol grupları ile vücut yağ ölçüleri arasındaki farklılıklar

		N	Ortalama	St. Sapma	P
Yağ	Olgu	116	30,97	11,69	0,018
	Kontrol	110	34,52	10,38	
Yağ %	Olgu	116	35,88	7,70	0,104
	Kontrol	110	37,63	8,07	
Gövde yağ	Olgu	116	13,85	5,76	0,058
	Kontrol	110	16,69	14,92	
Gövde yağ %	Olgu	116	15,98	4,25	0,127
	Kontrol	110	16,87	4,30	
Bel çevresi	Olgu	103	93,20	13,14	<0,001
	Kontrol	99	103,59	13,43	
Kalça	Olgu	103	113,90	12,67	0,055
	Kontrol	99	117,33	12,40	
WHR	Olgu	101	0,81	0,07	<0,001
	Kontrol	99	0,88	0,08	

Olgu ve kontrol grupları ile laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar tablo 7’de gösterilmiştir. Glukoz, insülin, C peptid, HOMA- IR, LDL, HDL, total kolesterol, TG HDL, VAI, BAI ile olgu kontrol gruplarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

PKOS hastaları ile kontrol hastaları arasında HbA1c, trigliserid, TG/G ortalamaları arasında ise anlamlı bir fark vardır. Buna göre HbA1c (p:0,040) kontrol grubunda daha yüksekken, trigliserid (p:0,022) ve TG/G (0,013) ise olgu grubunda kontrol grubundan daha yüksektir.

Tablo 4.9: Olgu ve kontrol grupları ile laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar

		N	Ortalama	St. Sapma	P
Glukoz	Olgu	116	89,95	11,74	0,624
	Kontrol	101	90,68	9,74	
İnsülin	Olgu	117	16,07	9,03	0,198
	Kontrol	99	17,75	9,76	
C peptid	Olgu	85	2,95	0,95	0,427
	Kontrol	81	2,84	0,87	
HOMA-IR	Olgu	116	3,65	2,20	0,249
	Kontrol	107	4,01	2,32	
HbA1c	Olgu	111	5,49	0,38	0,040
	Kontrol	100	7,33	9,33	
LDL	Olgu	104	105,57	38,24	0,259
	Kontrol	100	100,27	27,64	
HDL	Olgu	104	55,70	14,65	0,182
	Kontrol	101	52,96	14,67	
Trigliserid	Olgu	104	136,94	99,49	0,022
	Kontrol	100	110,33	58,72	
Total kolesterol	Olgu	101	184,11	41,80	0,104
	Kontrol	101	174,86	32,14	
TG/G	Olgu	103	1,50	0,89	0,013
	Kontrol	100	1,22	0,66	
TG/HDL	Olgu	104	2,82	2,85	0,102
	Kontrol	100	2,29	1,50	
VAI	Olgu	99	5,51	5,72	0,629
	Kontrol	99	5,13	4,87	
BAI	Olgu	101	36,99	6,43	0,174
	Kontrol	99	38,32	7,23	

Olgu grubunda BAI, bel çevresi, kalça çevresi, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdesi ile fazla kilolu ve obezler arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Obez grupta tüm bu parametreler fazla kilolulara oranla daha yüksektir.

Olgu grubunda fazla kilolu ve obez olmak arasında TG/G, TG/HDL, VAI, WHR ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 4.10: Olgu grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar

		N	Ortalama	St. Sapma	P
TG/G	Fazla kilolu	28	1,44	1,04	0,697
	Obez	42	1,53	0,89	
TG/HDL	Fazla kilolu	28	2,42	2,40	0,324
	Obez	42	3,20	3,64	
VAI	Fazla kilolu	27	4,66	5,06	0,323
	Obez	37	6,28	7,26	
BAI	Fazla kilolu	31	31,75	4,57	<0,001
	Obez	40	41,24	4,49	
Bel çevresi	Fazla kilolu	31	85,64	10,15	<0,001
	Obez	41	101,48	12,15	
Kalça	Fazla kilolu	31	104,48	7,65	<0,001
	Obez	41	121,80	11,59	
WHR	Fazla kilolu	31	0,82	0,08	0,499
	Obez	40	0,83	0,06	
Yağ	Fazla kilolu	33	23,60	4,73	<0,001
	Obez	47	37,79	10,36	
Yağ %	Fazla kilolu	33	32,08	4,63	<0,001
	Obez	47	39,72	6,95	
Gövde yağ	Fazla kilolu	33	10,95	3,93	<0,001
	Obez	47	16,49	5,24	
Gövde yağ %	Fazla kilolu	33	14,73	3,75	0,004
	Obez	47	17,27	3,80	

Olgu grubundaki katılımcıların yağ kütleleri ve yüzdeleri ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki tablo 11’de sunulmuştur. Yağ kütlesi, yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdesi ile TG/HDL, VAI arasında pozitif yönde düşük düzeyde, BAI ile pozitif yönde orta derecede bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 4.11: Olgu grubundaki katılımcıların yağ kütleleri ve yüzdeleri ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki

		TGG	TGHDL	VAI	BAI
Yağ	Correlation Coefficient	0,175	0,294	0,286	0,658
	Sig. (2-tailed)	0,082	0,003	0,007	<0,001
	N	100	101	88	99
Yağ %	Correlation Coefficient	0,190	0,297	0,300	0,628
	Sig. (2-tailed)	0,058	0,003	0,004	<0,001
	N	100	101	88	99
Gövde yağ	Correlation Coefficient	0,195	0,296	0,307	0,537
	Sig. (2-tailed)	0,052	0,003	0,004	<0,001
	N	100	101	88	99
Gövde yağ %	Correlation Coefficient	0,190	0,265	0,290	0,422
	Sig. (2-tailed)	0,058	0,007	0,006	<0,001
	N	100	101	88	99

PKOS grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastalarının hormon değerleri arasında Tablo 4.12’de de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.12: PKOS grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile hormon değerleri arasındaki farklar

		N	Ortalama	St.sapma	P
Total testesteron	Fazla kilolu	28	39,36	14,63	0,439
	Obezite	34	42,74	18,74	
Serbest testesteron	Fazla kilolu	29	2,64	1,34	0,173
	Obezite	36	3,36	2,54	
DHEAS04	Fazla kilolu	30	332,56	107,59	0,550
	Obezite	38	314,05	138,77	
17-OH progesteron	Fazla kilolu	29	1,20	0,50	0,650
	Obezite	33	1,29	0,92	
Prolaktin	Fazla kilolu	30	21,23	13,94	0,200
	Obezite	36	17,49	9,42	
FSH	Fazla kilolu	31	5,45	1,58	0,830
	Obezite	36	5,36	1,681	
LH	Fazla kilolu	31	10,29	10,89	0,931
	Obezite	37	10,62	19,35	
Östrodiol	Fazla kilolu	30	45,46	17,05	0,832
	Obezite	36	47,05	37,87	
AMH	Fazla kilolu	24	5,59	4,15	0,934
	Obezite	30	5,48	5,43	

Kontrol grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile yağ kütleleri ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki tablo 12’de gösterilmiştir. Kontrol grubunda fazla kilolu ve obez olmak arasında TG/G, TG/HDL, VAI, BAI, bel çevresi, kalça çevresi, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdesi ile fazla kilolu ve obezler arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Obez grupta tüm bu parametreler fazla kilolulara oranla daha yüksektir. WHR ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,015).

Tablo 4.13: Kontrol grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile yağ kütleleri ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki

		N	Ortalama	St. Sapma	P
TG/G	Fazla kilolu	20	0,86	0,36	0,008
	Obez	65	1,25	0,61	
TG/HDL	Fazla kilolu	20	1,39	0,80	0,005
	Obez	65	2,44	1,54	
VAI	Fazla kilolu	19	2,66	1,64	0,012
	Obez	58	4,76	3,40	
BAI	Fazla kilolu	22	33,81	3,84	<0,001
	Obez	60	39,76	6,45	
Bel çevresi	Fazla kilolu	22	91,22	7,50	<0,001
	Obez	60	107,40	12,02	
Kalça	Fazla kilolu	22	108,00	8,21	<0,001
	Obez	60	120,16	10,20	
WHR	Fazla kilolu	22	0,84	0,06	0,015
	Obez	60	0,89	0,08	
Yağ	Fazla kilolu	23	23,94	3,99	<0,001
	Obez	69	37,63	7,04	
Yağ %	Fazla kilolu	23	32,18	3,92	<0,001
	Obez	68	39,09	3,72	
Gövde yağ	Fazla kilolu	23	11,20	2,53	<0,001
	Obez	69	16,63	3,88	
Gövde yağ %	Fazla kilolu	23	15,03	2,81	0,001
	Obez	69	17,31	2,90	

Kontrol grubundaki katılımcıların yağ kütleleri ve yüzdeleri ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki tablo 4.14'te sunulmuştur. Yağ kütlesi ile TG/G arasında düşük düzeyde, TG/HDL, VAI ve BAI ile orta düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır. Yağ yüzdesi ile TG/HDL, VAI arasında düşük düzeyde, BAI ile orta düzeyde pozitif bir ilişki bulunmuştur. Gövde yağ kütlesi ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasında anlamlı bir ilişki vardır. Gövde yağ yüzdesi ile ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo 4.14: Kontrol grubundaki katılımcıların yağ kütlesi ve yüzdeleri ile TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki ilişki

		TGG	TGHDL	VAI	BAI
Yağ	Correlation Coefficient	0,288	0,330	0,362	0,419
	Sig. (2-tailed)	0,004	0,001	<0,001	<0,001
	N	99	99	91	96
Yağ %	Correlation Coefficient	0,188	0,241	0,237	0,430
	Sig. (2-tailed)	0,069	0,019	0,027	<0,001
	N	94	94	87	92
Gövde yağ	Correlation Coefficient	0,250	0,277	0,309	0,272
	Sig. (2-tailed)	0,013	0,005	0,003	0,007
	N	99	99	91	96
Gövde yağ %	Correlation Coefficient	0,097	0,113	0,101	0,112
	Sig. (2-tailed)	0,350	0,277	0,354	0,286
	N	102	101	102	102

Olgu grubundaki fazla kilolu ve obez grupları arasında insülin, C peptid, Homa IR ortalamaları anlamlı olarak değişkenlik göstermektedir. Buna göre obezlerde insülin, C peptid, HOMA-IR değerleri daha yüksektir.

Kontrol grubunda ise fazla kilolu ve obez hastalar ile insülin, C peptid, HOMA-IR, HbA1c, LDL, HDL, Triglisericid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Obez grupta insülin, C peptid, HOMA-IR HbA1c, LDL, Triglisericid daha yüksekken, HDL daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.15: Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların fazla kilolu ve obez hastaları ile laboratuvar değerleri arasındaki farklılıklar

		Olgu		Kontrol	
		Ort±SS	p	Ort SS	P
Glukoz	Fazla kilolu	89,81±8,48	0,332	89,40±7,69	0,326
	Obezite	92,58±14,60		91,87±10,36	
İnsülin	Fazla kilolu	13,36±6,65	0,010	12,40±7,69	0,011
	Obezite	18,03±8,44		19,21±10,21	
C peptid	Fazla kilolu	2,68±0,88	0,048	2,28±0,66	0,006
	Obezite	3,16±0,88		2,95±0,85	
Homa IR	Fazla kilolu	2,97±1,50	0,007	2,72±1,71	0,008
	Obezite	4,18±2,14		4,41±2,46	
HbA1c	Fazla kilolu	5,41±0,29	0,072	5,19±0,40	<0,001
	Obezite	5,58±0,47		5,52±0,31	
LDL	Fazla kilolu	96,39±29,06	0,244	88,35±27,84	0,026
	Obezite	104,52±27,90		102,78±24,01	
HDL	Fazla kilolu	58,67±12,86	0,066	62,95±21,01	0,002
	Obezite	52,95±12,33		50,84±12,26	
Triglisericid	Fazla kilolu	127,75±89,39	0,426	76,95±33,42	0,006
	Obezite	149,61±124,70		114,67±56,30	
Total kolesterol	Fazla kilolu	180,61±38,50	0,424	166,05±31,86	0,217
	Obezite	187,88±34,71		175,96±31,09	

Obez hastalarında PKOS grubunda WHR (p: **<0,001**) ve bel çevresi (p: **0,018**) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Buna göre kontrol grubunda bel çevresi ve WHR, PKOS hastalarına göre daha düşüktür. PKOS olma ile TG/G, TG/HDL, VAI, BAI, kalça çevresi, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdesi arasında ise bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.16: Obez hastaların PKOS hastası olup olmamaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar

		N	Ortalama	St. Sapma	p
TG/G	Olgu	42	1,53	0,89	0,060
	Kontrol	65	1,25	0,61	
TG/HDL	Olgu	42	3,20	3,64	0,137
	Kontrol	65	2,44	1,54	
VAI	Olgu	37	6,28	7,26	0,172
	Kontrol	58	4,76	3,40	
BAI	Olgu	40	41,24	4,49	0,210
	Kontrol	60	39,76	6,45	
Bel çevresi	Olgu	41	101,48	12,15	0,018
	Kontrol	60	107,40	12,02	
Kalça	Olgu	41	121,80	11,59	0,455
	Kontrol	60	120,16	10,20	
WHR	Olgu	40	0,83	0,06	<0,001
	Kontrol	60	0,89	0,08	
Yağ	Olgu	47	37,79	10,36	0,921
	Kontrol	69	37,63	7,04	
Yağ %	Olgu	47	39,72	6,95	0,532
	Kontrol	68	39,09	3,72	
Gövde yağ	Olgu	47	16,49	5,24	0,865
	Kontrol	69	16,63	3,88	
Gövde yağ %	Olgu	47	17,27	3,80	0,949
	Kontrol	69	17,31	2,90	

Fazla kilolu hastaların PKOS hastası olup olmamaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar tablo 16’da gösterilmiştir. TG/G ve Bel çevresi ile PKOS hastası olup olmama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Buna göre PKOS hastalarında TG/G daha yüksekken (p:0,022), bel çevresi kontrol grubuna göre daha düşüktür (p:0,033). PKOS olma ile TG/HDL, VAI, BAI, kalça çevresi, WHR, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi, gövde yağ yüzdesi arasında ise bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.17: Fazla kilolu hastaların PCOS hastası olup olmamaları ile yağ kütlesi ve yüzdeleri, TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki farklılıklar

		N	Ortalama	St. Sapma	P
TG/G	Olgu	28	1,44	1,04	0,022
	Kontrol	20	0,86	0,36	
TG/HDL	Olgu	28	2,42	2,40	0,070
	Kontrol	20	1,39	,80	
VAI	Olgu	27	4,66	5,06	0,105
	Kontrol	19	2,66	1,64	
BAI	Olgu	31	31,75	4,57	0,091
	Kontrol	22	33,81	3,84	
Bel çevresi	Olgu	31	85,64	10,15	0,033
	Kontrol	22	91,22	7,50	
Kalça	Olgu	31	104,48	7,65	0,116
	Kontrol	22	108,00	8,21	
WHR	Olgu	31	0,82	0,08	0,211
	Kontrol	22	0,84	0,06	
Yağ	Olgu	33	23,60	4,73	0,777
	Kontrol	23	23,94	3,99	
Yağ %	Olgu	33	32,08	4,63	0,933
	Kontrol	23	32,18	3,92	
Gövde yağ	Olgu	33	10,95	3,93	0,787
	Kontrol	23	11,20	2,53	
Gövde yağ %	Olgu	33	14,73	3,75	0,747
	Kontrol	23	15,03	2,81	

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluktur. Oligo-anovulasyon, hiperandrojenizm ve insülin direnci ile karakterize heterojen bir bozukluktur. İnsülin direnci sonucu gelişen kompensatuar hiperinsülinemi ve overlerde LH bağımlı androjen yapımının artışı PKOS patogeneğinde temel rol oynamaktadır. Çalışmamızda Fazla kilolu ve obez PKOS hastaları, PKOS olmayan kontrol grubu ile karşılaştırarak yeni antropometrik ölçeklerinin PKOS’da klinik yerini ve bu yeni ölçeklerin vücut yağ analizi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

PKOS’lu hastalarda %40-80 değişen oranlarda obezite gözlenmektedir. Obezite ile beraber PKOS’lu hastalarda klinik ve hormonal düzensizlikler daha belirgin hale gelmekte, bu hastalarda kilo kayıpları ile klinik, metabolik ve hormonal parametrelerinde düzelme saptanmaktadır (3). Çalışmamızda PKOS’lu fazla kilolu veya obez 122 birey, PKOS tanısı olmayan fazla kilolu ve obez 114 birey dahil edilmiştir. Olgu grubundaki 122 PKOS’lu bireyi VKİ’ye göre sınıfladığımızda 44(%36,6) birey fazla kilolu ve 77 (%63,37) hasta obez olarak sınıflandırılmıştır. Kontrol grubundaki 114 fazla kilolu ve obez bireyi sınıfladığımızda 33(%29,59) birey fazla kilolu ve 80 (%70,41) birey obez olarak sınıflandırılmıştır.

PKOS’lu hastalarda birçok metabolik ve biyokimyasal parametre etkilenmektedir. Fizyopatolojide önemli yer alan insülin rezistansı açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, HbA1c düzeylerinde ve HOMA-IR indeksinde değişime neden olmaktadır.

1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obezitesi olan PKOS'lu bireylerde hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasındaki pozitif korelans saptanmıştır (83). Sonrasında birçok çalışmada PKOS'lu bireylerin kilodan bağımsız şekilde insülin direnci olabileceği gösterilmiştir (84). İnsülin direnci PKOS olan bireylerde sıklıkla görülmekle birlikte her hastada bulunmayabilir. Ayrıca c peptid düzeyindeki artışın, TG/G ve TG/HDL oranlarının da insülin direnci ile korele olduğunu ve insülin direncini gösterecek birer parametre olarak kullanılabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (85).

Çalışmamızda insülin direncini saptamak amacıyla HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance) indeksini kullandık. Ek olarak AKŞ, insülin, c peptid, HbA1c düzeylerini değerlendirdik. Olgu ve çalışma grubumuzu obez ve fazla kilolu olan bireyler olarak ikiye ayırarak insülin direncini gösterebilecek olan bu parametreler açısından karşılaştırdık.

Çalışmamızda olgu grubunda HOMA-IR indeksi 2,5 ve üzeri olan bireyler insülin direnci var olarak kabul edildi. Olgu grubunun ortalaması $3,65 \pm 2,19$ ve kontrol grubunda $4,01 \pm 2,32$ hesaplandı. HOMA-IR değeri PKOS grubunda %65 ve kontrol grubunda %59 oranında yüksek saptanmış olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. HOMA-IR değerinin hesaplanmasında kullanılan 8-10 saatlik açlık sonrasında alınan açlık kan şekeri ve insülin değerleri de analiz edilmiştir. AKŞ; olgu grubunda ortalama $90,00 \pm 11,70$ mg/dL, kontrol grubunda ortalama $90,68 \pm 9,74$ mg/dL saptanmıştır. AKŞ değerlerinde olgu grubunun %4,2'si, kontrol grubunun %4,7'si yüksek olarak saptanmış olup aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,822). İnsülin seviyeleri değerlendirildiğinde; olgu grubunda ortalama $16,08 \pm 8,99$ mU/L, kontrol grubunda ise $17,75 \pm 9,76$ mU/L olarak saptanmıştır. İnsülin değerlerinde olgu grubunun %14,3, kontrol grubunun ise %17,2'si hiperinsülinemik saptanmış olup aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,175). C peptid düzeyleri değerlendirildiğinde ise olgu grubunun ortalaması $2,94 \pm 0,95$ ng/mL, kontrol grubunun ortalaması $2,84 \pm 0,87$ ng/mL saptanmıştır. Hastanemiz referans değerleri olan 1,1-4,4 ng/mL baz alınarak yapılan değerlendirmede olgu grubunun %5,9'u ve kontrol grubunun %3,7'sinde c peptid düzeyleri yüksek

olarak saptanmıştır (p:0,393). Her iki grubun insülin direnci hem HOMA-IR hem c peptid düzeyleri ile beraber değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Olgu grubundaki hastalar fazla kilolu ve obez olarak iki gruba ayrılıp analiz edildiğinde insülin (p:0,010), c peptid (p:0,048) ve HOMA-IR (p:0,007) obez hastalarda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar bize PKOS'lu hastalarda obezite düzeyi arttıkça insülin direncinin de arttığını göstermektedir. Literatürde de bununla uyumlu çalışmalar bulunmaktadır (86). Aynı zamanda kilo kaybı ile insülin direncinde azalma olacağını gösteren çalışmalar da mevcuttur (87). Çalışmamız da bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Kontrol grubundaki hastalar fazla kilolu ve obez olarak iki gruba ayrılarak analiz edildiğinde insülin (p:0,011), c peptid (p:0,006), HOMA-IR (p:0,008), HbA1c (p:<0,001) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. 2004 yılında Reaven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem diyabetik hem non-diyabetik bireylerde insülin direnci ile obezite ve kardiyovasküler hastalık riski arasında lineer bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir (88). Çalışmamız da benzer sonuçlara ulaşmıştır. Olgu ve kontrol grubunda, fazla kilolu ve obez gruplarda AKŞ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (olgu grubu için p:0,332, kontrol grubu için p:0,326).

PKOS'ta dislipidemi en sık izlenen metabolik bozukluklardan birisidir. Yapılan çalışmalar insülin direnci olan obez PKOS'lu bireylerde LDL ve trigliserit düzeylerinin daha yüksek, HDL düzeyinin ise daha düşük izlendiğini göstermektedir (89). Çalışmamızda olgu ve kontrol grubu kıyaslandığında trigliserit düzeyi olgu grubunda anlamlı olarak artmış gözlemlendi (p:0,073). LDL ve HDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Olgu ve kontrol grubu kendi içerisinde fazla kilolu ve obezler olarak sınıflandığında; olgu grubunda, lipid profili açısından fazla kilolu ve obez bireyler arasında fark saptanmazken; kontrol grubunda obez bireylerde LDL (p:0,026) ve trigliserit (p:0,006) düzeyleri daha yüksek, HDL (p:0,002) ise daha düşük bulunmuştur. Total kolesterol düzeylerinde her iki grupta da anlamlı fark bulunmamaktadır (olgu grubu p:0,424, kontrol grubu için p:0,217)

Vücut yağ oranları biyoelektrik impedans yöntemi ile ölçülmüş olup hastanemiz sisteminden hastaların total vücut yağ kütlesi, total vücut yağ oranı, gövde yağ kütlesi ve gövde yağ oranlarına ulaşılmıştır. Tüm bireylerde vücut kitle indeksi arttıkça total vücut yağ kütlesi, vücut yağ oranı ve gövde yağ kütlesi ve gövde yağ oranı artışı görülmektedir. Olgu ve kontrol grubu total olarak karşılaştırıldığında kontrol grubunun yağ kütlesi daha fazla olup ($p:0,018$) geri kalan parametreler olan yağ yüzdesi, gövde yağı ve gövde yağ yüzdesi arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

PKOS'lu kadınlar, kilo veya BMI için eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, üst vücutlarında (abdominal ve trunkal) yağ biriktirme eğilimindedir. Santral adipozite, hiperandrojenizm dahil olmak üzere PKOS'un daha ciddi metabolik ve üreme özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak yüksek androjen seviyelerine sahip kadınların, yüksek yağlı gıdalar ve karbonhidrat açısından zengin gıdalar için daha fazla istek duydukları da bildirilmiştir. Bu durum PKOS'lu kadınlarda obeziteye katkıda bulunarak kısır döngü oluşmasına neden olabilir (90). 2012 yılında S.S. Lim ve arkadaşlarının yaptığı bir 15129 kadını içeren bir metaanalize göre PKOS'lu hastalar fazla kilo, obezite ve santral obezite açısından PKOS'u olmayan kadınlara göre daha fazla risk altındadır. VKI normal olan hastalarda bile insülin direncine bağlı abdominal yağlanma riski göz önünde bulundurularak PKOS'un yönetilmesine dikkat edilmelidir (91).

Önceki çalışmalarda PKOS'lularda bel çevresi ile tahmini abdominal obezite prevalansının artmış olduğu belirtilmiştir. Ancak 2021 yılında Shiqin Zhu ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada ise PKOS tanılı hastalar ve onlarla benzer VKI'ne sahip kontrol grubunun vücut yağ analizleri BT ve MR ile incelendiğinde, PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu arasında yağ dağılımı açısından fark saptanmamış. Çalışmalarında altın standart yöntem olan BT ve MR ile yağ dağılımını belirlemiş olmaları güçlü yönleri arasında belirtilmiştir. Bu açıdan daha önce yapılan çalışmalardan ayrılmaktadır (92). Bizim çalışmamızda da olgu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunun total vücut yağ kütlesi anlamlı olarak yüksek saptanmış fakat total vücut yağ yüzdesi, gövde yağ kütlesi ve gövde yağ yüzdesi açısından anlamlı bir fark saptanmamış olup Çin'deki çalışmayla benzer sonuçlanmıştır.

Olgu grubu fazla kilolu ve obezler olarak iki alt gruba ayrılarak analiz edildiğinde kilo alımı ile artan total ve gövdesel yağ kütlesi ve yağ yüzdesi izlenmiş olup beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Benzer sonuçlar kontrol grubu için de geçerlidir.

Hastalar PKOS olup olmamalarına göre tekrar gruplandırılıp analiz edildiğinde; hem fazla kilolu hastalar hem obez hastalar arasında PKOS varlığı ile vücut yağ analizlerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Hastaların antropometrik ölçeklerinin değerlendirmesinde kullanılan bel ve kalça çevresi (WHR) ölçümleri başvurularında manuel olarak alınmış ve dosyalarına kaydedilmiştir. VAI; hastaların bel çevresi, VKI, trigliserid, HDL düzeyleri kullanılarak matematiksel formülü ile hesaplanmıştır. BAI; kalça çevresi ve boy kullanılarak yine matematiksel formülü ile hesaplanmıştır.

2011 yılında Louise Mannerås-Holm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya yetmiş dört PKOS'lu kadın ve 31 kontrol dahil edilmiş. Analizleri sonucunda PKOS'lu kadınların ve BMI ve yağ kütlesi ile eşleşen kontrollerin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) vücut yağ dağılımında hiçbir fark göstermemiş ancak PKOS'lu kadınlarda daha yüksek bel/kalça oranı saptanmış (93). 2012 yılında S.S. Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde bel çevresi ile hesaplanan tahmini abdominal obezite PKOS'lularda daha fazla saptanmıştır (91).

Çalışmamızda tüm hastalarda vücut kitle indeksi arttıkça bel çevresi, kalça çevresi artış göstermiştir. Total olgu ve kontrol grubu karşılaştırmasında WHR ($p<0,001$) ve bel çevresi ($p<0,001$) PKOS olmayanlarda daha yüksek saptanmıştır. VAI ($p:0,629$) ve BAI ($p:0,174$)'de anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumsuz olarak saptanmasının sebebinin, kontrol grubu rastgele seçilmiş olmasına rağmen, çalışma ve kontrol grubunun tamamının fazla kilolu ve obez bireylerden oluşması ve abdominal obezitenin fazla olması nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

Kiloya göre yapılan analizlerde PKOS'lu hastalarda obez olanlarda fazla kilolu olanlara göre bel çevresi, kalça çevresi ve BAI daha yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda ise obezlerde fazla kilolu olanlara göre bel çevresi, kalça çevresi, VAI, BAI yüksek saptanmıştır. Ü.Durmuş ve arkadaşları tarafından Konya'da yapılan bir çalışmada fazla kilolu ve/veya obez PKOS grubu, obez

olmayan PKOS grubuna göre daha yüksek VAI seviyelerine sahip bulunmuş olup çalışmamız da benzer sonuçlanmıştır (94). Hastaların obezite düzeyi arttıkça antropometrik ölçeklerin artmış olması beklenen sonuçla uyumlu gelmiştir.

Obezitesi olan hastaların PKOS olup olmamasına göre analiz edildiğinde; kontrol grubunun bel çevresi ve WHR oranı daha yüksek bulundu. Fazla kilolu hastalar PKOS olup olmamasına göre analiz edildiğinde ise kontrol grubunda bel çevresi daha yüksek bulundu. Kalça çevresi, VAI, BAI açısından anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Hastaların yeni biyokimyasal belirteçler olan TG/G ve TG/HDL ölçeklerinin hesaplanmasında kullanılan değerler hastanemiz elektronik sisteminden alınıp sonrasında indeksler hesaplanmıştır. Olgu grubunun TG/G ortalaması $1,49 \pm 0,89$, TG/HDL ortalaması $2,80 \pm 2,84$; kontrol grubunun TG/G ortalaması $1,22 \pm 0,66$, TG/HDL ortalaması $2,29 \pm 1,50$ saptanmış olup PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre TG/G oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p:0,013$).

2020 yılında İran'da Esmâ Hayrullahi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TG/G, TG/HDL ve total kolesterol/HDL indekslerinin üçü de, İranlı PKOS'lu kadınlar için IR'nın iyi birer gösterge olacağı belirtilmiştir (95). 2022 yılında Çin'de yapılan bir çalışmaya göre PKOS'lu hastalarda IR öngörmede TG/G indeksi de TG/HDL indeksinde de olduğu gibi geleneksel lipit oranlarından daha iyi performans göstermiştir ve PKOS'lu hastalarda IR belirteçleri olarak kullanılması önerilmiştir (96). Çalışmamızda insülin direnci göstergesi olarak kullanılan HOMA-IR değerinin hem olgu grubu hem kontrol grubu ortalaması hastanemiz laboratuvarının üst sınırının üzerinde bulunmuştur. Yapılan analizler sonucu her iki grupta TG/HDL oranlarının benzer olmasının iki grubun da insülin direncinin olması nedeniyle olduğunu düşünüyoruz.

Kiloya göre yapılan analizlerde olgu grubunda kilo ile değişen bir anlamlılık saptanmamıştır. Bu durumun nedeni olarak PKOS'ta kilodan bağımsız olarak insülin direnci olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Kontrol grubunda ise obez bireylerde fazla kilolu olanlara göre TG/G ve TG/HDL anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, PKOS olmayan hastalarda

kilo ve obezite düzeyi arttıkça insülin direncinde artma olmasına bağlı olabilir. Hastalar PKOS olup olmamaya göre tekrar analiz edilmiştir. Fazla kilolu hastalarda PKOS olanların TG/G oranı anlamlı düzeyde yüksek bulunurken; obez hastalarda anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların vücut yağ analizleri ile yeni geliştirilmiş metabolik ve antropometrik ölçekler olan TG/G, TG/HDL, VAI ve BAI arasındaki olası korelasyonları saptamayı amaçladık. Hastalar bu nedenle analiz edildiğinde tüm gruplarda yağ ve gövde yağı ile en orantılı olan BAI, sonrasında VAI olarak belirlendi. BAI hesaplanmasında kalça çevresi ve boy uzunluğu kullanılması nedeniyle hesaplanması kolay bir ölçek olup günlük kullanımda pratiklik açısından da önemli olabilir.

PKOS'lu hastalar yağ analizleri ve yeni antropometrik ölçeklerin korelasyonu açısından incelendiğinde en kuvvetli ilişki BAI ait olmak üzere TG/HDL, VAI ve BAI arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Vücut yağ analizini saptamanın mümkün olmadığı durumlarda, yağ ve/veya gövde yağı tahmini yapılması gerektiğinde bu indekslerin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Olgu grubu olan PKOS'lularda TG/G oranı vücut yağ analizleri ile ilişkili bulunmamıştır. TG/G, insülin direncini göstermekte kullanılan bir belirteç olup çalışmamızda da fazla kilolu grupta PKOS'lularda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştı. TG/G indeksinin PKOS'lularda yağ miktarı ve dağılımından bağımsız insülin direncini gösterdiğini düşünmekteyiz. Kontrol grubu aynı nedenler ile incelendiğinde olgu grubu ile benzer şekilde en kuvvetli ilişki BAI ile sonrasında da VAI, TG/HDL, TG/G ile bulunmuştur. Bu indeksler PKOS olmayan fazla kilolu ve obez normal popülasyonda yağ miktarı ve dağılımı hakkında tahmin yürütmede faydalı olabilir. PKOS'lulardan farklı olarak TG/G da yağ kütleleri ve yağ dağılımı ile alakalı bulunmuştur. Bunun, kontrol grubunda bel çevresi, WHR düzeylerinin de daha yüksek olması ve santral obezite oranının daha yüksek olabileceğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda PKOS'lu bireylerin metabolik, antropometrik parametrelerin ve vücut yağ analizlerini benzer özelliklerdeki kontrol grubu ile karşılaştırarak inceledik ve gruplar arasındaki ilişkiyi ortaya koyduk. Sonuçlar bize gruplar arasındaki farklılıkların bu parametrelerin değişimleri ile alakalı olabileceği hakkında ışık tuttu. Ayrıca çalışmamızda kullandığımız

parametreler olan TG/G, TG/HDL, VAI, BAI indekslerinin klinik pratikte daha sık kullanılmasının faydalı olabileceğini gösterdi.

5.2 SONUÇ

- PKOS'un etiyolojisinde insülin direnci önemli yere sahiptir. Çalışmamızda da hastaların insülin ve HOMA-IR değerleri ortalamanın üzerinde bulunmuştur. Obezite düzeyi arttıkça bu parametreler daha da bozulmaktadır.
- TG/G, PKOS'lu hastalarda vücut yağından ve dağılımından bağımsız şekilde insülin direncinin iyi bir belirteçidir.
- Kontrol grubunun yağ kütlesi, bel çevresi ve WHR oranı PKOS'lulara göre daha yüksek saptandı. Kontrol grubumuz tamamen rastgele seçilmiş olmasına rağmen obez ve fazla kilolu bireylerden oluşması nedeni ile abdominal obezite oranı daha yüksektir.
- PKOS'lularda kilo alımı arttıkça bel çevresi, kalça çevresi, BAI, vücut yağı ve gövde yağı artmaktadır. Kilo alımı ile antropometrik ölçümler bozulmaktadır.
- PKOS'lularda en kuvvetlisi BAI olmak üzere TG/HDL, VAI, BAI vücut yağları ile korele saptanmıştır.
- PKOS tanılı kişilerde antropometrik ölçeklerin kullanımı ile ilgili daha geniş kapsamlı ve çeşitli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Zeng X, Xie Y-j, Liu Y-t, Long S-l, Mo Z-c. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica chimica acta*. 2020;502:214-21.
2. Lim SS, Davies M, Norman RJ, Moran L. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012;18(6):618-37.
3. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-20.
4. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018;33(9):1602-18.
5. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*. 2011;7(4):219-31.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4237-45.
7. Zawadzki J, Dunaif A. Current issues in endocrinology and metabolism: Polycystic ovary syndrome. MA: Blackwell Scientific Publications Cambridge. 1992.
8. Adrenal T, Grubu GHÇ. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2019.
9. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1095-105.

10. Clayton R, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin D, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clinical endocrinology*. 1992;37(2):127-34.
11. Hassan MA, Killick SR. Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries in women who have no symptoms of polycystic ovary syndrome is not associated with subfecundity or subfertility. *Fertility and sterility*. 2003;80(4):966-75.
12. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2745-9.
13. Franks S. The ubiquitous polycystic ovary. *Journal of Endocrinology*. 1991;129(3):317-9.
14. Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker Jr CR, Boots LR. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2513-7.
15. Moran C, Reyna R, Boots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):126-31.
16. Nisenblat V, Norman RJ. Androgens and polycystic ovary syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2009;16(3):224-31.
17. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;29(12):841-52.
18. Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertility and sterility*. 2012;97(1):18-22.
19. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1):47-54.

20. Baillargeon J-P, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):22-4.
21. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. 2016;37(5):467-520.
22. Baillargeon J-P, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertility and sterility*. 2007;88(4):886-93.
23. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 1991;72(1):83-9.
24. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(3):460-4.
25. Nathan N, D Sullivan S. The utility of metformin therapy in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2014;15(1):70-83.
26. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(9):3299-306.
27. Bray GA. Medical consequences of obesity. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2004;89(6):2583-9.
28. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. *Endocrinology and metabolism clinics*. 2001;30(4):801-15.
29. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(1):160.

30. Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Preventive medicine*. 2016;86:99-105.
31. Çin NNA, Yardımcı H, Koç N, Uçaktürk SA, Ok MA. Triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol is a predictor similar to the triglyceride–glucose index for the diagnosis of metabolic syndrome using International Diabetes Federation criteria of insulin resistance in obese adolescents: a cross-sectional study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2020;33(6):777-84.
32. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine*. 2006;30(1):19-26.
33. Huber-Buchholz M-M, Carey D, Norman R. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(4):1470-4.
34. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environmental health perspectives*. 2010;118(9):1217-22.
35. Collet SH, Picard-Hagen N, Viguié C, Lacroix MZ, Toutain P-L, Gayrard V. Estrogenicity of bisphenol A: a concentration-effect relationship on luteinizing hormone secretion in a sensitive model of prepubertal lamb. *Toxicological Sciences*. 2010;117(1):54-62.
36. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin A-L, Malone SA, Loyens A, Pigny P, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nature medicine*. 2018;24(6):834-46.
37. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):727-39.

38. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss III JF. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015;26(3):118-24.
39. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *Southern medical journal*. 2001;94(2):190-6.
40. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
41. 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;167(6):1807-12.
42. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(13):853-61.
43. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clinical Medicine & Research*. 2004;2(1):13-27.
44. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):6-15.
45. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149(5):439-42.
46. Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens K, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):453-62.
47. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):737-54.
48. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertility and sterility*. 2005;83(6):1717-23.

49. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Bidhendi Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Azizi F. Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Clinical endocrinology*. 2017;87(3):217-30.
50. Itriyeve K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;101241.
51. Işık Y. Polikistik over sendromlu genç yetişkin kadınlarda oksidatif stres parametresi tiyol/disülfid dengesinin, periodontal bulgular ve'the international caries detection and assessment system (ICDAS 1)'kriterlerine göre diş çürüğü lezyonlarıyla birlikte değerlendirilmesi: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Kadın Hastalıkları ve Doğum ...; 2019.
52. Zoe R. Causes of infertility in women at reproductive age. *Health science journal*. 2009;3(2):0-.
53. Medicine PCotASfR. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2013;99(1):63.
54. Balen AH, Dresner M, Scott EM, Drife JO. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility?: *British Medical Journal Publishing Group*; 2006. p. 434-5.
55. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):270-84.
56. Jin J-L, Cao Y-X, Wu L-G, You X-D, Guo Y-L, Wu N-Q, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(11):6137.
57. Er L-K, Wu S, Chou H-H, Hsu L-A, Teng M-S, Sun Y-C, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149731.
58. Babic N, Valjevac A, Zaciragic A, Avdagic N, Zukic S, Hasic S. The triglyceride/HDL ratio and triglyceride glucose index as predictors of glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2. *Medical archives*. 2019;73(3):163.

59. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *Journal of lipid research*. 2013;54(10):2795-9.
60. Barreira TV, Harrington DM, Staiano AE, Heymsfield SB, Katzmarzyk PT. Body adiposity index, body mass index, and body fat in white and black adults. *Jama*. 2011;306(8):828-30.
61. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010;33(4):920-2.
62. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2010;16(4):347-63.
63. Kakoly N, Khomami M, Joham A, Cooray S, Misso M, Norman R, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human reproduction update*. 2018;24(4):455-67.
64. Karacaoğlu F. Polikistik over sendromu ve periodontal sağlık arasındaki ilişki. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 25(13).
65. Liu Q, Xie Y-j, Qu L-h, Zhang M-x, Mo Z-c. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;58(4):447-53.
66. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & gynecology science*. 2013;56(3):137-42.
67. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020;18(1):1-15.
68. Macut D, Mladenović V, Bjekić-Macut J, Livadas S, Stanojlović O, Hrnčić D, et al. Hypertension in polycystic ovary syndrome: novel insights. *Current hypertension reviews*. 2020;16(1):55-60.

69. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(5):2038-49.
70. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(5):1927-32.
71. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(12):2303-8.
72. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The lancet*. 2003;361(9371):1810-2.
73. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):782-5.
74. Cırık DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2014;15(1):49.
75. Kolhe JV, Chhipa AS, Butani S, Chavda V, Patel SS. PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets. *Reproductive Sciences*. 2021:1-18.
76. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertility and sterility*. 2010;94(1):357-9.
77. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2421-3.
78. Orio F, Palomba S. New guidelines for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(3):130-2.
79. Artini PG, Di Berardino O, Simi G, Papini F, Ruggiero M, Monteleone P, et al. Best methods for identification and treatment of PCOS. *Minerva ginecologica*. 2010;62(1):33.

80. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics*. 2015;70:765-9.
81. Masaeli A, Nayeri H, Mirzaee M. Effect of metformin treatment on insulin resistance markers, and circulating irisin in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51(09):575-9.
82. Woodward A, Klonizakis M, Broom D. Exercise and polycystic ovary syndrome. *Physical Exercise for Human Health*. 2020:123-36.
83. BURGHEN GA, GIVENS JR, KITABCHI AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1980;50(1):113-6.
84. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(8):2694-8.
85. Banu S, R Jabir N, N Manjunath C, Shakil S, A Kamal M. C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2011;10(8):921-7.
86. Borzan V, Lerchbaum E, Missbrenner C, Heijboer AC, Goschnik M, Trummer C, et al. Risk of insulin resistance and metabolic syndrome in women with hyperandrogenemia: a comparison between PCOS phenotypes and beyond. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(4):829.
87. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, et al. Toward a diagnostic score in Cushing's syndrome. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:766.
88. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent progress in hormone research*. 2004;59:207-24.
89. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(4):215-22.

90. Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertility and sterility*. 2006;86(2):411-7.
91. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012;18(6):618-37.
92. Zhu S, Li Z, Hu C, Sun F, Wang C, Yuan H, et al. Imaging-based body fat distribution in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:697223.
93. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, et al. Adipose Tissue Has Aberrant Morphology and Function in PCOS: Enlarged Adipocytes and Low Serum Adiponectin, But Not Circulating Sex Steroids, Are Strongly Associated with Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):E304-E11.
94. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(5):487-97.
95. Kheirollahi A, Teimouri M, Karimi M, Vatannejad A, Moradi N, Borumandnia N, et al. Evaluation of lipid ratios and triglyceride-glucose index as risk markers of insulin resistance in Iranian polycystic ovary syndrome women. *Lipids in health and disease*. 2020;19(1):1-9.
96. Zheng Y, Yin G, Chen F, Lin L, Chen Y. Evaluation of Triglyceride Glucose Index and Homeostasis Model of Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Women's Health*. 2022:1821-9.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KA EK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 30.03.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obez ve kilolu PCOS hastalarında yeni antropometrik ölçeklerin, vücut yağ analizleri ile karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Deşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hırcan Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Salih Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 30.03.2022			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obez ve kilolu PCOS hastalarında yeni antropometrik ölççeklerin, vücut yağ analizleri ile karşılaştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Kağan Güngör- Dr Hilal Fatma Erbay			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0168	Tarih: 30.03.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				