

Farklı Fenotiplere Sahip Polikistik Over Sendromlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Yönünden Değerlendirilmesi

Characteristics of Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome in a Turkish Population: A Prospective Study

^{1b} Bahadır ERTÜRK^a, ^{1b} Recai PABUÇCU^{b,c}, ^{1b} Nafiye YILMAZ^d, ^{1b} Esra İŞÇİ BOSTANCI^e,
^{1b} Hakan TİMUR^f, ^{1b} Emre Gökşan PABUÇCU^b, ^{1b} Tufan ARSLANCA^b, ^{1b} Müge KESKİN^b

^aSincan Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^bUfuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, TÜRKİYE

^cCentrum Tüp Bebek Merkezi, Ankara, TÜRKİYE

^dBilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^eGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, TÜRKİYE

^fOrdu Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ordu, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu oligo/anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrogenemi, polikistik overlerle karakterize heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız farklı fenotiplere sahip polikistik over sendromlu (PCOS) hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesini sağlayarak hastalığın uygun tanı ve tedavisine katkı sağlamaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma Ekim 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi ve Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniklerinde ortak olarak yürütülmüştür. Çalışmaya PCOS tanısı konulan 760 (%89.1) hasta ve 93 (%10.1) sağlıklı birey dahil edilmiştir. PKOS'lu hastalar dört ana fenotipe ayrılmış olup, bu fenotipler hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldılar. **Bulgular:** PKOS fenotiplerinin ülkemizdeki prevalansı 1. fenotip %45.7, 2. fenotip %10, 3. fenotip %17.8 ve 4. fenotip için %26.6 olarak saptandı. Fenotip 1 klinik ve biyokimyasal olarak en hiperandrojen fenotip olarak tespit edildi. 1. ve 2. fenotiplerde BMI değerleri daha yüksekti dolayısıyla obeziteye diğer fenotiplerden daha yatkındılar. Her 4 fenotipin ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$). HOMA indeksi fenotip 1'de en yüksek düzeydi. Metabolik sendrom açısından da fenotip 1 en riskli grubu oluşturmaktaydı ($p<0.05$). **Sonuç:** Farklı PKOS fenotipleri arasında klinik, metabolik ve hormonal parametreler yönünden birçok farklılık mevcuttur. Her fenotip için farklı riskler söz konusu olduğundan PKOS tanısı konulurken hastaların hangi fenotipe dahil olduğu uygun şekilde sınıflandırılmalıdır. Bu sayede hastaların karşılaşılabilecekleri kısa ve uzun dönemli sağlık riskleri daha iyi hesaplanabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu; tanı kriterleri; fenotipler, hiperandrogenizm; insülin direnci; metabolik sendrom

ABSTRACT

Objective: Polycystic ovary syndrome is a heterogeneous disorder characterized by oligo or anovulation, biochemical or clinical manifestations of hyperandrogenemia and polycystic ovaries. The aim of this study was to compare clinical, hormonal, and metabolic variables among polycystic ovary syndrome phenotypes. **Material and Methods:** This prospective cohort study was conducted in Ufuk University School of Medicine and Zekai Tahir Burak Women Health, Education and Research Hospital between October 2013 and May 2015. During this period, a total of 760 subjects were diagnosed as PCOS and were defined as eligible for the prospective follow-up. Patients with PCOS were further divided into four main phenotypes based on diagnostic features. Additionally, total of 93 subjects were included in the prospective follow-up as for the control group. Clinical and biochemical variables were compared between PCOS phenotypes and the control group. **Results:** The overall prevalence of phenotypes 1, 2, 3 and 4 in our population were found as 45.7%, 10%, 17.8% and 26.6%, respectively. Phenotype 1 was the most hyperandrogenic group in terms of clinical and biochemical features and associated with higher waist-to-hip ratio when compared with other phenotypes. Body mass index (BMI) values were significantly higher in Phenotype 1 and 2 than other phenotypes and controls. Mean systolic and diastolic blood pressure of each phenotype were significantly higher than the control group ($p<0.05$). Homeostatic Model Assessment Insuline Resistance (HOMA-IR) levels were significantly higher in phenotype 1 than other groups ($p<0.05$). Metabolic Syndrome prevalence was significantly higher in phenotype 1 when compared with other phenotypes ($p<0.05$). **Conclusion:** There are significant differences in terms of clinical, hormonal, metabolic features between different PCOS phenotypes that evaluated according to diagnostic criterias. Since each phenotype reveals different metabolic and cardiovascular risks, subjects that diagnosed with PCOS should be carefully evaluated and classified according to individual phenotype. Following appropriate phenotypical classification of patients that diagnosed with PCOS, short and long term health risks would be better clarified.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; diagnostic criteria; phenotypes; hyperandrogenism; insulin resistance; metabolic syndrome

Correspondence: Tufan ARSLANCA
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: drtufanarlanca@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 21 Dec 2020 Accepted: 09 Feb 2021 Available online: 23 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2021 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Polikistik Over Sendromu (PKOS) oligo-ovulasyon veya anovulasyon, hiperandrojenemi bulguları ve çok sayıda küçük ovaryan kistlerle karakterize üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir endokrinopatidir. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10 kadarı bu hastalıktan etkilenir.¹⁻³

Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından anovulasyon ile birlikte görülen bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır.⁴ 80 yıldır devam eden araştırmalarla sendromla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen henüz sendromun etiyopatogenezi net ortaya konulamamıştır. Sendromun heterojen bir karakterde olması tanı kriterleri konusunda görüş birliğini zorlaştırmıştır.

PKOS ve anovulasyonun yol açabileceği klinik problemleri engellemek için bu hastalar tedavi edilmelidir. Bu aynı zamanda modern koruyucu hekimliğin önemli bir görevidir. Hastalığın etkin bir tedavisinin yapılabilmesi için öncelikle uygun tanının konulması şarttır. PKOS için tanı kriterleri halen tartışılmaya devam etmektedir.

Önemli bir konsensüs toplantısı Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Sağlığı Derneği (ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam'da yapıldı. PKOS tanısı için hastanın üç majör kriterden en az iki tanesine sahip olması gerektiği belirtildi.

1. Oligo/anovulasyon

2. Hiperandrojenizm (Klinik veya biyokimyasal bulgular)

3. Polikistik overler (Ultrasonografi ile belirlenen) ve diğer androjen fazlalığı bozuklukları dışlanmalıdır.⁵

PKOS'lu hastalar bu tanı kriterlerine göre dört ana fenotipe ayrılırlar.(Tablo 1) Bu çalışmada amacımız farklı fenotiplere sahip PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesi, benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılarak hastalığın uygun tanı ve tedavisine önemli bir katkı yapılmasını sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ekim 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi ve Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve

TABLO 1: PKOS Fenotiplerinin klinik özellikleri.

PKOS Fenotipleri	Anovulasyon	Hiperandrojenemi	Polikistik Overler
Fenotip 1	+	+	+
Fenotip 2	+	+	-
Fenotip 3	-	+	+
Fenotip 4	+	-	+

Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvurmuş PCOS hastaları dahil edildi. 760 hastaya Rotterdam Kriterlerine göre PKOS tanısı konuldu. 93 hasta kontrol grubuna alındı. Çalışma prospektif olarak yürütüldü. Çalışma protokolü için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul tarafından onaylandı (2013-3110201 33). Ayrıca hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmada yer alan tüm hastalar 18-40 yaş aralığında, kronik ve tedavi gerektiren ek bir hastalığı olmayan, antihipertansif, antidiyabetik, antihiperlipidemik ve oral kontraseptif kullanımı olmayan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubundaki hastalar düzenli adet gören, hiperandrojenizm bulgusu olmayan ve normal USG görünümlü overlere sahip hastalar arasından seçildi. Hastaların ultrasonografik değerlendirilmesinde General Electric Logiq 7 USG cihazı kullanıldı. PKOS tanısı için Rotterdam Kriterleri kullanıldı. Rotterdam Kriterleri'ne göre üç kriterden en az ikisini taşıyanlar PKOS olarak kabul edildi. Bu kriterlere göre hastalar 4 farklı fenotipe ayrıldı. Beşinci gruba kontrol grubu hastaları dahil edildi.

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil hastaların kan basıncı, boy ve kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri kaydedildi. Kan basıncı ölçümü hastaların en az on dakika dinlenmeleri sonrası, oturur pozisyonda, sol koldan manuel analog manometre kullanılarak yapıldı. Kilo ölçümünde analog tartı kullanıldı. Ölçümler hasta üzerinde günlük kıyafetler varken yapıldı. Boy ölçümünde stadiometre kullanıldı. Vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek BMI hesaplandı. Bel çevresi ölçümü göğüs kafesi ile crista iliaca-alar arasındaki en küçük çevre ölçülerek yapıldı. Kalça çevresi ölçümü kalçanın en geniş yerinden ölçülerek yapıldı. Ardından Bel/Kalça oranı hesaplandı.

Hirsutizm skoru modifiye Ferriman Gallwey Skorlama sistemi kullanılarak hesaplandı. Bu metot ile toplam dokuz vücut bölgesinin (üst dudak, çene, göğüs bölgesi, karnın üst ve alt bölgeleri, sırtın üst ve alt bölgeleri, kol ve bacakların üst kısımları) her birine kıl dağılımına göre 0-4 puan arası puan verildi. Toplam puanı 8 ve üzerinde olanlar hirsutizm kabul edildi.

Tüm hastalara jinekolojik ultrasonografik değerlendirme yapıldı. USG'de çapı 2-9 mm arasında en az bir overde 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya over hacminin $>10 \text{ cm}^3$ olması polikistik over olarak tanımlandı. Over hacmi ölçümünde; $0,5 \times \text{Uzunluk} \times \text{En} \times \text{Kalınlık}$ formülü kullanıldı.

Hastalardan kan örnekleri menstrüasyonun 3. ve 5. günleri arası, 12 saat açlıktan sonra, sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alındı. Spontan menstrüasyonu olmayan hastaların βhCG testi ile gebelik ekarte edildikten sonra medroksiprogesteron asetat tedavisi sonrası menstrüasyonu sağlandı.

Tüm hastalardan venöz kanda açlık kan şekeri (mg/dl), insülin açlık ($\mu\text{U/ml}$), total kolesterol (mg/dl), High Density Lipoprotein (HDL) (mg/dl), Low Density Lipoprotein (LDL) (mg/dl), trigliserid (mg/dl), FSH (mIU/ml), LH (mIU/ml), östradiol (mIU/ml), prolaktin (ng/ml), DHEA-S (ng/dl), 17 Hidroksiprogesteron (ng/ml), serbest testosteron (pg/ml), testosteron (ng/ml), TSH ($\mu\text{U/ml}$), serbest T3 (pg/ml), serbest T4 (ng/dl) değerlerine bakıldı.

Alınan kanlarda FSH, LH, östradiol, prolaktin, DHEA-S, testosteron, TSH, serbest T3, serbest T4, açlık insülin ölçümleri kemilüminesan mikropartikül immün assay yöntemi ile (Abbott Architect i2000) yapıldı. 17 Hidroksiprogesteron, serbest testosteron radyo immün assay yöntemi ile çalışıldı. AKŞ, kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ölçümleri spektrofotometrik yöntemle (Abbott Architect C8000) yapıldı.

HOMA-IR indeksi her hasta için $[(\text{Açlık Kan Şekeri} \times \text{İnsülin Açlık}) / 405]$ hesaplandı.

Ayrıca hastalardan santral obezite; bel çevresi $>88 \text{ cm}$, artmış kan basıncı; sistolik $\geq 130 \text{ mmHg}$, diyastolik $\geq 85 \text{ mmHg}$, artmış trigliserid düzeyi; $\geq 150 \text{ mg/dl}$, azalmış HDL düzeyi; $<50 \text{ mg/dl}$, artmış açlık kan şekeri düzeyi; $\geq 100 \text{ mg/dl}$ gibi kriterlerden 3 veya daha fazlasını içeren hastalar metabolik sendromlu olarak kabul edildi.⁶

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

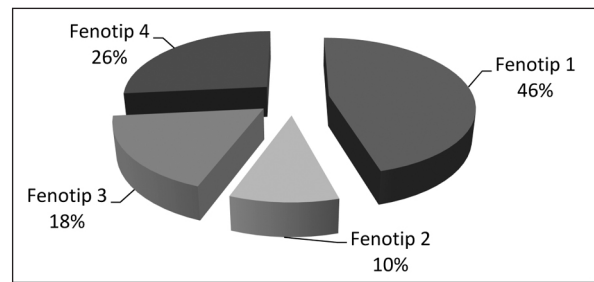
İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Kantitatif (nicel) veriler için ise tanımlayıcı istatistiksel metodlardan ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Verilerin karşılaştırılmasında oranlar için ki kare testi kullanılırken, normal dağılım gösteren parametrelerin üç ve üç üstü gruplar arası karşılaştırmalarında One Way ANOVA kullanıldı. Metabolik sendrom için binominal lojistik regresyon analizi uygulandı. Metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünülen risk faktörleri ile öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde $p < 0.25$ olan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde modele dahil edildi Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ değerleri kabul edildi.

BULGULAR

PKOS tanısı konulan hastaların 347 tanesi fenotip 1, 76 tanesi fenotip 2, 135 tanesi fenotip 3, 202 tanesi fenotip 4 fenotiplerine sahipti.(Şekil 1)

Ortalama BMI açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte BMI, 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0.023$). 2.fenotipte BMI kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek saptandı.(Tablo 2)

Ortalama bel/kalça oranı açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte bel/kalça oranı (0.80 ± 0.07), 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti ($p: < 0.001$). 2.fenotip, 3.fenotip, 4.fenotip ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark izlenmedi. (Tablo 2)



ŞEKİL 1: Polikistik Over sendromu fenotipleri dağılımı.

Ortalama kan basıncı açısından değerlendirildiğinde, 1.fenotipte ortalama sistolik (114.42± 9.93 mmHg) ve diastolik (74.73± 8.13 mmHg) kan basıncı 3.fenotip, 4.fenotip ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti (p: <0.001). (Tablo 2)

Ortalama modifiye Ferriman Gallwey Skoru (FG) açısından karşılaştırma yapıldığında 1.fenotipte FG Skoru (16.0±4.4) diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti (p:<0.001). (Tablo 2)

HOMA indeksi, 1.fenotipte (2.6±1.4) diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek saptandı (p:<0.001). (Tablo 3)

2. fenotipte HDL kolesterol (57.3±11.9) ve trigliserid (98.0±33.4) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken (p:<0.001), LDL kolesterol düzeyi 1. Fenotipte (103.7±26.3) diğerlerine kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p:<0.001). (Tablo 4)

Metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde en fazla hastanın 31 hasta (%8.9) ile 1. fenotipte olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Onu 2. fenotip 6 hasta (%7.9), 3. fenotip 8 hasta (% 5.9) ve 4. fenotip 9 hasta (% 4.5) ile takip etmekteydi. Kontrol grubunda ise 1 hasta (%1.1) mevcuttu. (Tablo 5)

Metabolik sendrom için risk faktörü olabilecek değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde etkili olduğu belirlenen BMI, Ferriman Gallwey Skoru, HOMA İndeksi, LDL ve total testosteron çok değişkenli analize dahil edildi (p<0.25). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise BMI ve HOMA indeksinin risk faktörü olduğu belirlendi. BMI 1 birim arttığında metabolik sendrom riski 1.284 kat (%95 CI 1.199-1.374) artmaktadır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (Wald=51.727; p<0.001). HOMA indeksi bir birim arttığında ise metabolik sendrom riski 5.079 kat (%95 CI 1.788-14.427) artmaktadır (Wald=9.311; p=0.002).

TARTIŞMA

PKOS tanısında Rotterdam kriterleri dünya genelinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. En fazla sayıda fenotipi içeren Rotterdam kriterleridir. Çalışma eğer NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) kriterlerine göre dizayn edilseydi fenotip 3 (n=135) ve fenotip 4 (n=202) çalışma dışı bırakılacaktı. Eğer çalışma AE-PCOS (Androjen Fazlalığı ve

TABLO 2: Polikistik Over Sendromlu hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	PKOS (n=760)				Kontrol (n=93)		p (Farklı PKOS fenotipleri ve kontrol grubu arasındaki post hoc test)									
	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4	Fenotip 4		1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5
Yaş	21.2±3.7	21.5±5.0	22.7±4.4	21.7±4.6	22.9±5.1		NS	0.001	NS	0.022	0.011	NS	0.049	0.020	NS	NS
Kilo (kg)	64.5±12.8	62.7±9.9	61.7±11.5	61.1±10.6	57.4±8.5		NS	NS	0.028	<0.001	NS	NS	0.004	NS	NS	NS
Boy (cm)	162.8±5.1	163.2±4.4	163.6±5.4	162.6±5.3	161.6±5.5	0.057	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BMI (kg/m ²)	24.3±4.4	23.5±3.4	23.0±4.1	23.1±4.0	22.0±3.1		NS	0.008	0.020	<0.001	NS	NS	0.049	NS	NS	NS
Bel Çevresi (cm)	79.4±11.9	76.4±10.5	75.5±9.9	74.0±11.1	72.9±8.5		NS	0.006	<0.001	<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Kalça Çevresi (cm)	99.3±10.1	98.2±10.7	97.8±9.8	96.8±10.7	96.0±6.9	0.004**	NS	NS	0.002	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Bel Kalça Oranı	0.80±0.07	0.78±0.05	0.77±0.05	0.76±0.05	0.76±0.05		NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	114.42±9.93	113.82±8.98	110.78±10.70	111.19±9.80	99.78±8.97		NS	0.003	0.001	<0.001	NS	NS	<0.001	NS	<0.001	<0.001
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	74.73±8.13	74.21±7.92	71.22±7.74	71.73±7.41	60.88±6.37		NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	<0.001	NS	<0.001	<0.001
FG Skor	16.0±4.4	12.7±2.9	11.9±3.9	4.6±1.9	2.4±1.7		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	NS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PCOS: polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis * p<0.05 ** p<0.01

TABLO 3: PKOS fenotipleri ve kontrol grubunun glukoz metabolizması yönünden değerlendirilmesi.

	PCOS (n=760)																
	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4	Kontrol	p	1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	p											
AKŞ (mg/dl)	88.3±7.1	87.8±7.6	87.3±7.0	87.7±7.5	86.2±7.8	0.172	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
İnsülin Açlık (µU/ml)	11.6±5.9	10.6±5.6	8.6±4.1	9.5±5.0	8.2±3.8	<0.001	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	0.005	NS	NS	NS	NS
HOMA İndeksi	2.6±1.4	2.3±1.3	1.9±1.0	2.1±1.2	1.8±0.9	<0.001	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	NS	0.006	NS	NS	NS	NS

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

TABLO 4: PKOS fenotipleri ve kontrol grubunun lipid profili yönünden karşılaştırılması.

	PCOS (n=760)																
	Fenotip 1	Fenotip 2	Fenotip 3	Fenotip 4	Kontrol	p	1 ile 2	1 ile 3	1 ile 4	1 ile 5	2 ile 3	2 ile 4	2 ile 5	3 ile 4	3 ile 5	4 ile 5	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	p											
HDL (mg/dl)	53.8±10.4	57.3±11.9	53.7±10.4	54.9±11.2	53.1±10.4	0.010*	0.011	NS	NS	NS	0.025	NS	0.024	NS	NS	NS	NS
LDL (mg/dl)	103.7±26.3	103.4±21.9	92.9±26.1	93.0±23.4	86.9±20.8	<0.001**	NS	<0.001	<0.001	<0.001	0.025	0.015	<0.001	NS	<0.001	NS	NS
Trigliserid (mg/dl)	89.6±31.5	98.0±33.4	83.8±33.6	93.0±36.6	76.4±28.9	<0.001**	NS	NS	NS	NS	0.006	NS	<0.001	NS	NS	NS	<0.001
Total Kolesterol (mg/dl)	175.4±30.9	180.4±27.8	163.4±31.6	166.5±27.7	155.3±22.7	<0.001*	NS	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	NS	NS	NS	0.020

PCOS, polycystic ovary syndrome; NS, not significant; NA, not applicable; One way Anova, Kruskal Wallis* p<0.05 ** p<0.01

PCOS Derneği) kriterlerine göre dizayn edilseydi fenotip 4 (n=202) çalışma dışı bırakılacaktı. Bu nedenle Rotterdam kriterlerini kullanarak hem en kapsayıcı hem de farklılık ve benzerlikleri en iyi şekilde ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda ülkemizde PKOS fenotipleri açısından fenotip 1'in %45 ile en yüksek prevalanslı fenotip olduğu görülmektedir. Fenotip 2, %10 ile prevalansı en düşük fenotiptir. Fenotip 4'ün %26 prevalansını, fenotip 3'ün %16 prevalansı izler. Birçok farklı ülkede yapılan çalışmalarda fenotiplerin prevalansları farklılık göstermekle birlikte fenotip 1 tüm çalışmalarda en yaygın fenotip olarak izlenmektedir. Welt ve ark.nın çalışması ile Dewailly ve ark.nın çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde fenotip 2 en düşük prevalansa sahip fenotip olmuştur.^{7,8} PKOS'un multifaktöriyel ve poligenik olan genetik bir temel zeminde geliştiği yönünde fikirler mevcuttur.⁹ Farklı fenotip prevalansları, değişik coğrafi konumda bulunan hastaların genetik ve multifaktöriyel özellikler açısından farklı etkilere maruz kalmasının sonucu olarak yorumlanabilir.

PKOS gelişme olasılığı obezite varlığında artmaktadır.¹⁰⁻¹² PKOS'lu hastalarda santral tip obezite daha sık gözlenir. Bu da kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda kilo ortalaması en yüksek olan fenotip, 64,5 kilogram ile 1. fenotiptir. Obezite PKOS patofizyolojisine insülin direncini artırarak ve hiperinsülinemiye neden olarak katkıda bulunur.^{13,14} Shroff ve ark.nın çalışmasında BMI değerinin fenotip 1, 2 ve 3'de, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit edildi.¹⁵ Guastella ve ark.nın çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 2'de fenotip 3 ve 4'e göre daha yüksek BMI saptandığı belirtildi.¹⁶ Hsu ve ark.nın çalışmasında fenotip 1'de kontrol grubuna göre BMI değeri anlamlı yüksek bulunmuştur.¹⁷ Bu çalışmalarda bizim çalışma-

TABLO 5: PKOS fenotipleri ve kontrol grubundaki metabolik sendrom prevalansı.

	PCOS (n=760)				Kontrol (n=93)		Test İstatistiği	p
	Fenotip 1 n(%)	Fenotip 2 n(%)	Fenotip 3 n(%)	Fenotip 4 n(%)	n(%)			
Bel çevresi >88 cm	65(18.7)	9(11.8)	14(10.4)	24(11.9)	5(5.4)	14.919	0.005**	
Trigliserid \geq 150 mg/dl	21(6.1)	6(7.9)	9(6.7)	18(8.9)	4(4.3)	2.791	0.593	
HDL<50 mg/dl	100(28.8)	18(23.7)	52(38.5)	64(31.7)	36(38.7)	8.602	0.072	
Kan basıncı \geq 130/85 mmHg	20(5.8)	4(5.3)	4(3.0)	5(2.5)	-	8.843	0.065**	
AKŞ \geq 100 mg/dl	28(8.1)	6(7.9)	9(6.7)	15(7.4)	5(5.4)	0.917	0.922	
Metabolik Sendrom	31(8.9)	6(7.9)	8(5.9)	9(4.5)	1(1.1)	9.659	0.047*	

Ki-kare Test * p<0.05 ** p<0.01

mıza benzer şeklide fenotip 1 obezite açısından riskli bir konumdadır. Ancak literatürde nadir de olsa fenotipler arasında BMI değerleri arasında fark izlenmeyen çalışmalar mevcuttur.¹⁸

Kalça çevresi ölçümleri açısından değerlendirildiğinde fenotip 1 en yüksek değere sahipti ancak kontrol grubuyla arasında istatistiksel açıdan fark bulunmaktaydı. Bel/kalça oranı önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Bu açıdan fenotip 1'in bizim çalışmamıza göre daha fazla risk taşıdığı tespit edildi. Bel/kalça oranı açısından Chae ve ark.nın çalışmasında en yüksek değere fenotip 2 ulaştı. Fenotip 1 ve fenotip 2'deki bel/kalça oranı fenotip 3 ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı.¹⁹ Ayrıca Hsu ve ark.nın çalışmasında tüm fenotiplerin bel/kalça oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek izlendi. Fenotip 1 ve fenotip 2, fenotip 3 ve fenotip 4'e göre daha yüksek oranlara sahipti.¹⁷

PKOS tanısı konulmuş hastalar hipertansiyon ve koroner arter hastalığı yönünden artmış risk taşırlar.²⁰ Hipertansiyon hem metabolik sendromun önemli bir komponentidir, hem de kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizm nedeni ile PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon gelişimine yatkınlık vardır. Özellikle postmenopozal PKOS'lu kadınlarda diğer kadınlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon tespit edilmiştir.²¹ Çalışmamızda en yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamasına 1.fenotip sahipti. Chae ve ark.nın çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 2'de sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Ayrıca fenotip 4'de diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı

yüksekti.¹⁹ Daan ve ark.nın çalışmasında fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3'ün sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak fenotip 4'e göre anlamlı ölçüde yüksektiler.²² Welt ve ark.nın çalışmasında fenotipler arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu.⁷ Yine Dilbaz ve ark.nın çalışmasında fenotipler arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yoktu.¹⁸ Çalışmamızda izlenen kontrol grubuna göre anlamlı yüksek kan basıncı değerleri PKOS'lu hastaların hipertansiyona karşı risk altında olduklarının önemli bir göstergesidir. Özellikle fenotip 1 hastaları daha yüksek bir risk ile karşı karşıyadır. Tüm PKOS hastaları hipertansiyon riski konusunda bilgilendirilmeli ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda teşvik edilmelidir.

Günümüzde modifiye Ferriman Gallwey Skorlama sistemi hirsutizmin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Hirsutizmi tanımlayan eşik değer üzerinde tartışmalar devam etmektedir.^{23,24} Bizim çalışmamızda 8 ve üzerindeki değerler hirsutizm olarak kabul edildi. Fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 3, fenotip 4 ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek modifiye Ferriman Gallwey Skorlarına sahipti. En yüksek skora ise fenotip 1 sahipti. Guastella ve ark.nın çalışmasında fenotip 1 ve fenotip 2 en yüksek skorlara sahipti. Fenotip 3'ün ise fenotip 4 ve kontrol grubuna göre daha yüksek skoru mevcuttu.¹⁶ Welt ve ark.nın çalışmasında en yüksek skora fenotip 2 sahipti. Diğer fenotipler ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu.⁷ Guo ve ark.nın çalışmasında en yüksek skora fenotip 3 sahipti.²⁵ Wiltgen ve ark.nın çalışmasında fenotip 1 ve

fenotip 3 ün skoru kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ancak hiperandrojenik bu fenotipler arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.²⁶ Çalışmamızda hiperandrojenik PKOS fenotipleri arasında en yüksek modifiye Ferriman Gallwey skoruna fenotip 1 sahipti. Hirsutizm hiperandrojenizm için yeterli kanıt oluşturur. Bu da fenotip 1'in klinik olarak daha hiperandrojen bir fenotip olduğunun göstergesidir.

İnsülin direncinin önemli bir göstergesi olan HOMA-IR açısından karşılaştırıldığında fenotip 1 en yüksek değere sahipti. Ayrıca Fenotip 2'de HOMA-IR indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Wiltgen ve ark.nın çalışmasında da fenotipler arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. HOMA-IR indeksi açısından değerlendirildiğinde ise fenotip 1 en yüksek değere sahipti.²⁶ Panidis ve ark.nın çalışmasında en yüksek HOMA-IR indeksi değerine fenotip 1 sahipti. Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ancak fenotipler arasında anlamlı farklılık izlenmedi.²⁷ Wang ve ark.nın çalışmasında ise fenotip 1, fenotip 2 ve fenotip 4 arasında benzer insülin dirençleri saptandı.²⁸ İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli bir parçasıdır. Çalışmamızda en hiperandrojenik fenotip olarak saptanan fenotip 1'in aynı zamanda insülin direnci açısından da en yüksek grup olarak saptanması, hiperinsülineminin hiperandrojenik etkisi ile açıklanabilir gibi görünmektedir.

PKOS'lu kadınlarda dislipidemi sık görülen metabolik bozukluklardandır. Klasik aterosjenik lipid profiline sıklıkla rastlanır. Yüksek LDL, trigliserid, total kolesterol ve düşük HDL düzeyi ile karakterizedir.²⁹ Bu değişiklikler PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırlar. Çalışmamızda hiperlipidemi açısından değerlendirildiğinde en yüksek total kolesterol değerine fenotip 2 sahipti. Onu fenotip 1 takip etmekteydi. 1. ve 2. fenotipler diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek total kolesterol değerlerine sahipti. Trigliserid düzeyi açısından fenotip 2 ve fenotip 4 yüksek değerlere sahipti ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. En yüksek LDL değerine ise fenotip 1 ve fenotip 2 sahipti. Diğer fenotipler ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Ayrıca fenotip 3 yine kontrol grubuna göre anlamlı yüksek LDL değerine sahipti. HDL açısından 1. ve 3. fenotipler en düşük değerlere sahip fenotiplerdi. Ancak kont-

rol grubuyla aralarında anlamlı farklılık yoktu. Bizim çalışmamızda PKOS fenotiplerinin koroner arter hastalığı açısından kontrol grubuna göre daha fazla riske maruz kaldığı anlaşılmaktadır. Gluszak ve ark.nın çalışmasında fenotip 1'de total kolesterol ve LDL düzeyi diğer fenotiplere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.³⁰ Sharoff ve ark.nın çalışmasında fenotipler arasında kolesterol ve LDL değerleri arasında fark izlenmedi. Ancak trigliserid düzeyi fenotip 1'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. HDL düzeyi ise fenotip 1 ve fenotip 3'te kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü.¹⁵ Chae ve ark.nın çalışmasında total kolesterol ve HDL değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Fenotip 2 en yüksek trigliserid değerlerine sahipti.¹⁹

Metabolik sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün kümelenildiği hastalık grubudur. Günümüzde prevalansının artmasında sedanter yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişmesinin önemli etkisi bulunur. Çalışmamızda en yüksek prevalansa (%8,9) fenotip 1 sahipti ve kontrol grubuna göre (%1.1) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Prevalans 2., 3. ve 4.fenotiplerde giderek azalmaktaydı. Çalışmamızda fenotip 1 aynı zamanda HOMA indeksi ve BMI açısından en riskli grubu oluşturmaktaydı. Barber ve ark.nın çalışmasında metabolik sendrom açısından en riskli grubun %29 ile fenotip 1 olduğu tespit edildi.³¹ Guo ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 3. fenotipte prevalans %12 olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.²⁵ Welt ve ark.nın çalışmasında fenotip 2 %22 ile en yüksek prevalansa sahipti.⁷ Wiltgen ve ark.nın çalışmasında ise fenotip 1'de %31 oranında metabolik sendrom tespit edildi.²⁶

SONUÇ

Bu çalışmada farklı fenotiplere sahip PKOS'lu hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri yönünden değerlendirilmesi, benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılması hedefine ulaşıldı. Çalışmamızda ülkemizde fenotipin 1 in %45 ile prevalansı en yüksek fenotip olduğu görülmektedir. Hastalar obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom yönünden risk altındadırlar. Çalışmamız sonucunda fenotip 1 en hiperandrojen fenotip olduğu ortaya ko-

nuldu. Hiperandrojenizm ile kardiyovasküler risk doğru orantılı olarak artıyor gibi görünmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz; **Tasarım:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz; **Denetleme/Danışmanlık:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Hakan Timur; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Esra İşçi Bostancı, Hakan Timur; **Analiz ve/veya Yorum:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Esra İşçi Bostancı, Hakan Timur, Tufan Arslanca; **Kaynak Taraması:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Esra İşçi Bostancı, Emre Göksan Pabuççu, Müge Keskin; **Makalenin Yazımı:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Emre Göksan Pabuççu, Tufan Arslanca; **Eleştirel İnceleme:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Emre Göksan Pabuççu, Tufan Arslanca, Müge Keskin; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz, Müge Keskin; **Malzemeler:** Bahadır Ertürk, Recai Pabuççu, Nafiye Yılmaz.

KAYNAKLAR

- Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1995;333(13):853-61. [Crossref]
- Azziz R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2745-9. [Crossref]
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2005;352(12):1223-36. [Crossref]
- Stein IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91. [Crossref]
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25. [Crossref]
- Alberti KG, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5. [Crossref]
- Welt CK, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4842-8. [Crossref]
- Dewailly D, et al. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(10):3922-7. [Crossref]
- Kahsar-Miller MD, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril. 2001;75(1):53-8. [Crossref]
- Alvarez-Blasco F, et al. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. Arch Intern Med. 2006;166(19):2081-6. [Crossref]
- Korhonen S, et al. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. Am J Obstet Gynecol 2001;184(3):289-96. [Crossref]
- Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):162-8. [Crossref]
- Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(1):22-4. [Crossref]
- Gambineri A, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(7):883-96. [Crossref]
- Shroff R, et al. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. Fertil Steril. 2007;88(5):1389-95. [Crossref]
- Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertil Steril. 2010;94(6):2197-201. [Crossref]
- Hsu MI, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. Fertil Steril. 2007;88(3):727-9. [Crossref]
- Dilbaz B, et al. Cardiovascular disease risk characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. Endocrine. 2011;39(3):272-7. [Crossref]
- Chae SJ, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. Hum Reprod. 2008;23(8):1924-31. [Crossref]
- Azziz R, et al. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4650-8. [Crossref]
- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(1):1-17. [Crossref]
- Daan NM, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? Fertil Steril. 2014;102(5):1444-51. [Crossref]
- Knochenhauer E, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(9):3078-82. [Crossref]
- Hatch R, et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(7):815-30. [Crossref]
- Guo M, et al. Cardiovascular and metabolic characteristics of infertile Chinese women with PCOS diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. Reprod Biomed Online. 2010;21(4):572-80. [Crossref]
- Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. Fertil Steril. 2010;94(6):2493-6. [Crossref]
- Panidis D, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. Hum Reprod. 2012;27(2):541-9. [Crossref]
- Wang Y, et al. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome by Rotterdam criteria are differently steroidogenic but similarly insulin resistant. Fertil Steril. 2010;93(4):1362-5. [Crossref]
- Banaszewska B, et al. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(5):1266-72. [Crossref]
- Gluszk O, et al. Phenotype and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. ISRN Endocrinol. 2012;2012:569862. [Crossref]
- Barber TM, et al. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(4):513-7. [Crossref]