POLİKİSTİK OVER SENDROMLU (PKOS) HASTALARIN FARKLI VÜCUT KİTLE ENDEKSİ (BMI) GRUPLARINDA MPV DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bektaş KARA

151503104

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet CINCIK

İstanbul

T.C. Maltepe Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mayıs, 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Bektaş KARA'nın " Polikistik Over Sendromlu Hastaların Farklı Vücut Kitle Endeksi Gruplarında (BMI) MPV Değerlerinin Karşılaştırılması" başlıklı tezi 01/06/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Maltepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Klinik Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak oy birliğiyle / oy çokluğuyla kabul edilmiştir.

	Unvanı. Adı ve Soyadı	**İmza**
Üye (Tez Danışmanı)	**: Prof. Dr. Mehmet CINCIK**	**.....**
Üye	**: Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ**	**.....**
Üye	**: Doç. Dr. Füsun Belgin SELAM**	**.....**

Prof.Dr. Zeliha ÖZER

Enstitü Müdürü

İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI

Bu tezin bana ait özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarda bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmanın Maltepe Üniversitesinde kullanılan "bilimsel intihal tespit programı" ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığını beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

17 / 05 / 2018

…….

Bektaş KARA

İNTİHAL RAPORU

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın yürütülmesi sırasında desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda bana destek olan tez danışmanım Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Mehmet CINCIK** hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez ile ilgili verileri toplamamda bana yardımcı olan Ümraniye Erdem Hastanesi Tüp Bebek Merkezi çalışanlarına ve **Op. Dr. Emel TÜRKOĞLU**' na teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatı boyunca evlatlarına ışık tutmayı kendilerine görev edinmiş, varlığıyla yaşamımıza anlam katan babam **Cuma KARA** ve annem **Yeter KARA**'ya, yaşamıma bugüne kadar maddi, manevi destekleriyle emek veren kardeşlerim **Çiğdem**, **Zeynep**, **Nazlı ve Ayşegül'e** son olarak her zaman bana inanan, her koşulda yanımda olan hayat arkadaşım, değerli eşim **Berivan KARA**'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bektaş KARA

Mayıs, 2018

ÖZ

Polikistik Over Sendromlu (PKOS) hastaların farklı Vücut Kitle Endeksi (BMI) gruplarında MPV değerlerinin karşılaştırılması

Yüksek Lisans Tezi

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Maltepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2018

Hazırlayan: Bektaş KARA

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Mehmet CINCIK

Amaç: PKOS obezite, insülin direnci, kısırlık, adet düzensizliği gibi birçok hormonal bozuklukla ilişkili bir hastalıktır. MPV kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombositlerin boyutlarını gösterir. Bu nedenle trombosit değerleriyle birlikte okunur. Trombosit sayılarının az veya çok olması iltihaplı hastalıklar, böbrek yetmezliği, kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada PKOS hastalarının farklı BMI gruplarındaki MPV değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: Bu çalışma 53 PKOS'lu hastanın dosyaları taranarak yapıldı. Tüm hastaların hemogram sonuçlarındaki MPV, PLT, HGB, HCT değerleri raporlandı. Hastaların boy ve kilo bilgileri alınıp vücut kitle endeksleri hesaplanıp, gruplandırıldı.

Bulgular: PKOS'lu hastaların farkı BMI gruplarında MPV, HGB, HCT değerleri arasında fark saptanmadı. Hastaların Vücut Kitle Endekslerinin artmasıyla PLT(trombosit) sayıları anlamlı olarak yüksek ölçüldü.

Sonuç: Bu çalışmada PKOS'lu hastaların Vücut Kitle Endekslerinin artmasıyla birlikte kanlarında bulunan trombositlerin sayısının artmasının diyabet, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği değerlendirildi.

Anahtar kelimeler: PKOS, MPV, PLT, BMI

ABSTRACT

Comparison of MPV values in different Body Mass Index (BMI) groups of patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS)

Master Thesis

Clinical Embryology Department

Maltepe University Health Sciences Graduate School, 2018

Bektaş KARA

Thesis Advisor: Prof. Dr. Mehmet CINCIK

Aim: PCOS is a disease related to many different hormonal problems including but not limited to obesity, insulin resistance, infertility and menstrual irregularities. MPV shows the dimensions of the blood platelets that enable the blood to coagulate. For that reason, it is read alongside with the platelet values. It has been determined that the deficiency or surpluses of the platelets are related to the diseases with inflammations, renal impairment, cancer, diabetes and cardiovascular diseases. In this study, researching the MPV figures of PCOS patients in different BMI groups.

Method and Equipment: This study is conducted by scanning 53 PCOS patients' files. All patients' MPV, PLT, HGB and HCT values in their hemogram results are reported. Receiving their height and weight information, BMI of every patient is calculated and patients are grouped accordingly.

Findings: No difference has been observed in the MPV, HGB and HCT figures of PCOS patients from different BMI groups. As the BMI increases, PLT (blood platelet) figures increased accordingly.

Results: In this study, it has been evaluated that as BMI of a PCOS patient increases, the increase of the platelets in their blood can be related to diabetes, insulin resistance and cardiovascular diseases.

Keywords: PCOS, MPV, PLT, BMI

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI 1

İLKE VE KURALLARA UYUM BEYANI 2

İNTİHAL RAPORU 3

TEŞEKKÜR 4

ÖZ 5

ABSTRACT 6

İÇİNDEKİLER 7

TABLOLAR LİSTESİ 9

ŞEKİLLER LİSTESİ 10

KISALTMALAR LİSTESİ 11

ÖZGEÇMİŞ 12

1.GİRİŞ 13

1.1. (PKOS) POLİKİSTİK OVER SENDROMU 14

1.1.1. SENDROMUN TANIMI 14

1.1.2. SEMPTOM VE BULGULAR 16

1.1.3. HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER 18

1.1.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ 20

1.1.4.1. HİPOTALAMO-HİPOFİZER DEFEKT TEORİSİ 20

1.1.4.2. OVERDE STEROİD SENTEZ DEFEKTİ TEORİSİ 21

1.1.4.3. HİPERİNSÜLİNEMİ TEORİSİ 21

1.2. TANI VE AYIRICI TANI 21

1.2.1. ABD ULUSAL SAĞLIK ENSTİTÜSÜ (NIH) KRİTERLERİ - 1990 22

1.2.2. ROTTERDAM KRİTERLERİ - 2003 22

1.2.3. PKOS İLE AYIRICI TANI 25

1.3. İNSÜLİN DİRENCİ VE PKOS 26

1.3.1. İNSÜLİN DİRENCİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ 27

1.3.2. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ 28

1.4. METABOLİK SENDROM VE PKOS 30

1.4.1. METABOLİK SENDROM TANI KRİTERLERİ 31

1.5. PKOS'DA METABOLİK BOZUKLUKLAR 31

1.5.1. DİSLİPİDEMİ 31

1.5.2. GESTASYONEL DİYABET 31

1.5.3. KORONER ARTER HASTALIĞI 32

1.5.4. HİPERTANSİYON 32

1.5.5. TİP II DİABET RİSKİ 32

1.6. KANSER VE PKOS İLİŞKİSİ 33

1.7. OBEZİTE VE PKOS İLİŞKİSİ 33

1.8. İNFERTİLİTE VE PKOS İLİŞKİSİ 35

1.9. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ'NE (WHO) GÖRE OBEZİTE 36

2. YÖNTEM 37

2.1. HASTALAR 37

2.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 37

2.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 38

3. BULGULAR VE YORUMLAR 39

3.1. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER 44

4.SONUÇ VE ÖNERİLER 45

KAYNAKLAR 46

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Polikistik Over Sendromunda klinik bulguların sıklığı 16
Tablo 2: WHO kriterlerine göre açlık glukozu ve OGTT 27
Tablo 3: Çalışmadaki referans değerler 38
Tablo 4 : BMI gruplarına göre yaş değerlendirmeleri 39
Tablo 5 : BMI ile MPV ilişkisi 40
Tablo 6 : BMI ile PLT ilişkisi 41
Tablo 7 : BMI ile hemoglobin ilişkisi 42
Tablo 8 : BMI ile hematokrit ilişkisi 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Normal Over-Polikistik Over Görünümleri 15
Şekil 2: Polikistik Overlerin Histeroskopi Görüntüsü 18
Şekil 3: İnsülin – Over İlişkisi ve Androjen Yapımı 21
Şekil 4: Polikistik Overlerin USG görüntüsü 23
Şekil 5 : Body Mass Index (Vücut Kitle Endeksi) değerleri 36
Şekil 6 : BMI ile MPV ilişkisi 40
Şekil 7 : BMI ile PLT ilişkisi 41
Şekil 8 : BMI ile hemoglobin ilişkisi 43
Şekil 9 : BMI ile hematokrit ilişkisi 44

KISALTMALAR LİSTESİ

17-OHP: 17-Hidroksi Progesteron

ACTH: Adeno Kortiko Tropik Hormon

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

BMI: Body Mass Index

DHEAS: Dehidroepiandrosteron

DM: Diabetes Mellitus

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

HCT: Hematokrit

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HECT: Hiperinsülinemik Euglisemik Klemp Testi

HGB: Hemoglobin

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HT: Hipertansiyon

IDF: İnsülin Duyarlılık Faktörü

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1

IGFBP: İnslün Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinleri

IR: İnsülin Rezistansı

IVF: In Vitro Fertilization

KAH: Konjentinal Adrenal Hiperplazi

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)

LH: Luteinleştirici Hormon

MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitör

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PLT: Platelet (Trombosit)

SHBG: Seks Homonu Bağlayan Globulin

USG: Ultrasonografi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZGEÇMİŞ

Bektaş KARA

Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı

Eğitim

Derece	*Yıl*	*Eğitim Kurumu*
Yüksek Lisans	2015 - Halen	Maltepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Embriyoloji Anabilim Dalı
Lisans	2006 - 2010	Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi – Biyoloji Bölümü
Lise	2002 - 2006	Ümraniye Nevzat Ayaz Anadolu Lisesi

İş / Kariyer

Yıl	*Görev*
2011 - Halen	Ataşehir Belediye Başkanlığı Sağlık İşleri Müdürlüğü, Biyolog

Mesleki Birlik / Dernek Üyelikleri

Yıl	*Kurum*
2016 -	Üye: Klinik Embriyoloji Derneği
2009 -	Üye: TEMA Vakfı
2007-	Üye: Toplum Gönüllüleri Derneği

Kişisel Bilgiler

Doğum Yeri - Yılı: İstanbul – 1989 Cinsiyet: Erkek

Medeni Durum: Evli Yabancı Dil: İngilizce

GSM: 0533 690 66 17 e-mail: bektas.kara@atasehir.bel.tr

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromunun insülin direnci ile bağlantısı 1980 yılında bildirilmiş ve bu tarihten sonra PKOS'nun üreme sistemiyle bağlantılı farklı morbiditelerle ilişkisi olan önemli bir metabolik hastalık olduğu tespit edilmiştir. Klinik bulguları olarak, hirsutizm, obezite, tip II diyabet ve oligomenore bu hastalığa eşlik etmektedir. PKOS'a sahip olan hastalarda endokrin bozukluklar; Testosteron, prolaktin, LH ve insülin artışı olarak gözlenmektedir ve bu artışlar uzun dönemde hastanın sağlığında olumsuz etkilere yol açabilmektedir.

Polikistik over sendromu ailesel bir durum olup bazı genlerdeki bozukluğun dominant olarak nesillere aktarılmasına neden olur. Bazı hastalarda puberte öncesi adölesan dönemde PKOS görülmesinin temelinde bu gen bozuklukları yatmaktadır. Yapılan artaştırmalar hastalarda görülen gen bozukluğu derecesinin artmasıyla hastalığın geçişinin de o derece arttığını kanıtlamıştır.

PKOS'u olan hasta kadınlarda tip II diyabet oranının riskli bir şekilde arttığı bilinmektedir ve bunun görülme olasılığı %11-15 arasında tespit edilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışamalarda hiperinsülinemi artışının kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon için de bir risk olasılığı olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan araştırmalar PKOS'u olan kadınların lipid tabakalarının kalınlaşmasında, fibrinolizin etkinliğini azaltan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) seviyelerinin artışının etkili olduğunu ispatlamıştır.(1)

Bu çalışma, PKOS tanısı konmuş, zayıf, kilolu, yüksek kilolu ve obez olan hastaların; hemogram kanlarının, trombosit değerleri (PLT) ve trombosit çaplarıyla (MPV) ilgili yapılan değerlendirmelerle obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklardan etkilenip etkilenmediginin belirlenmesi amacıyla retrospektif olarak planlanıp yürütülmüştür.

1.1. (PKOS) Polikistik over sendromu

1.1.1. Sendromun tanımı

(PKO) Polikistik overler üreme döneminde olan kadınlarda en fazla görülen endokrin bozukluklarının başında gelmektedir. Yapılan araştırmalar neticesinde; sendromun amenoreli hastalarda %26, oligomenoreli hastalarda %87, normal olgularda ise %22 oranında görüldüğü kanıtlanmıştır.(2)

Polikistik overlerin tanısı için overlerde 10 veya daha fazla sayıda 2-8 mm çapında, yoğun stromada dağılmış kistler varsa PKO olarak tanımlanır. Polikistik överler ve multikistik overlerin ayrımı doğru yapılmalıdır. Multikistik överler ergenlik sırasında görülen ve hastanın kilo kaybetmesine endeksli amenorenin düzelmesiyle alakalıdır ve multikistik overlerin çapı polikistik overlerin çapından genelde daha büyük olarak gözlenmektedir. Poliksitik overlerin USG görüntülerinin incelendiği çalışmalarda over hacminin artmasında en fazla role sahip olan etken stromadır.(3)

Temel olarak, PKO ile PKOS ayrımını doğru yapmak gerekmektedir. PKO, overlerin USG'deki morfolojik görüntülerini tanımlarken, PKOS tanımı ise overlerin USG'deki görünümlerinin yanı sıra oligomenore, hiperandrojenizm (hirsutizm, akne vb.) ve obezite bulguları söz konusu olduğunda kullanılmalıdır.(4)

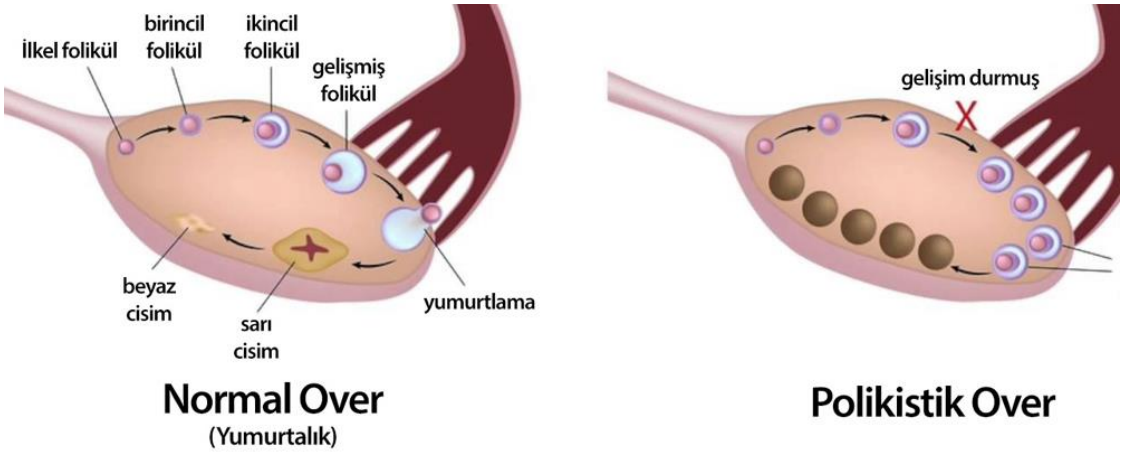
PKOS'ta obezite bulgularının görülmesi, lipit tabakasının kalınlaşması ve insülinin fazla uyarılması sonucu; gonadotropinlerin uyarılıp hastanın hormon dengesini bozmakta ve vücut strese maruz kalmaktadır. Bu tablo hastanın kilo alma eğilimi daha fazla artmasına neden olur ve kilo artışı ile hastalığın genel seyri arasında bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır (5).

Doğurganlık dönemindeki kadınların %22 'inde USG'de polikistik overler görünmesine karşın, hiperandrojenizm, oligomenore ve obezite bulguları değerlendirildiğinde hastaların %10'u PKOS tanısı alır (6).

1935 yılında Stein ve Leventhal isimli bilim adamları, bazı kadınlarda hiç yumurtlama olmamasını bazılarında ise az sayıda ve büyük çapta overler tespit ettikleri için bu sendroma Stein-Levethal sendromu denilmiştir.(7)

PKOS'ta gözlenen abdominal obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm, dislipidemi, artmış oksidatif strese bağlı hücre/doku hasarının uzun süreçte komplikasyon oluşmasına neden olabileceği düşünülmektedir. (8). Ayrıca bu sendromda artan insülin direnci nedeniyle; overlerdeki foliküler büyüme, ovülasyon, korpus luteum oluşumu ve regresyonu ile ilişkili olan döngüsel ovaryan yeniden yapılanma bozulmakta, kalınlaşmış, fibrotik tunika albuginea gelişimi meydana gelmekte, teka/granüloza hücre fonksiyonu artmakta ve sonuçta kistik overlerin oluşumu gözlenmektedir (9).

Dünyadaki kesin görülme sıklığı net bilinmemekte olup, üreme çağındaki tüm kadınların yaklaşık %4-6'sını etkilediği düşünülmektedir.(10)



Şekil 1: Normal Over-Polikistik Over Görünümleri

https://purtukal.com/hastaligi/polikistik-over-sendromu-nedir.html

1.1.2. Semptom ve Bulgular

Polikistik over sendromu genellikle kadınlarda puberte döneminden sonra görülen menstruasyon düzensizlikleri (amenore, oligomenore), hiperandrojenizm (akne, hirsutizm, dermatolojik problemler), obezite ve infertilite birlikte görülmektedir.(11)

Fiziki muayenelerde akantosis nigrikans ve testestoron artışına bağlı olarak hirsutizm bulguları görülebilmektedir. Yaklaşık %20 oranda amenore görülürken, % 5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reprodüktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir(12,13).

İnfertilite nedeni ile başvuran hastalarda anovulasyona bağlı intfertilenin en sık nedenidir.(Anovulatuar kadınların %75'i PKOS'tur.) (14). Doğal ve yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebe kalanlarda ise spontan abortus riski artmaktadır.

Anamnezde hastanın beslenme şekli, sigara kullanımı, alkol kullanımı, diyet ve egzersiz durumu sorulmalıdır. Ayrıca 1.derece akrabalarında erken başlangıca sahip kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet hikâyesi sorulmalıdır.

Tablo 1: Polikistik Over Sendromunda klinik bulguların sıklığı

Semptonlar	**Sıklık**
1. Anovulatuvar infertilite	%73
2. Menstruel bozukluk	%66
3. Hirsutizm	%48
4. Oligomenore	%47
5. Obezite	%38
6. Düzenli menstrual siklus	%30
7. Asemptomatik	%20
8. Amenore	%19

Polikistik over sendromunda menstrüel bozukluklar genellikle oligo-amenore ile kendini gösterir ve genellikle puberte ile ilk mensturasyon döneminde (premenarşal) ortaya çıkar. Oligomenore yılda 8'den az adet veya 35 günden uzun sikluslar olarak tanımlanır. Amenore ise 3 aydan daha uzun süre menstruasyonun olmamasıdır.

Menstrüel bozukluklar PKOS'ta birincil olarak anovulasyonun sonucudur. Ancak düzenli adetler anovulasyonu dışlayamaz. Bu nedenle menstrüel hikaye, anovulasyon için yeterli kanıt sunamaz. Bu açıdan yapılan araştırmalarda, %15-30 hastada düzenli uterin kanamalara rağmen oligoanovulasyon gözlenmiştir (15). Ovulasyon, progesteron ölçümü ile takip edilebilir.

Progesteronun luteal fazda >10 nmol/L, midluteal fazda (âdetin 21. günü) >30 nmol/L olması ovulasyonu destekler (16). Polikistik over sendromunda en fazla gözlenen androjen artışı sonucu erkeklik belirtisi hirsutizmdir. Hirşutizmde vücut kıllarının dağılımının değerlendirilmesi Ferriman-Gallwey metodu ile yapılmaktadır. (17).

Bu metodda dokuz vücut bölgesinin kıl dağılım şiddeti incelenir ve 0-4 arası puanlama yapılır. Bu skorlama metoduna göre toplamda 9 ve üzerinde bir değer bulunursa hasta hirsutizm olarak kabul edilmektedir. Obezite, akne, cilt yağlanması ve erkek tipi saç dökülmesi androjen artışına göre görülebilmektedir ancak hirsutizm tanısının konması için bu klinik bulguların gözlenmesi mutlak koşul değildir. Bunlara ilaveten genetik faktörler, kişisel farklılıklar ve toplumsal kimliklerin değişkenlik göstermesi nedeniyle her PKOS'lu hastada hirsutizm görülmeyebilir (18).

Bazı PKOS'lu kadınlarda, genetik faktörler nedeniyle hiperandrojenizm görülmemektedir (19).

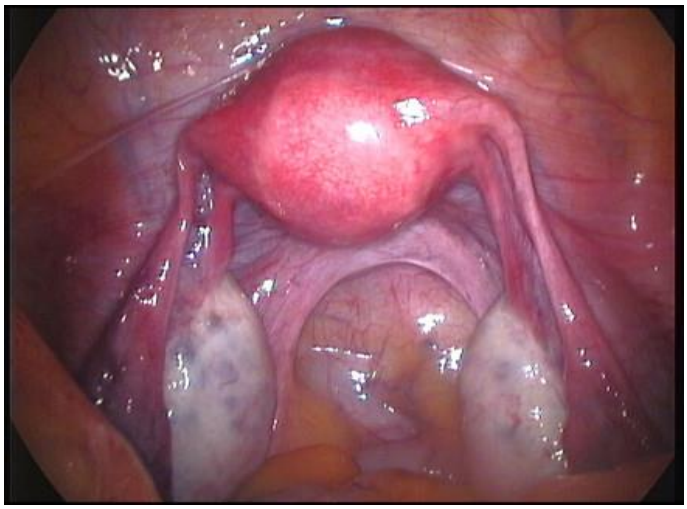
İnfertilite sık olarak bu tabloya eşlik edebilirken, virilizasyon seyrek olarak görülür. Puberte genellikle gecikmez. Ancak hastaların %5-10'unda sıklıkla hiperandrojenizm zemininde primer amenore görülebilir (20).

Obezite hastaların en az %30 kadarında görülmektedir.. Artmış androjen düzeyleri obeziteye neden olur, erkek tipi santral obezite vardır. Bel/kalça oranı artmıştır. Santral obeziteyle ilişkili olarak hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık riskleri de artmaktadır. (21)

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bazı ülkeler kıtlık, açlık, yoksulluk gibi ölümlerle mücadele etmeye çalışıp, diğer ülkelerin yardımlarını beklerken, madalyonun diğer

yüzünde obeziteye bağlı olarak genç nüfusta obezite artışı çeşitli sağlık problemlerine yol açmaktadır. PKOS'una sahip olan puberte dönemindeki genç kadınlarda obezite olgularının oranı hızla artmaktadır (22). Polikistik over sendromlu hastaların kilo artışına bağlı olarak hiperandrojenizmin artmasıyla birlikte, obez hastaların, normal kilolu hastalara göre, menstruasyon bozukluk şikâyetleri ve hirsutism problemlerinin arttığı gözlenmiştir (23).

Akne; daha çok genç PKOS'lu kadınlarda yaklaşık %30 oranında görülür. Androjenler, yağ üretiminin artırılmasına ve bakteriyel kolonizasyona zemin oluşturarak akne oluşumuna neden olmaktadır. Alopesi de androjen ilişkili bir süreç olmasının yanında (24) demir eksikliği, yaşlanma vs. gibi nedenlerle de kadınlarda görülebilir (25). Akne ve alopesi, PKOS'lu kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, özellikle tek başlarına olduklarında hiperandrojenizm için kesin bulgular olmamaktadır. (26).



Şekil 2: Polikistik Overlerin Laparoskopik Görüntüsü

http://www.aybalaakil.com/polikistik-over-sendromunda-laparoskopinin-yeri/

1.1.3. Hormonal Değişiklikler

Hastaların yaklaşık yarısında hiperandrojenizm vardır. LH'nın teka hücrelerinden androjen sentezini uyarması, insülin rezistansı, androjen sentezini arttırır. Seks hormonu bağlayıcı protein (SHGB) azalması serbest androjenleri arttırır (26). Total ve serbest testosteron düzeyi artar. Bu ovaryan hiperandrojenizmi gösterir.

Kadınlarda salgılanan testosteronun %75'i over kaynaklıdır ve testosteron overden en fazla salgılanan anrdojendir. Polikistik over sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda androjen seviyelerinin normal olgulara göre %14-25 oranında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Androjenlerin periferik dönüşümü ile östrojen seviyesi artar. Artan östrojen formu ise östrondur. (27)

PKOS hastalarının %40'ında LH konsantrasyonlarının arttığı, %15'inde iste hiperprolatinemi olduğu gözlemlenmiştir. Yüksek LH ve androjen düzeylerinin baskılanması ile anormal hormon artışının düzenlenerek yumurtalıkların aşırı uyarılmasını engellemek tedavi açısından önemlidir.

Gebelik durumlarını önleyen ilaçların kullanımı over morfolojilerini etkileyebilmektedir. USG'de PKO görünümü normal kadınlarda da %20'ye yaklaşan oranlarda görülebilir. Tanı için benzer belirtilere sahip hastalıkların dikkate alınmaması önerilmektedir (28).

Anovulatuar PKOS'lu kadınların yaklaşık olarak %50'sinde adrenallerden kaynaklanan serum DHEAS düzeyleri 8 μg/mL'ye kadar yükselebilir. Bunun nedeni hala tam bulunamamştır. Böbrek üstü bezlerinde tümör şüphesi olmadığı sürece, tanı ve tedavide değişkenlik olmayacağı için PKOS'lu hastaların DHEAS ölçümü yapılmasına gerek olmadığı gözlemlenmiştir. DHEAS seviyesinin 8 μg/mL'yi geçtiği olgularda ise adrenal görüntüleme yapılması uygundur (29).

PKOS'lu kadınlarda yapılan ölçümlerde inhibin-B seviyesinin olması gereken seviyeden daha yüksek olduğunu gözlenmiştir. Bu sonuç, çok ve küçük sayıdaki folliküllerden üretilen inhibin-B düzeyinin artarak FSH düzeyini baskıladığı sonucunu akıllara getirmiştir (30).

Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1); 52 kD ağırlığında, glikoprotein yapıda güçlü bir fibrinoliz inhibitörüdür. Serumda artmış PAI-1 düzeylerinin tromboza yatkınlık ve anovulatuar infertilite ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Plazma açlık insülin seviyelerindeki artış, PAI-1 düzeylerindeki artışla anlamlı korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalar PKOS'lu kadınlarda serum PAI-1 düzeylerinde artış olduğunu ve bu durumun hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yönünden artmış riske katkıda bulunabileceğini vurgulamaktadır (32).

Hastaların %15-20 ‘sinde hiperprolaktinemi görülebilir. Prolaktin seviyesinin yüksekliği, artmış östron seviesine ve buna bağlantılı olarak hipotalamustaki dopamin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (33).

1.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Polikistik over sendromunda kesin etiyoloji bilinmez. Genetik ve çevresel faktörlerin birlikte sendromun özelliklerini ortaya çıkardığı kabul edilir. Genelde ailesel kümelenme olmasına rağmen kesin kalıtım şekli bilinmez. Son zamanlarda insülin rezistansının polikistik over sendromunun patogenetik mekanizmalarının başında geldiği tespit edilse de tanı kriterleri içinde insülin rezistansı yer almaz.

Etiyolojisi tam bilinmeyen PKOS’nu tanımlayan mekanizmalar öne sürülmüştür. Overde steroidogenez ve aromatizasyon bozuklukları, adrenal hiperandrojenizm, hiperprolaktinemi, hipotalamusta dopamin opioid disfonksiyonu, deride androjen yapımı artısı gibi teoriler PKOS’nu tanımlayan mekanizmalardır. (34).

PKOS’da çeşitli morfolojik veya biyokimyasal etkenler nedeniyle overlerin yapısı ve çalışması değişmekte ve buna bağlı olarak androjen salgılanmasında düzensizlikler olmaktadır. Bu da aşağıdaki teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır (35).

1. Hipotalamo-hipofizer defekti
2. Overde steroid sentez defekti
3. İnsülin rezistansı

1.1.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Defekt Teorisi

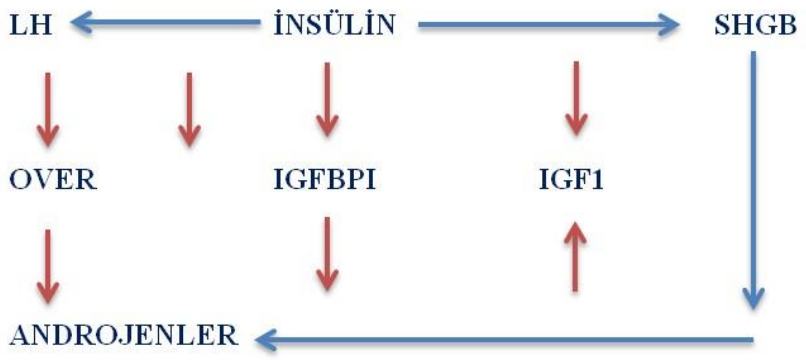
PKOS hastalarında anormal düzeyde GnRH mevcuttur. Bu artış nedeniyle LH sekresyon düzeyinde %30 düzeyinde bir artış görülmektedir. Bu etki GnRH pulsatil salınımının maksimum hızda çalışmasına bağlıdır. Sonuçta overlerde LH etkisi altında androjen yapımının artmasıyla LH/FSH oranı artmaktadır. PKOS’da ki yüksek LH seviyesi aşırı androjen sentezine neden olmaktadır. Artan androjenler over kapsülünün kalınlaşmasına neden olmaktadır. Artan androjenler yağ dokusunda östrojen formuna dönüşür ve östrojen fazlalığı LH üretiminin daha çok artmasına neden olur.

1.1.4.2. Overde Steroid Sentez Defekti Teorisi

PKOS'ta ovülasyon olmamasının nedeni, over seviyesindeki etkenlerin olduğu iddia edilmektedir. Bu teoriye göre overde androjen üretimi öncelikli olarak artar veya FSH baskılandığından etkisi olmadığı için over içindeki androjenler östrojenlere dönüşemez. Bu nedenle folikül içinde artan androjenler folikülün gelişmesini engeller bazı kistler ortaya çıkar. Bu kistlerden salgılanan inhibitör de FSH'yı baskılamaktadır. Sonuç olarak bu teoriye göre androjenlerin östrojenlere dönüşmesi, östrojenlerin de FSH'yı baskılaması nedeniyle foliküllerin gelişmesi önemli ölçüde etkilenmektedir.

1.1.4.3. Hiperinsülinemi Teorisi

Overyal hiperandrojenizm olgularının hemen hemen yarısında insülin direnci ve gizli şeker saptanmıştır. Overlerde insülin ve insülin like growth factor (IGH) için reseptör bulunmaktadır. Bu nedenle hiperinsülineminin overlerde insülin ve insulin like growth factor-1 (IGF–1) yolu ile androjen yapımının artışına neden olduğu gösterilmiştir. Çünkü insülin reseptörleri ile IGF–1 reseptörleri (overde) arasında benzerlik vardır. Ayrıca insülin ve IGF-1'in, sex hormone binding globulin (SHGB) yapımını azalttığı da iddia edilmiştir.



Şekil 3: İnsülin – Over İlişkisi ve Androjen Yapımı

1.2. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı, hiperandrojenemiye bağlı tipik klinik bulguların varlığı ile birlikte hormonal bozuklukların ve ultrasonografide polikistik overlerin gösterilmesiyle konur. Önceleri "National Institute of Health„ (NIH-1990) tarafından belirlenen kriterlerle

PKOS tanısı konurken (36), 2003 yılında Rotterdam‟da bu tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir (37). Rotterdam 2003 kriterleriyle, önceki tanımlamaya yeni fenotipler eklenmiştir. Bu yeni fenotipler;

Hiperandrojenizm/hiperandrojenemi ve polikistik görünümde overleri olan ovulatuar hastalar ve hiperandrojenizm/hiperandrojenemisi olmayan polikistik over görünümü olan oligoanovulatuar hastalardır.

Yeni tanımlanan fenotiplerin sendrom içindeki yeri tartışılmakla birlikte, Rotterdam 2003 kriterleri dünya literatüründe büyük ölçüde kabul görmektedir (38). Polikistik over sendromu tanısı konmadan önce androjen fazlalığı ve anovulasyona yol açabilecek diğer patolojilerin mutlaka dışlanması gerekmektedir.

1.2.1. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Kriterleri - 1990

- Biyokimysasal veya klinik olarak gözlenen hiperandrojenizm
- Yumurtlama düzensizliği (Amenore, oligomenore, oligo-ovulasyon)
- Diğer ilişkili hastalıkların ve faktörlerin dışlanması
- Tanı için kriterlerin üçü de gereklidir**.**

1.2.2. Rotterdam Kriterleri - 2003

- Oligo-ovulasyon ya da anovulasyon (Amenore veya düzensiz uterus kanamaları)
- Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları (Hirsutizm ve/veya artmış serum total/serbest testosteron seviyeleri)
- Polikistik overlerin gösterilmesi

  Tanı için diğer etyolojik faktörler (hiperprolaktinemi, hipotiroidi, klasik olmayan 21-hidroksilaz eksikliği gibi) ekarte edildikten sonra, yukarıdaki 3 kriterin en az ikisi gereklidir.

Hiperandrojenemi, PKOS’nun anahtar özelliği olarak gösterilmekle birlikte, farklı populasyonlarda yapılan çalışmalarda, etkilenen kadınların bir kısmında androjen seviyeleri normal seviyede bulunmuştur. Hiperandrojenemi her zaman klinik bulgu vermeyebilir (39).

FSH ve LH hormonlarının seviyelerinin hesaplanması uygulamada sık şekilde yapılmasına karşın, gerçekte polikistik over sendromunun tanısında tek başına bu hormonların seviyesinin artması, kesin bir katkı sağlayamaz. Hipofizden salgılanan ve oranı artmış olan LH, serum konsantrasyonunun ölçülmesi belirlenemeyebilir. Sendroma sahip kadın hastaların yaklaşık %30' unda LH seviyeleri standart değerlerde gözlenmektedir. Hücre veya sistem içinden gelen LH seviyesi vücut kitle endeksi ile (BMI) pozitif yönde eğilimle korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Bu pozitif yöndeki eğilimlerin polikistik over sendromlarına sahip obez olan kadınlarda bulunan doğal LH düzeylerinin sık rastlanmayan bir durum olmadığını göstermektedir (40).

Bununla birlikte, LH / FSH oranının pozitif yönde artmasının tanıda katkısı çok fazla değildir. Polikistik over görünümü, ultrasonografide kolaylıkla teşhis edilebilmektedir. Polikistik overler, morfolojik olarak büyük olup, çapları 2-8 mm arasında değişen 10 veya daha fazla sayıda kistik folikülün overlerin subkapsüler kenarının altında inci dizisi şeklinde görülmesiyle karakterizedir.

Genel populasyonda kadınların %8-25'inde, oral kontraseptif ilaç kullanan kadınların %14'ünde polikistik overlere benzer görünüm saptanmaktadır. Anovulatuar PKOS olgularında polikistik overlerin görülme sıklığı ise %75 oranındadır (41). Ayırıcı tanıda; hiperandrojenemi ve ovulatuar disfonksiyon ile kendini gösteren durumlar saf dışı bırakılmalı ve göz ardı edilmelidir.



Şekil 4: Polikistik Overlerin USG görüntüsü

Tanı koyulabilmesi için benzer klinik bulguları kapsayabilecek hastalıkların kapsam dışında bırakılması gerekmektedir. Hastalığın ayırt edici tanısında düzeni bozuk olan menstrüasyonlar ve hirsutizme sebep olabilen böbrek üstü bezleri ve hipofiz kaynaklı bazı hastalık durumların hiperandrojenizm görülmesine neden olduğu anlaşılmıştır. Birtakım ilaçların (progestan, steroid, fenitoin vb.) kullanımının hiperandrojenizme neden olduğu yapılan çalışmalar sonucunda açıklanmıştır.

Androjen sekresyonundan sorumlu tutulan bazı tümörler ayırt edici tanıda göz ardı edilmemelidir. Çabuk gelişim gösteren hirsutizm, erkeklik tipi gelişim gösteren bazı olgular, tümoral büyüme ile bağlantılı nedenlerin incelenmesi için önemli bir uyarıcı olabilmektedir. Testesteron seviyesinin > 200 ng/dL, DHEAS seviyesinin > 7,000 ng/mL olması akıllara adrenal - over tümörün bulgusunu getirmektedir. Geç dönemde başlayan ve klasik gelişimden farklı olan KAH (Konjentinal adrenal hiperplazi) adrenal bezlerin yeterkli miktarda kortizol veya aldestoron üretemediği durumlarda aşırı miktarda androjen (erkeklik hormonu) üretimini arttıran kalıtsal bir hastalık olduğundan, 17-OH progesteron seviyesinin pre-foliküler safhada < 3 ng/mL olmasıyla göz ardı edilebilmektedir.

Bu seviyenin yüksek olduğu durumlarda ACTH verilmesinden sonra 17-OH P değerinin belirgin şekilde yükselmesi ile (>15 ng/ml olması) 21-hidroksilaz eksikliği tanısı konulur. Cushing sendromunu akıllara getiren klinik bulguların olması durumunda, 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarı ölçülür. Kortizol kaynağını tespit etmek için, ACTH testi yapılmalıdır.

Prolaktinden kaynaklanan defektler ve tiroid hastalık bulguları ayırt edici tanıda göz önüne alınması gerekmektedir. Bazı hastaların üçte birine yakın oranında prolaktin seviyesinde yükseklikler görülebilir. Ayrıca tiroid hastalıklarında menstruasyon döngülerinde bozukluklar gözlenebilmektedir (42).

17-OH progesteron testi 21-hidroksilaz eksikliğine endeksli Konjentinal adrenal hiperplazi (KAH) taraması için kullanılır. 17-OH progesteronun başlıca üretildiği yer böbrek üstü bezleridir. Yetişkin kadınlarda; folüküler fazda; 80 ng'nin altında, luteal fazda; 285 ng'nin altındadır. Menapoz sonrası ise 51 ng'nin altındadır. Ovulasyon problemin sahip kadınlarda rastgele bir zamanda alınan kanda veya düzenli şekilde

menstruasyon döngüsüne sahip olan hastaların foliküler fazında alınan kanlarındaki sonuçlar 3ng/mL'nin altında ise bu değerler Konjentinal Adrenal Hiperplaziyi'ı saf dışı bırakır. Yüksek değerler görüldüğü zaman ACTH stimülasyon tayiniyle birlikte üst seviyelerde değerlendirme yapılması lazımdır. Bir gece açlık gerektiren bu teste genellikle kortizol ve aldesteron testleri ile bakılmaktadır. 250 µg yapay ACTH toplardamar içine enjekte edilir. Enjeksiyon yapılmadan bir saat öncesinde ve bir saat sonrasında serum 17 –OH progesteron değerlerine bakılıkdıktan sonra, 10ng/mL'nin değerinin üstünde bir artış gözlenmesi 21 hidroksilaz enzim defektini bulgusunu göstermektedir.

Serumdaki ACTH yükselmesine veya baskılanmasına bağlı olarak kortizol hormonunun artış göstermesiyle ortaya çıkan Cushing sendromu, polikistik over sendromu ile benzer klinik belirtiler göstermektedir. Bu belirtiler; Obezite, fertilizasyonun azalması, hirsutizm, akne-sivilce gibi dermatolojik problemler, hipertansiyon, amenore ve oligomenore'dir.

İdeal tayin taraması için bir günlük idrardaki serbest kortizol değerinin ölçülmesidir. Ölçüm sonucunda görülmesi gereken normal değer, 100 µg'dan az olmalıdır. Anormal seviyelerde yani 100 µg'dan yüksek çıkan değelerde ise gelişmiş görüntüleme testlerinin kullanılması gerekmektedir.

Bazı durumlarda anrojen seviyelerinin düzeylerinin yüksek olması belirgin bir ovaryan bozuklukla birlikte görülmeyebilir. Belirtilerinde non-kistik bilateral ovaryan gelişme gözlenebilir. Eğer semptomlar da ani başlangıçlı değil de kademeli olarak ortaya çıkıyorsa bu durumda akla hipertekozis gelmelidir. Genellikle bu hastalarda şiddetli insülin direnci ve akantozis nigrikans görülür.

1.2.3. PKOS ile Ayırıcı Tanı

Polikistik over sendromu ile karışabilmesi mümkün olan aşağıda belirtilen durumlar ayırıcı tanıda mutlaka kullanılmalıdır.

- Cushing Sendromu
- Androjen salgılayan tümörler
- KAH (Konjentinal Adrenal Hiperplazi)

- Hipotroidi (Tiroidin yavaş çalışması)

Belirtilen bu hastalıklar veya metabolik bozukluklar aynı PKOS gibi şişmanlık, aşırı androjen üretimi vb. klinik bulgulara sebep olabilmektedirler.

1.3. İnsülin Direnci ve PKOS

1980 yılında ilk kez Burhen ve ark. polikistik over sendromu ile hiperinsülinizmin ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu tarihten sonra yapılan çalışmalarda reprodüktif ve metabolik bozuklukların beraber olduğu bir tablo olarak kabul görmüştür. Daha ileri çalışmalarda ise insülin ile gonadal fonksiyonlar arasındaki ilişki çözülmeye çalışılmıştır.

Genel anlamda karbonhidrat mekanizması ile hiperandrojenizm arasında ilişki olduğu 1921 yılında Achard ve Thiers tarafından öne sürülmüştür (43). 1947'de diabetes mellitus ile hiperandrojenizm olan kadınlarda cilt lezyonları (akantozis nigrikans) tanımlanmıştır. 1968'de insülin rezistansı ve diabetes mellitusun genetik temellerini araştırmak için ikiz ve aile çalışmaları yapılmıştır. 1976'da Hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve akantozis nigrikans (HAIRAN) sendromu tanımlanmıştır. Hiperinsülinizm ve polikistik over sendromu ilişkisi 1980 yılında tanımlanmıştır (44).

Polikistik over sendromunda hiperinsülinizm varlığı şişmanlıktan bağımsızdır. 1980'li yıllarında ortalarında polkikstik over sendromunda selektif insülin rezistansı olduğu ileri sürülmüş ve 1987'den sonra OGTT bu hastalara test olarak önerilmiştir. Polikistik over sendromunda GnRH analogları ile tonik LH salınımının baskılanmasının androjen düzeylerini tamamen baskılamaması; androjen sentezini etkileyen başka faktörler olduğunu düşündürmüştür.

OGTT ile şişman polikistik over sendromlu kadınlarda ovulasyonu olan hiperandrojenemik kadınlara göre artmış glukoz düzeyleri vardır. Şişman olmayan polikistik sendromlu kadınlarda ise OGTT ile kan glukoz düzeyleri normal değerlerde bulunmuştur. Polikistik over sendromu olan kadınlarda postmenapozal dönemde Tip II diyabet sıklığı artmıştır. Polikistik over sendromlu 20-44 yaş arası kadınlarda National Diabetes Data Group kriterlerine göre %5,3, WHO kriterlerine göre ise %10,3

bozulmuş glukoz toleransı vardır. Dunaif'in çalışmasında ise polikistik over sendromlu kadınların %30'unda glukoz intoleransı olduğu bulunmuştur.

Tablo 2: WHO kriterlerine göre açlık glukozu ve OGTT

Açlık glukozu	< 110 mg/dl Normal
	110-125 mg/dl –Bozulmuş- glukoz-toleransı
	> 126 mg/dl-Tip II Diabetes Mellitus
OGTT (75 gr. Glukoz sonrası 2.saat)	< 140 mg/dl-Normal
	140-199.mg/dl- Bozulmuş-glukoz-toleransı
	> 200-mg/dl-Tip II Diabetes Mellitus

Tüm çalışmaların ve tartışmaların sonunda polikistik over sendromunda tüm yaşlarda toplam %10 kadar glukoz intoleransı olduğu kabul edilmiştir. Polikistik over sendromunda insülin rezistansı ve hiperinsülinizmin tam mekanizması bilinmemekle birlikte; postreseptör defekt, Beta hücre disfonksiyonu veya birkaç mekanzimanın beraber olabileceği düşünülmüştür. Hastalarda teka hücre kültürlerinde LH ve insülin verilmesi tek başına LH verilmesinden daha fazla androjen salınımına neden olmaktadır. Ayrıca LH seviyeleri baskılansa bile insülin rezistansında değişiklik olmamaktadır. Periferde insülin rezistansı olmasına rağmen overde insülinin etkilerinin görülmesi insülinin benzer başka reseptörler üzerinden etki yaptığını veya farklı organlarda kullandığı ikincil habercilerin farklı olduğunu düşündürür.

1.3.1. İnsülin Direncinin Klinik Özellikleri

İnsülin direnci tanısı koymak zordur. İnsülin duyarlılığında kişisel farklılıklar olması ve ölçüm yöntemlerinin net sonuç vermemesi bu zorluğun nedenidir. En çok kullanılan insülin direnci standartlarının belirlenmesindeki altın testlerden biri olan öglisemik-klemp tekniğiyle glukoz hızı ve glukoz kullanımının karşılaştırılmasıyla mutlak insülin direnci saptanmıştır. Fazla insülin kullanımında periferik insülin rezistansından bahsedilir.

Pankreasın kompensasyon yapıp-yapamadığına göre klinik bilgiler olabilir. Tüm polikistik over sendromlu kadınlar insülin rezistansı ve ilişkili metabolik durumlar için risk altındadır. Şişman hastalar 75 gr. ile standart OGTT yapılmalıdır.

1.3.2. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

- Sık örneklemeyle yapılan intravenöz glikoz tolerans testi
- Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
- İnsülin tolerans testi
- Açlık insülin düzeyleri
- Oral glikoz tolerans testi + insülin düzeyleri ve eğri altındaki alanın hesaplanması
- Açlık glikoz ve insülin düzeyleriyle yapılan hesaplamalar;
- HOMAIR-Homeostasis Model Assessment Insülin Resistance
- QUICKI-Quantitative Insülin Sensitivity Check Index

Bu yöntemler içerisinde HECT, halen altın standart olarak kabul edilen en değerli tanı yöntemidir (45). Ancak yapılışındaki zorluklar nedeniyle pratikte kullanım kazanmamıştır ve bu nedenle günümüzde sadece bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Testin temel prensibi, sabit hızda insülin infüzyonu varlığında, kişiyi öglisemide tutmak için verilen glikoz miktarının hesaplanmasıdır (46). Yaratılan hiperinsülinemiye bağlı olarak hepatik glikoz çıkışı baskılanır ve bu sayede verilen glikozun periferik dokularda kullanılabilirliğinin ölçülmesi mümkün olur.

Özel bir hazırlık gerektirmeyişi, kolay ve ucuz olması, eğitimli personele ihtiyaç duyulmaması nedeniyle "Homeostasis Model Assessment of İnsülin Resistance" (HOMA-IR indeksi) günlük klinik uygulamada sıklıkla kullanılan bir insülin direnci ölçüm yöntemidir. Açlık insülin düzeyi (μIU/mL) X, açlık glikoz (mg/dL)/405 formülüyle hesaplanabilir.

İnsülin direncini gösteren sınır değer değişik popülasyon çalışmalarında 2,1-3,8 arasında değişmektedir (47). İnsülinin pulsatil bir salgı kinetiğine sahip olması, rutin ölçüm yöntemlerinde insülin-proinsülinin birlikte ölçülmesi nedeniyle yanlış yorumlamalara yol açabilmektedir (48).

1976 senesinde Kahn ve ark. zayıf kiloda olan puberteye geçiş yapan üç kadında önemli derecede insülin direnci ve akantozis nigrikansın beraber gözlendiğini kanıtlamışlardır (49). Akantozis nigrikans, kasık, koltuk altı, boyun vb. diğer deri kıvrımlarında, kalınlaşmış deri tabakasında koyu renkte karakterize edilmiş bir pigmentasyon bozukluktur. İnsülin reseptör genindeki mutasyonlar sebebiyle meydana gelen insülin direnci ve akantozis nigrikansın beraber görülmeleri Tip A insülin direnci adı verilmektedir. Tip A insülin direnci sendromuna ek olarak hiperandrojenizm bulgularının görülmesiyle oluşan bu yeni duruma "HAIR-AN Sendromu" denilir (50). Tip A insülin direnci sendromu ve HAIR-AN sendromunda insülin reseptör geninde mutasyonlar görülmesiyle beraber polikistik over sendromunda mutasyonlar gözlemlenmemiştir (51).

1980 yılında Bughen ve ark. polikistik over sendromu ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmışlardır. Daha sonra PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin obeziteden bağımsız olarak gözlenebileceği değerlendirilmiştir (52). Fakat daha sonra Ovensen ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda ise insülin direnci olmayan zayıf kilodaki kadınlarda polikistik over sendromu görülebileceği iddia edilmiştir. (53).

Hastalarda insülin direnci ve hiperandrojenemi arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır (54). Hiperandrojeneminin kendisinin insülin direncine neden olabileceği düşünülmekle birlikte, hiperinsülineminin de over kaynaklı androjen üretimini artırdığı ileri sürülmektedir (55). İnsülin yüksek konsantrasyonlarda IGF-Tip1 reseptörlerine bağlanmaktadır. LH'un teka hücrelerindeki androjen üretimi de IGF-1 üzerindendir. İn vitro ortamda, IGF Tip1 reseptörlerinin insülinle aşırı uyarılması sonucu, teka hücrelerinden LH etkisiyle androjen üretiminin arttığı gösterilmiştir (56). Ayrıca insülin, araciğerden SHBG ve IGFBP-1 sentezini inhibe etmektedir. Azalan IGFBP-1 sonucu serbest IGF-1 düzeyi artmakta ve teka hücrelerinden LH bağımlı androjen sentezi artışı gerçekleşebilmektedir (57).

İnsülin direncinin kendisinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve kardiyovasküler hastalık riski oluşturduğu bilinmektedir (58). Polikistik over sendromu olan kadınlarda yapılan birçok çalışmada, hiperandrojenemi ile vasküler fonksiyonlarda izlenen kötüleşmenin ilişkili olduğu ortaya konmuştur (59).

İnsülin direncinin, PKOS tanı kriterlerinden biri olmamasına rağmen, PKOS patogenezindeki rolü göz ardı edilemez. Günümüzde kullanılan insüline duyarlı ilaçlar, ispatlanmış metabolik ve jinekolojik faydaları nedeniyle PKOS tedavisinde eşsiz olarak görülmektedir (60).

1.4. Metabolik Sendrom ve PKOS

Metabolik sendrom; insülin direnci ve obezite ile birlikte hipertansiyon (HT), yüksek trigliserit düzeyleri, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, abdominal obezite ve yüksek açlık kan şekeri (AKŞ) kriterlerinin üç ya da daha fazlasının birlikte olmasıdır. Bu kriterlere göre PKOS metabolik bir sendrom olarak kabul edilmektedir (61).

Metabolik sendrom için 2001 yılında NCEP ATP III'ün (National Education Program Adult Treatment Panel III) yaptığı tanımlama en sık kullanılan tanımlamadır. Ancak en güncel tanımlamayı IDF (International Diabetes Federation) yapmıştır. Bu tanımlama, NCEP'in tanımlamasına benzemekle birlikte, bel çevresi referans değerlerini etnik gruplara özgü alması sebebiyle, ATP III kriterlerinden ayrılmaktadır. Polikistik over sendromu taşıyan olgulardaki metabolik sendrom prevalansı farklı ülke ve etnik gruplarda belirgin farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni diyet, yaşam stilindeki farklılıklar ve genetik faktörler olabilir.

Polikistik over sendromu olgularında, MetS riskinin artmış olması, buna yol açan belirleyicilerin tanımlanmasını gerekli kılmaktadır. İnsülin direnci, PKOS ve MetS arasındaki en önemli patojenik köprüdür. İnsülin direnciyle ilişkili komorbiditeler her iki durumda da yaygın olarak görülmektedir (62). Apridonidse ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS ve MetS gruplarında, hiperandrojenemi sıklığı yüksek bulunmuş olsa da, bunun aksi olarak diğer birçok çalışmada serum androjen seviyeleri iki grup arasında benzer bulunmuştur. Metabolik sonuçları ortaya çıktıkça PKOS'un klinik önemi daha da artmaktadır.

Hastalığın incelenmesi ve tedavisi, kısa dönem semptom kontrolünün ötesinde, kardiyovasküler risklerin erken taranması ve uzun dönemde önlenmesine yönelmektedir.

1.4.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tanımına göre, metabolik sendrom tanısı için, karın bölgesinde yağlanma ile birlikte, aşağıdaki faktörlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir:

- Açlık kan şekeri yüksekliği (≥100 mg/dL) veya tip 2 diyabet
- Tansiyon yüksekliği (≥85/130 mm Hg) veya hipertansiyon hastalığı
- HDL (iyi huylu kolesterol) düşüklüğü (kadınlarda <50 mg/dL)
- Trigliserit yüksekliği (≥150 mg/dL)

Karın bölgesindeki yağlanma "abdominal obezite" olarak adlandırılır ve bel çevresi ölçümüyle değerlendirilir. Abdominal obezite, bel kalça çevresi oranının 0,9'un üzerinde olması olarak da tanımlanmaktadır.

Avrupalı kadınlarda sınır değer; Kadınlarda: ≥ 80 cm şeklindedir.

1.5. PKOS'da Metabolik Bozukluklar

1.5.1. Dislipidemi

Hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar. İnsülin rezistansı da dislipidemiye katkıda bulunur. HDL/LDL oranı azalır. Trigliseridler artar. En iyi lipid belirteci trigliseridlerdir. HDLc kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etkisi en güçlü olan lipittir. HDL/LDL oranının azalması riski arttırır. Çalışmalarda polikistik over sendromu olan kadınların yaklaşık %70'inde lipid düzeylerinin sınırda yüksek olduğu bulunmuştur.

1.5.2. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diabet öyküsü olan kadınlarda ilerleyen zaman içinde tip II diabet gelişme riski artar ve bu hastalarda nedenin Beta hücre disfonkisyonu olduğu düşünülür. Polikistik overli hastalarla yapılmış az sayıda çalışma vardır ve bunlarda gestasyonel diabet gelişimini arttırdığına dair kesin sonuçlar yoktur.

1.5.3. Koroner Arter Hastalığı

Talbott ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmada kontrol gruba göre subklinik aterosklerozun 45 yaş üzerinde arttığını göstermişlerdir. Guziek ve ark. 1966'da karotid arter intima kalınlığının polikistik over sendromlu kadınlarda arttığını göstermişlerdir. Cristian ve ark. 2000'de koroner arter kalsifikasyonlarının arttığını bulmuşlardır. Düzenli egzersiz ve kilo kaybı kardiyovasküler mortaliteyi azaltır. Kardiyovasküler hastalığın klinik olarak oraya konulabilirliği amacıyla PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubunda karotis arter doppleri ile intima media kalınlıkları karşılaştırılmış. Kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan İntimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmış. Ek olarak PKOS grubunda iki kat daha sık aterosklerotik plak belirlenmiş. Retrospektif çalışmalarda PKOS'lu hastaların koroner arterlerinde daha sık arteriyel lezyonlara rastlanmış ve miyokard enfarktüsü açısından belirgin risk artışı saptanmış (63).

1.5.4. Hipertansiyon

Polikistik over sendromul kadınlarda hipertansiyon sıklığı artmıştır. İnsülin rezistansının hipertansiyona da neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle sistolik kan basıncı artar. Yaşları 20-40 olan hastalarda 24 saat kan basıncı takibi ile tansiyon değerlerinin yüksek olduğu ve sol ventrikül duvar kalınlığının arttığı bulunmuştur (64).

1.5.5. Tip II Diabet Riski

1987 yılında Dunaif ve ark. Polikistik over sendromlu kadınlarda glukoz intoleransının daha fazla olduğunu söylediler. Daha sonraki retrospektif çalışmalarda bu kadınlarda %15 tip II diabet riski olduğu söylenmiştir. Bu oran normal popülasyon için %2-3'tür. Legro ve ark. %31,1 bozulmuş glukoz toleransı ve %7,5 tip II diabet olduğunu söylemişlerdir. Ehrmann ve ark. OGTT ile %35 bozulmuş glukoz toleransı %10 tip II diabet olduğunu söylemişlerdir. Tüm çalışmalardan çıkan sonuç etnik köken fark etmeksizin polikistik over sendromlu kadınlarda tip II diabet riskinin kilo ve yaş kontrollü gruba göre 5-10 kat arttığıdır. Aile öyküsü ve şişmanlık ilave risk getirir (65).

Tip 2 diabet olan kadınlarda polikistik over sendromu sıklığı; İlk kez Holte ve ark. tarafından Gestasyonel diabet olan kadınların %41'inde polikistik over morfolojisi, %18 hirsutizm ve %15 düzensiz siklus öyküsü olduğunu söylemişlerdir (66). Daha sonra 31 gestasyonel diabetli kadında yapılan çalışmada %52 polikistik over morfolojisi ve %34 düzensiz adet öyküsü olduğu söylenmiştir. Conn ve ark. Premenapozal dönemde tip 2 diabeti olan 38 kadında %82 polikistik over morfolojisi %52'sinde ise hiperandrojenizm ve/veya menstrual bozukluk olduğunu söylemişlerdir.

Polikistik over sendromu ve diabette insülin rezistansı olması aralarındaki ilişkiyi ortaya koysa da hangi hastada hangi klinik durumun oluşacağı bilinmez. Eş zamanlı ovaryan ve pankreatik defektlerin bu her iki durumun meydana gelmesine neden olduğu düşünülmektedir.

1.6. Kanser ve PKOS İlişkisi

Polikistik overli hastalarda endometriumun kronik karşılanmamış östrojene maruziyeti, bazı hastalarda endometriyal hiperplazi ya da adenokarsinom ile sonuçlanabilir. Ayrıca obezitenin ve hiperinsülineminin de SHBG düzeylerini düşürerek dolayısıyla biyoaktif serbest östradiol düzeylerini yükselterek buna katkısı olmaktadır.

Meme kanseri ile PKOS arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda artmış risk ortaya konulamamıştır. Fakat bu çalışmaların çoğu olgu seçimi ve tasarım açısından eksiklikler barındırmaktadır.

1.7. Obezite ve PKOS İlişkisi

Gelişmiş ülkelerde şişmanlık sıklığı giderek artmaktadır. Diyet ve yaşam tarzı bunun başlıca sebepleridir. Polikistik overli kadınlarda da vücut kitle endeksi normal kabul edilen sınırın genelde üzerindedir. Şişmanlık genelde santral şişmanlık şeklindedir. Santral şişmanlıkta bel / kalça oranı daha fazladır.(Kadınlarda 0,8 ve altındaki değerler normaldir). Vücut kitle endeksi; Ağırlık (kg) / Boy (m^2) olarak hesaplanır.

Polikistik over sendromunda ortalama %30 şişmanlık vardır. Polikistik overdeki şişmanlık başka mekanizmalar ile de ilişkilidir. İnsülin rezistansı şişmanlık varlığında

daha da artar. Kilo artışı ve özellikle santral yağ dağılımı tip II DM, osteoartrit, kardiyovasküler sistem hastalıkları, uyku bozuklukları, endometrium kanseri, meme kanseri, üreme sistemi ile ilgili pek çok bozuklukla ilişkilidir. Şişman polikistik overlilerde spontan ve tedavi ile olan gebelik şansları azalmıştır. Gebelikte ise spontan abortus, fetal anomali, hipertansif ve diabetik gebelik komplikasyonları artmıştır. Polikistik overli kadınlarda kilo kaybı önemli derecede fayda sağlar. Kısa dönemde kilo kaybı (4-6 ay) ; insülin rezistansını, serum insülinini, abdominal yağ birikmini, androjenleri azaltır. Lipid profiline olumlu katkıları olur.

Hastaların uzun dönemde kilolarını tekrar almamaları ve diyet ayarlaması için gerekirse grup terapileri ve haftalık görüşmeler yapılıp kontrolün devamı sağlanmaya çalışılmalıdır. Düzenli egzersiz de kilo kontrolünün uzun dönemde devamı için önemlidir.

Vücut yağ oranının bir göstergesi olarak son zamanlarda üzerinde fazlaca çalışılan bir protein olan leptin polikistik overde de çalışılmıştır.

Bazı çalışmalar leptin verilmesinin gonadotropinleri ve folikül gelişimini arttırdığını bazıları ise azalttığını savunmuştur. Overde leptin üretimi ve leptine ait reseptörler bulunmuştur. Son çalışmalarda leptinin granüloza hücrelerinde LH bağımlı östradiol üretimini arttırdığını göstermişlerdir. Bu da şişman polikistik overlilerde gonadotropinlere bozulmuş bir yanıtın nedeni olabilir.

Polikistik over olanlarda serum leptin seviyelerinin önceleri kontrol hastala göre yüksek olduğu söylense de son zamanlarda tüm çalışmaların sonucu olarak leptin seviyelerinin vücut kitle endeksi ve yağ dağılımı benzer olan olan polikistik overli ve normal kadınlarda birbirinden farklı olmadığı kabul edilmektedir.

Fazla kilonun yanında aşırı zayıflık da üreme sistemini olumsuz etkiler. Vücut kitle endeksinin 19'un altında olması durumunda menstrüel sikluslar bozulur. Vücut ağırlığının en azından %22'sinin yağ doku olması, androjenlerin aromatizasyonu ile östrojen sentezi ve hipotalamus-hipofiz aksı için gereken feedback kontrolün devamlılığı için gereklidir. Kilo azalması ile gonadotropin sentezi bozulur ve LH, FSH'ya göre daha fazla etkilenir.

1.8. İnfertilite ve PKOS İlişkisi

Polikistik overler fazladan androjen üretimine neden olurlar, bunun yanı sıra endokrin değişiklikler de gözlenebilir. Ancak bazı PKOS hastalarında hormon seviyeleri normal gözlenebilir. Hormon konsantrasyonlarının hesaplanması, hastalığın tanısının koyulmasında USG kadar belirici olmamaktadır.

Klinik olarak gözlenen infertilite, adet bozuklukları, insülin direnci ve hirsutizm bulguları vücut kitle endeksinin (BMI) artması ile orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. IVF için başvuru yapan PKOS' lu kadınların serum insülin oranının ölçülmesi bazı durumlarda gereklidir fakat hastanın tedavi sürecini değiştirmemektedir. PKOS olan obez kadınlarda diyabet görülme oranı %11-15 arasındadır ve bu yüksek oran nedeniyle obez hastaların glukoz toleranslarının hesaba katılması önem arz etmektedir. Yapılan daha önceki araştırmalarda; PKOS hastalarında düzenli egzersiz yapılması ve buna bağlı olarak kilo verilmesinin, hastalığın semptomlarını azalmasına, hormon düzeylerinin normalleşmesine ve tedavi sürecinde olumlu bir etki edeceğini kanıtlamıştır.

Klinik bulguların görüldüğü ya da görülmediği olgularda IVF için başvuran hastalarda polikistik overler yaygın şekilde görünmektedir. Polikistik over görülen hastalarda PKOS bulgularının görülmesi (Anovulasyon, LH sekresyonunun fazla miktarda artması) ve diğer infertilite bulgularının görülmesiyle birlikte infertilite oluşmaktadır. PKOS hastalarında en az altı ovualasyon siklusunda gebelik görülmediği durumlarda IVF gerekli olmaktadır.

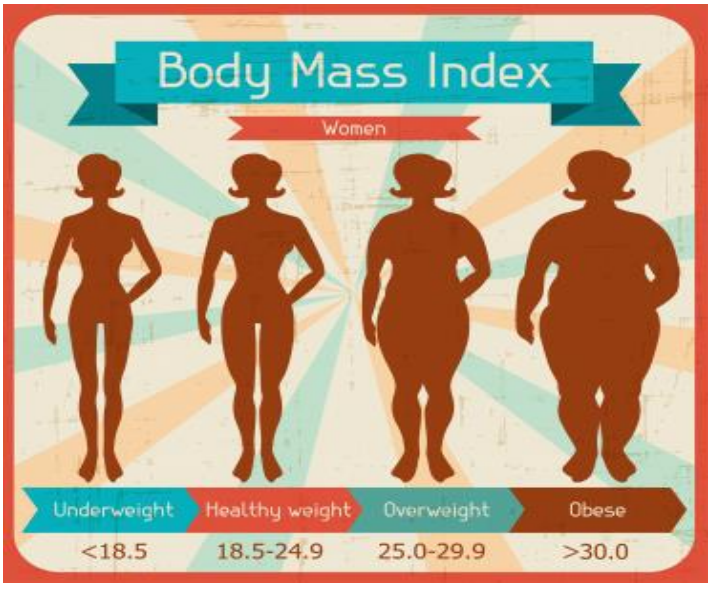
IVF tedavisi olan PKOS'lu hastalarda obezite daha yüksek oranda görülmektedir. Vücut kitle endeksi yüksek (BMI $\geq$25 kg/m^2) olan hastaların gebelik görülme ihtimalinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Obez olan kadınlarda overlerin sayısı ve kalitesi daha düşük olduğundan, obez hastalara IVF tedavisine başlanmadan önce kilo vermeleri önerilmektedir.

1.9. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) Göre Obezite

Dünya Sağlık Örgütünün belirlediği kriterlere göre obezite sınıflaması yapmak için Vücut Kitle Endeksi (BMI-Body Mass Index) ' nin hesaplanması gerekmektedir. WHO'nun Vücut Kitle Endeksi kg/m²cinsinden hesaplamasına göre;

BMI < 18,5 ise Zayıf , **BMI = 18,5 – 24,9 ise Normal Kilolu**

BMI = 25,0 – 29,9 ise Yüksek Kilolu, **BMI > 30,0 ise Obez olarak tanımlanır.**



Şekil 5 : Body Mass Index (Vücut Kitle Endeksi) değerleri

http://ketr.org/post/body-mass-index-and-waist-size-help-evaluate

Risk faktörü profili hesaplamasına göre, PKOS'u olan kadınlarda yaş uyumlu kontrollere göre miyokart enfarktüsü geçirme riski 7,4 kat daha yüksek bulunmuştur (64).

Olgularda, aterosklerozun erken göstergesi olarak endotel disfonksiyonu varlığının kanıtları gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonu, sadece bozulmuş arter dilatasyonu anlamına gelmemekte, ayrıca artmış damar sertliği, hemostaz bozukluğu, hipertansiyon, fibrinoliz bozukluğu ve artmış vasküler oksidatif stresi ifade etmektedir.

2. YÖNTEM

2.1. Hastalar

Bu çalışmaya İstanbul/Ümraniye Erdem Hastanesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Polikliniğine başvuran PKOS tanısı konulan yaşları 22 ile 41 arasında değişen **53 hasta** birey dâhil edildi. **Tanı için 2003 yılında Rotterdam'da yeniden düzenlenen PKOS tanı kriterleri kullanıldı. Bu doğrultuda DM, HT, hiperkortizolemi, hiperprolaktinemi, hipotiroidi, klasik olmayan adrenal hiperplazi ve diğer androjen fazlalığına yol açabilecek sorunları olan olgular dâhil edilmedi. Ayrıca perimenopozal ve postmenopozal kadınlar, jinekolojik cerrahi geçirmiş kadınlar ve böbrek hastalığı olanlar da çalışmanın dışında tutuldu.**

2.2. Çalışma Protokolü

Polikistik overli hastaların izinleri alındı. Tıbbi öykülerinin kaydedilmesini takiben, olguların fiziki muayeneleri yapıldı. Vücut ağırlığı ve boy, olgular hafif giysili ve ayakkabılar çıkarılmış olarak ölçüldü.

Boy, F.Bosch FB 200 (Almanya) dikey boy ölçer, kilo TCS - 200-RT (Çin) baskül ile ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) vücut ağırlığının (kg cinsinden) boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Her katılımcıdan menstruasyonun 2 ile 5. Günleri arasında, en az 10 saatlik açlık sonrasında sabah 08.00 - 10.00 arasında kan alınarak içinde K-EDTA bulunan mor hemogram tüpüne aktarıldı. Kan örnekleri beklenmeden çalışıldı. **Hastaların hemogram kanlarında MPV, PLT, HCT, HGB parametlerinin düzeyleri çalışıldı.**

Amenore veya adet düzensizliği olan olgularda kan alma işlemi, karbonhidrat tüketimi ile ilgili öneriler korunarak rastgele günlerde yapıldı.

Laboratuvar testlerinden; Mindray BC-5380 (Çin) Hemogram cihazında yarı iletken lazer saçılımı prensibiyle çalışıldı. Çalışmada ölçülen değerler ve referans aralıkları tabloda verilmiştir.

Tablo 3: Çalışmadaki referans değerler

Değişkenler	Değerler	Referans Aralıkları
HGB (Hemoglobin)	**g/dL**	**12 – 16**
HCT (Hematokrit)	**%**	**37 – 47**
PLT (Trombosit)	**10^9/L**	**130 – 400**
MPV	**fL**	**6,5 – 12**

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmada polikistik over sendromlu hasta kadınların beslenme durumlarının saptanması için kayıt edilen vücut kitle endeks ölçümleri, yaş, sigara/alkol kullanımı, diyet/spor yapmaları, menstruasyon bilgilerine ilişkin veriler göz önüne alınarak, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Verilerin aritmetik ortalaması, standart sapması, minimum ve maksimum değerleri, dağılımları ve yüzde değerleri hesaplanmıştır.

3. BULGULAR VE YORUMLAR

Çalışma 01.06.2017-01.01.2018 tarihleri arasında yaşları 22 ile 41 arasında değişmekte olan ortalama yaşı 28.52±4,64 olan 53 olgu üzerinde yapılmıştır. BMI düzeyleri gruplandığında; %20,8'i (n=11) zayıf, %34,0'ü (n=18) normal; %26,4'ü (n=14) fazla kilolu ve %18,9'u (n=10) ise obezdir.

Tablo 4 : BMI gruplarına göre yaş değerlendirmeleri

	Yaş		***p***
	Min-Mak (median)	***Ort+SD***	
ZAYIF (n=11)	22-36 (27)	27,64±4,18	***0,181***
NORMAL (n=18)	22-41 (26)	27,22±5,05	
KİLOLU (n=14)	23-35 (30)	29,43±3,98	
OBEZ (n=14)	23-39 (31)	30,60±4,90	

Kruskal Wallis test

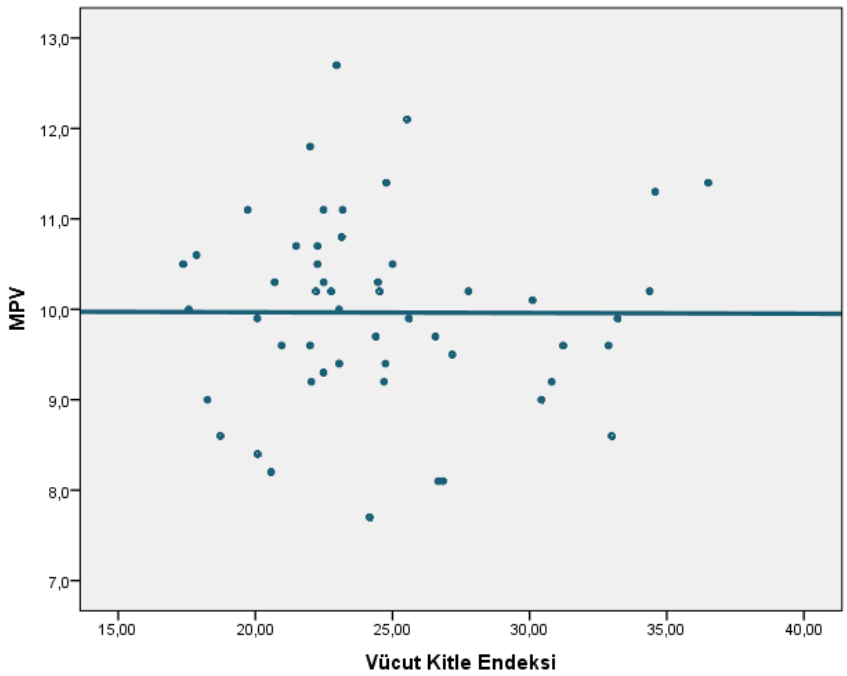
BMI sınıflamasına göre zayıf olguların yaş ortalaması 27,64±4,18; normal grubun ortalama yaşı 27,22±5,05; kilolularda yaş ortalaması 29,43±3,98 ve obezlerin ise ortalama yaşı 30,60±4,90 olarak saptanmıştır. Gruplara göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5 : BMI ile MPV ilişkisi

		MPV
	Min-Mak (median)	***Ort+SD***
ZAYIF (n=11)	8,2-11,1 (9,9)	9,65±0,98
NORMAL (n=18)	7,7-12,7 (10,3)	10,26±1,11
KİLOLU (n=14)	8,1-12,1 (9,8)	9,88±1,08
OBEZ (n=14)	8,6-11,4 (9,8)	9,89±0,91
BMI	**R**	-0,058
	P	***0,681***

r: Spearman's korelasyon katsayısı

BMI sınıflamasına göre zayıf olguların ortalama MPV düzeyi 9,65±0,98; normal grupta ortalama 10,26±1,11; kilolularda ortalama 9,88±1,08 ve obezlerde ise ortalama 9,89±0,91 olarak saptanmıştır. BMI ölçümleri ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Şekil 1).



Şekil 6 : BMI ile MPV ilişkisi

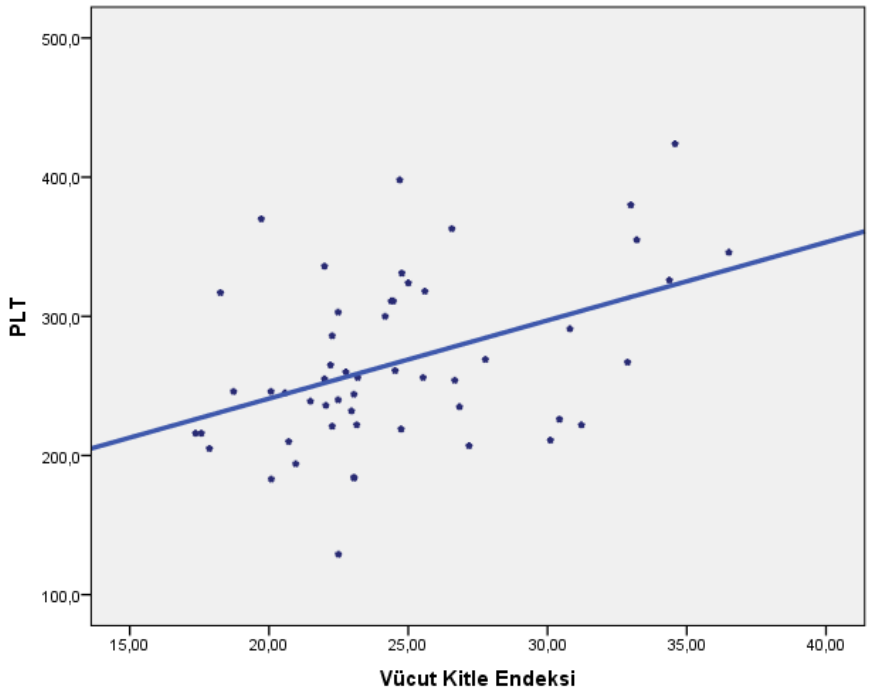
Tablo 6 : BMI ile PLT ilişkisi

		PLT
	Min-Mak (median)	***Ort+SD***
ZAYIF (n=11)	183-370 (216)	240,73±56,18
NORMAL (n=18)	129-336 (242)	244,00±48,20
KİLOLU (n=14)	207-398 (290)	289,79±55,60
OBEZ (n=14)	211-424 (308,5)	304,80±73,04
BMI	**r**	0,384
	p	***0,005*****

Spearman's korelasyon katsayısı ***p<0,01*

BMI sınıflamasına göre zayıf olguların ortalama PLT düzeyi 240,73±56,18; normal grupta ortalama 244,0±48,2; kilolularda ortalama 289,79±55,6 ve obezlerde ise ortalama 304,8±73,04 olarak saptanmıştır.

BMI ile platelet arasında pozitif yönde %38,4 düzeyinde (BMI arttıkça Platelet düzeyleri de artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,384; p=0,005; p<0,01) (Şekil 7).



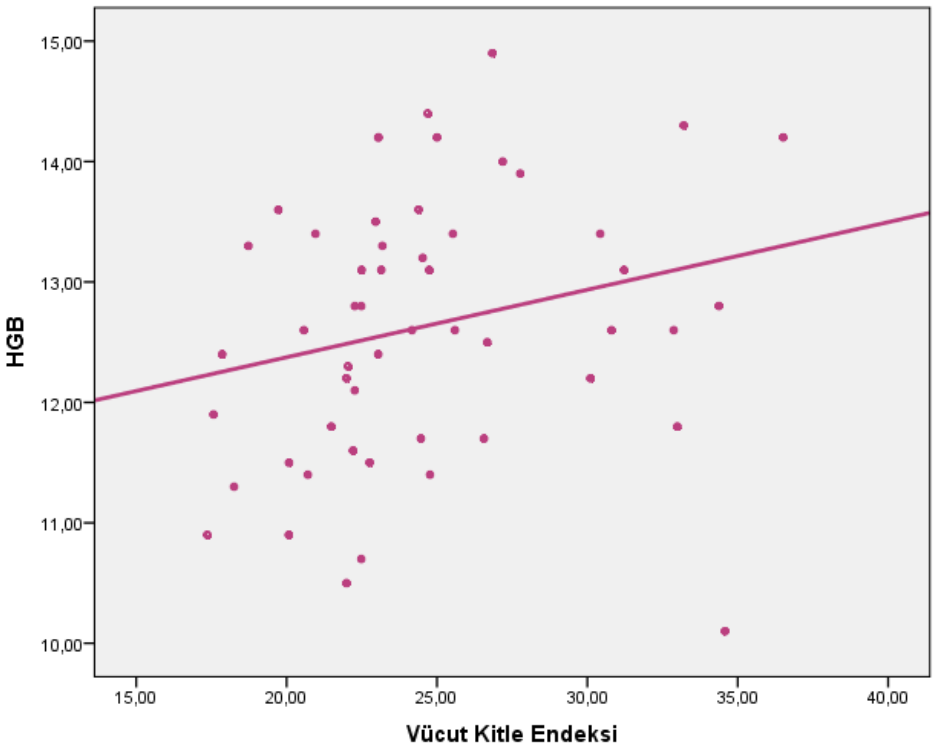
Şekil 7 : BMI ile PLT ilişkisi

Tablo 7 : BMI ile hemoglobin ilişkisi

		Hemoglobin	
		Min-Mak (median)	***Ort+SD***
ZAYIF (n=11)		10,9-13,6 (11,9)	12,11±1,01
NORMAL (n=18)		10,5-14,2 (12,5)	12,48±1,03
KİLOLU (n=14)		11,4-14,9 (13,3)	13,19±1,08
OBEZ (n=14)		10,1-14,3 (12,7)	12,71±1,22
BMI	**R**		0,357
	P		***0,009*****

Spearman's korelasyon katsayısı ***p<0,01*

BMI sınıflamasına göre zayıf olguların ortalama hemoglobin düzeyi 12,11±1,01; normal grupta ortalama 12,48±1,03; kilolularda ortalama 13,19±1,08 ve obezlerde ise ortalama 12,71±1,22 olarak saptanmıştır. BMI ile hemoglobin ölçümleri arasında da pozitif yönde %35,7 düzeyinde (BMI arttıkça homoglobin düzeylerinde de artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,357; p=0,009; p<0,01) (Şekil 3).



Şekil 8 : BMI ile hemoglobin ilişkisi

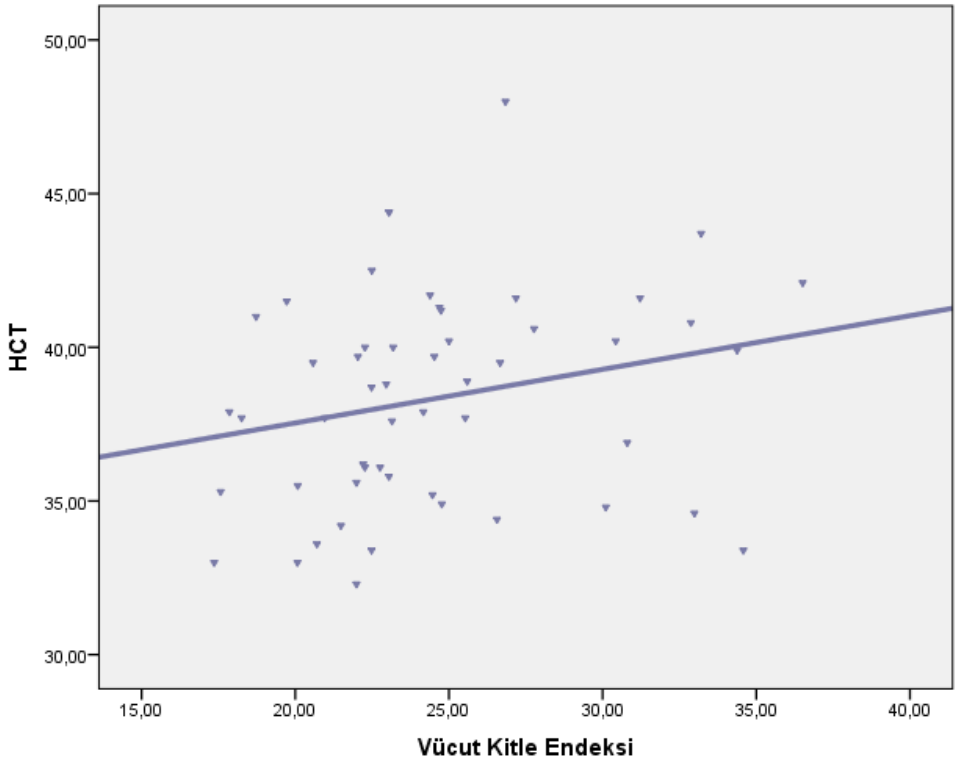
Tablo 8 : BMI ile hematokrit ilişkisi

		Hemotokrit	
		Min-Mak (median)	***Ort+SD***
ZAYIF (n=11)		33-41,5 (37,7)	36,88±3,05
NORMAL (n=18)		32,3-44,4 (37,8)	37,98±3,46
KİLOLU (n=14)		34,4-48 (40)	39,64±3,49
OBEZ (n=14)		33,4-43,7 (40,1)	38,80±3,60
BMI	**R**		0,318
	P		***0,020****

Spearman's korelasyon katsayısı **p<0,05*

BMI sınıflamasına göre zayıf olguların ortalama hemoglobin düzeyi 36,88±3,05; normal grupta ortalama 37,98±3,46; kilolularda ortalama 39,64±3,49 ve obezlerde ise ortalama 38,80±3,60 olarak saptanmıştır. BMI ile hemotokrit düzeyleri arasında pozitif

yönde %31,8 düzeyinde (BMI arttıkça homatokrit düzeyleri de de artış göstermekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r=0,318; p=0,020; p<0,05) (Şekil 4).



Şekil 9 : BMI ile hematokrit ilişkisi

3.1. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizlerin bulunması ve değerlendirilmesi için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, ABD) yazılımı kullanılmıştır. Çalışmadaki bilgiler analiz edilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra değişkenlerin farklı gruplara göre kıyaslanmasında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun bulunmasında Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesi ve analiz edilmesinde ise Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar % 95 oranında doğruluk payında, anlamlılık p<0.05 seviyesinde değerlendirilmiştir.

4.SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmaya dâhil edilen 53 hasta dosyası BMI gruplarına göre WHO kriterleri baz alınarak dört grupta inceleme yapıldı. %20,8'i zayıf, %34,0'ü normal kilolu, %26,4'ü fazla kilolu ve %18,9'u obez olan hastaların MPV, PLT, HGB, HCT değerlerinin analizi yapıldı. Bu analizlere göre gruplar arasında PLT, HGB ve HCT değerlerinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık görüldü. BMI grupları ile MPV, değerleri arasında istatistiksel (Kruskal Wallis testi) bakımdan anlamlı bir farklılık görülmedi.

Çalışmamızdaki 53 hastanın hemogram sonuçları göz önünde bulundurarak analiz ettiğimizde PLT, hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından anlamlı bir sonuç aldığımızı söyleyebiliriz. **BMI oranının artmasının MPV değerlerini etkilemediği, BMI oranı arttıkça PLT, hemoglobin ve hematokrit oranının da arttığı gözlemlenmiştir.** Buna göre PLT değerinin <0,05 olduğu Polikistik Over Sendromlu hastalarda Tip II diabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların riskinin yüksek olduğuna dair raporlar göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik akciğer hastalarında, konjentinal kalp hastalarında ve kronik olarak sigara kullanan kişilerin kan değerlerinde hemoglobin ve hematokrit seviyeleri yüksek olduğu daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Dolayısıyla PKOS nedeniyle infertilite kliniğine başvuran hastaların, IVF programına alınmadan önce kilo vermelerinin ve BMI düşürülerek tedaviye alınmalarının, ovaryan stimülasyon kalitelerinin arttılmalarını sağlamanın yanı sıra, hastanın Tip II diabet, kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon risklerinin azaltılması açısından da yararlı olacağı değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1.Pişkinkaya S, Yıldız B.O.Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36:168-174

2.Şahin L, Kumbak Aygün B.Adolesanda Polikistik Over Sendromu.Fırat Tıp Dergisi.2013,Cilt 18,Sayı 2,066-074,

3.Harris C, Cheung T. PCOS Diet Book. Thorsons Publishing, London, 2002; p:368.

4.Evliyaoğlu O. Polycystic ovary syndrome and hirsutism. Türk Ped Arşivi 2011; 46 Özel Sayı;97-102

5. Atasü T, Sahmay S. Jinekoloji. 2. basım, Nobel Tıp Kitapevi s.329–330. İstanbul 2001.

6. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. Lancet. 1988 Apr 16;1(8590):870-2.

7. Franks H,Mason H, Willis D. 2000 Follicular Dynamics in the policystic ovary syndrome. Mol and Cell Endoc. 163 49-52

8.Stein IF.Duration of infertility following ovarien wedge resection.West J Surg.72;237,1964

9. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, et all. 1991 Lowe dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation 100 women with policystic ovary syndrome. Hum.Reprod. 6, 1095-1099

10. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. Fertil Steril 2010; 94: 1565-74

11. Puistola U, Martikainen H, Ronnberg L. Type IV collagenolytic activity in human preovulatory follicular fluid. Fertil Steril 1986; 45: 578–80.

12. Hughesden P.E.1982. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called hyperthecosis. Obstet.Gynecol.Survey. 37;59-77

13. Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., et al: Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. Hum Reprod 2000; 15:24-28.

14. Elvin,J. A,Yan,C,Clarck, A.T, et all.1999. Revelations of early follicile biology from gene knocout mice. Mol.Cell.Endocrinol

15. Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. Fertility and Sterility. 1998 Aug;70(2):274-8.

16. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Optimal evaluation of theinfertile female. Fertility and Sterility. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S264-7.

17. Turan V,Erdoğan M,Yeniel Ö ,Ergenoğlu M, Kazandı M .The assessment of biochemical,hormonal blood parameters and clinical symptoms of 89 polycystic ovarian syndrome patients. Ege Journal of Medicine 50 (3): 179-182, 2011

18. Yılmaz M,İsaoğlu Ü,Kadanalı S.Polikistik over sendromuna güncel yaklaşım. Haseki tıp bülteni.cilt 47 sayı 1

19. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West J, Jacob HS.Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod.10; 2107-2111, 1995.

20. Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. Endocr Rev. 21; 347-362, 2000.

21. Mason,H. D,Willis, D.S,Beard, R. 1994. estradiol production by granülosa cells of normal and polycystic ovaries. Relationship of menstrual cyle history and concentrations of gonadotrophins and sex steroids in follicular fluid. J.Clin. Endokrinol and Metabol. 79;1355-1360

22. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997 Dec;18(6):774-800.

23. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. Hum Reprod Update.8;231-241,2002

24. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. The British Journal of Dermatology. 1977 Sep;97(3):247-54.

25. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. Clinical Endocrinology. 2007 Dec;67(6):811-5.

26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W,et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2006 Nov;91(11):4237-45.

27. Druckmann, R, Rohr, UD, 2002. IGF-1 in gyneacology and obstetrics ; update 2002. Maturitas 41 : 65-83

28.Baysal B. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. Adolesan sağlığı 2. Sempozyum Dizisi.63;99-107,2008

29. Hoffman D, Klove K, Lobo R. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. Fertil Steril. 42; 76-81, 1980.

30. Speroff L, Frıtz M. A. Anovulasyon ve polikistik over (çeviri: Üstün M.). Erk A, Günalp S. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007 s.465-98.

31.Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 45; 623-629, 1996.

32. Tarkun I, Canturk Z, Arslan BC, Turemen E, Tarkun P. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. Endocr J. 51; 467-472,2004.

33. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM.Fertil Steril. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome.1984 May;41(5):719-25.

34. Krausse MV, Mahan LK. Food Nutrition and Diet Therapy, A Textbook of Nutritional Care. 11th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 2004;570.

35. Yen BS. Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 5th.ed. Elsevier Saunders Publishing, p.597–632. Berlin, 2001.

36.Zawadzki JK. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A,et al,eds. PCOS. Boston,MA,Blackwell. 377-384, 1992.

37. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril.81; 19-25, 2004.

38.Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 91; 456-88, 2009.

39.Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol. 167;1807-12,1992.

40. Taylor A.E., McCourt B., Martin K.A., et al: Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2248-2256.

41. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 333; 853-61, 1995.

42. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. Reprod Biomed Online 2003; 7:602-5.

43. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary

syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:165-9.

44. Cheung LP, Ma RCW, Lam PM, Lok IH, Haines CY, So WY, Tong PCY, Cockram CS, Chow CC,Goggins WB. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 23; 1431-1438, 2008.

45. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med. 346; 393-403, 2002.

46. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a nondiabetic population. Med Clin. 117; 530-533, 2001

47. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. Diabetes Metab. 25; 459-476, 1999.

48. Mykkanen L, Haffner S, Hales C, Ronnemaa T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. Diabetes. 46; 1990-1995, 1997.

49.Kahn CR, Flier JS, Bar RS. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. N Engl J Med 1976 ;294:739-45.

50.Barbieri RL. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: 10 years of progress. J Reprod Med 1994;39:327-36.

51. Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M. Molecular scanning of insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1996 ;81:1979-83.

52. Rosenfield RL, Ehrmann DA.The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. behbEndocr Rev. 2016 Oct;37(5):467-520.

53. Ovensen P, Moller J, Ingerslev HJ. Normal basal and insulinstimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993 ;77:1636 1640.

54. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M.Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. Gynecol Endocrinol. 2016;32(5):343-53

55. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab. 83; 2001-2005, 1998.

56. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. Fertil Steril. 59; 323-31,1993.

57. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 72; 83-9, 1991.

58.Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. Circulation 93; 1331-3, 1996.

59.Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and lowgrade chronic inflammation. J Clin Endocrinol Metab. 89; 5592-6, 2004.

60. Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitizationand inflammation in polycystic ovary syndrome. J Postgrad Med. 50; 140-144, 2004.

61. Speroff L, Frıtz M. A. Anovulasyon ve polikistik over. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007 s.465-98.

62. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markhem S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndome. Obstet Gynecol. 106; 131-137, 2005.

63. Guzick D.S., Talbott E.O., Sutton-Tyrrell K., et al: Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1224-1229.discussion 1229-1232

64. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstet Gynecol Scand. 71; 599-604, 1992.

65. Paradisi G, Steinberg HO, Hempling A, Cronin J, Usak G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. Circulation. 103; 1410-1415,2001.

66. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. Atherosclerosis. 185; 227-39, 2006.