

Polikistik Ovary Sendromlu Ergen ve Yetişkin Hastalar Arasındaki Klinik, Endokrinolojik ve Biyokimyasal Farkların Değerlendirilmesi

Evaluation of the Clinical, Endocrinological, and Biochemical Differences Between Adolescent and Adult Patients with Polycystic Ovary Syndrome

¹Ebru YÜCE^a, ²Recai PABUCCU^b, ³Müge KESKİN^b, ⁴Tufan ARSLANCA^b, ⁵Emre Göksan PABUÇCU^b

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

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

ÖZET

Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS) erken başlangıçlı ve kronik seyreden bir hastalıktır ve etiopatogenezi tam olarak açıklanamamaktadır. Bu durum teşhis karmaşıklığına neden olur. Bu çalışmanın amacı, erken yaşta doğru PKOS tanısı elde etmek için PKOS'lu adolesan ve erişkin hastaların klinik, biyokimyasal ve endokrinolojik parametrelerini karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE kriterlerine göre PKOS tanısı almış 218 hasta dahil edildi. Hastalar 18 yaşından küçük veya 18 yaşından büyük olmalarına göre ergen ve yetişkin olarak iki gruba ayrıldı. Bu çalışma, gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. **Bulgular:** 112 ergen ve 106 yetişkinin analizlerinde sadece yaş ($p<0.001$), jinekolojik yaş ($p<0.001$) ve hirsutizm varlığı ($p=0.01$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm oranları ergenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Analizler, ergenlerde serbest testosteron düzeylerinin anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$) ve toplam kolesterol ($p<0.001$), LDL ($p<0.001$) ve HDL düzeylerinin ($p=0.03$) anlamlı olarak düşük olduğunu ortaya koydu. **Sonuç:** Bu çalışma PKOS'lu ergen ve yetişkin hastalar arasında bazı farklılıklar olduğunu göstermiştir. Ergen PKOS tanısı ile ilgili devam eden tartışmaları netleştirmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, polikistik over sendromu, erişkin

ABSTRACT

Objective: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a disease with early onset and chronic course, and its etiopathogenesis cannot be exactly clarified. This situation causes a diagnostic complexity. The objective of this study is comparing the clinical, biochemical, and endocrinologic parameters of adolescent and adult patients with PCOS for achieving an accurate diagnosis of PCOS at early ages. **Material and Methods:** This study included 218 patients that diagnosed as PCOS according to criteria of 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE. Patients were separated into two groups as adolescents and adults according to whether they are younger or older than 18 years of age. This study is designed as an observational study. **Results:** In the analyses of 112 adolescents and 106 adults, only age ($p<0.001$), gynecological age ($p<0.001$) and presence of hirsutism ($p=0.01$) showed statistically significant differences. Biochemical and clinical hyperandrogenism rates were found to be significantly higher in adolescents. Analyses revealed that free testosterone levels were significantly high ($p<0.001$), and total cholesterol ($p<0.001$), LDL ($p<0.001$) and HDL levels ($p=0.03$) were significantly low in adolescents. **Conclusion:** This study demonstrated some differences between adolescent and adult patients with PCOS. Further randomized controlled trials are needed to clarify the ongoing discussions about the diagnosis of adolescent PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, adolescents, adults, difference

Correspondence: Müge KESKİN

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: mugekeskin1@hotmail.com



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

Received: 15 Dec 2020

Accepted: 23 Jan 2021

Available online: 03 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2020 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 (PCOS), üreme çağındaki kadınların % 4-7'sinde görülen ve oligo-anovülasyon, adet düzensizliği ve hirsutizm ile kendini gösteren heterojen bir endokrin fonksiyon bozukluğudur. Kronik bir seyre sahiptir ve etiyojisiyle mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır.^{1,2} Merkezi sinir sistemi, hipofiz, adrenal bezler ve ekstra glandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması nedeniyle PCOS üreme döneminin her aşamasında ortaya çıkabilir.

PCOS, ilk tanımlandığında bir erişkin hastalığı olarak kabul edilse de şimdilerde perimenarş dönemde başladığı bilinmektedir.³ PKOS teşhisi konan bir kadın, sürekli tıbbi takip ihtiyacı nedeniyle sağlık sistemi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Bu problemin üstesinden gelmek için kesin teşhis çok önemlidir. Bu nedenle, erken yaşta doğru PKOS tanısı için adolesan ve erişkin PKOS hastalarının klinik, biyokimyasal ve endokrinolojik parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL METOD

Bu çalışma, Eylül 2008-Nisan 2010 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tanımlanan 2003 Rotterdam ASRM / ESHRE kriterlerine göre başka bir yerde PKOS tanısı alan 218 hasta ile yapılmıştır.⁴ Hastalar 12 ile 40 yaş arasındadır ve 18 yaşından küçük hastaları ergen, 18 yaşından büyük hastalar ise yetişkin olarak ayrılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

Dışlama kriterleri tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen üreten tümörler tanılarının varlığı ile önceki altı aylık dönem boyunca herhangi bir hormon ilacı, ovülasyon indüksiyon ajanı, glukokortikoid, anti-androjen veya antihipertansif ilaç almak olarak tanımlanmıştır.

Rotterdam kriterlerine göre dört alt grup PCOS fenotipi tanımlanmıştır:

■ Fenotip 1: Oligoanovülasyon + Hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal) + Polikistik yumurtalıklar

■ Fenotip 2: Hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal) + Polikistik yumurtalıklar

■ Fenotip 3: Oligoanovülasyon + Hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal)

■ Fenotip 4: Oligoanovülasyon + Polikistik yumurtalıklar

Detaylı bir öykü alındıktan sonra tam bir jinekolojik ve sistemik fizik muayene yapılmıştır. Hastaların ağırlıkları (kg), boyları (m), bel ve kalça çevreleri (cm) ölçülmüştür. Vücut Kitle İndeksi (BKİ) ağırlık/boy² [kg/m²] ve bel/kalça oranı (WHR) bu değerlerle hesaplanmıştır. 25 kg / m² üzerindeki BKİ değerleri fazla kilolu, 0.72'nin üzerindeki WHR değerleri santral obezite olarak kabul edilmiştir. Hirsutizm puanları Modifiye Ferriman-Gallwey Puanlama Sistemine göre hesaplanmıştır. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirilmiştir ve 0 (aşırı terminal tüy büyümesi yok) ile 4 (yoğun terminal saç büyümesi) arasında puanlama yapılmıştır. 8 ve üzeri puanlar patolojik olarak kabul edilmiştir.⁵

Fizik muayeneden sonra adet döngüsünün ikinci ve beşinci günleri arasında pelvik ultrason değerlendirmesi yapılmıştır. Virgin hastaların trans-abdominal ultrasonografi değerlendirmesi için 3.5 MHz konveks prob (General Electric Logiq 7, ABD) ve diğer hastalar için trans-vajinal prob kullanılmıştır. En iyi görüntülenen over değerlendirilmiştir ve ergenlerde over hacmine, erişkinlerde ise over stromal folikül sayılarına göre polikistik tanısı konmuştur. Over hacmi 0,523×yükseklik×genişlik×uzunluk formülü ile hesaplanmıştır.

Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam ve Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır.

Normal veya gestajen kaynaklı menstrüel sikluslarının 3. ila 5. günleri arasında erken foliküler fazda olan hastalardan 8 saatlik gece açlığından sonra önkol venlerinden kan örnekleri alınmıştır. Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri otomatik kalorimetrik yöntemle (Cobas Integra 400), hormon seviyeleri enzim immün-assay yöntemi (Roche Diagnostics, Cobas Integra) ile analiz edilmiştir ve biyokimyasal parametreler enzimatik kalorimetrik test yöntemi (Roche Diagnostics, Cobas Integra) ile analiz edilmiştir.

Bu biyokimyasal analizlerden sonra LH/FSH ve FBG/FI oranları hesaplanmıştır. Ayrıca, $(FI \times FBG \times 0.055 \div 22.5)$ ve formülleriyle Homeostasis Değerlendirme Modeli - İnsülin Direnci (HOMA-IR) indeksi ve Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi (QUICKI) hesaplanmıştır sırasıyla. Yetişkinlerde 4,5'ten düşük ve ergenlerde 7'den düşük bir FBG / FI değeri, her iki grupta 2,1'den büyük HOMA değeri ve her iki grupta 0,357'den düşük QUICKI değeri IR olarak kabul edilmiştir.

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 15 kullanılmıştır. Tanımlayıcı verileri sunmak ve sayısal değişkenler için ortalamalar ve standart sapmalar, kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler kullanılmıştır. Bağımsız grupların normal dağılmamış sayısal parametreleri arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır Bağımsız gruplar ara-

sında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık analizlerinde minimum%80 güç ile %95 güven aralığında Tip 1 hata seviyesini %5 olarak kabul ettik.

SONUÇLAR

Bu çalışmada 218 hastadan (112 ergen ve 106 yetişkin) elde edilen veriler analiz edildi. **Tablo 1**'de hastaların demografik özelliklerini ve referans şikayetleri gösterilmiştir. Analizlere göre sadece yaş ($p < 0.001$), jinekolojik yaş ($p < 0.001$) ve hirsutizm ($p = 0.01$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Hastaların biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm oranları da **Tablo 1**'de sunulmuştur, bu oranların her ikisi de ergenlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ergenlerin ve yetişkinlerin endokrinolojik ve biyokimyasal parametreleri ve IR indeksleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Çalışma grupları arasındaki karşılaş-

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri ve referans şikayetleri.

Demographic Features		Adolescent (n=112)		Adult (n=106)		p
		Mean	SD	Mean	SD	
Age (Year)		17	1	27	4	<0,001*
Height (cm)		160,2	7,1	162,1	6,2	0,12
Weight (kg)		61,3	13,2	65,4	13,4	0,08
BMI (kg/m ²)		22,9	4,7	24,9	5	0,09
WHR		0,7	0,1	0,8	0,1	0,12
Menarche Age (Year)		12	1	12	1	0,98
Gynecological Age (Year)		4	1	14	4	<0,001*
Reference Complaints						
		n	%	n	%	p
Acne	Absent	53	47,3	60	56,6	0,17
	Present	59	52,7	46	43,4	
Oligomenore	Absent	11	9,8	7	6,6	0,38
	Present	101	90,2	99	93,4	
Hirsutism	Absent	37	33	53	50	0,01**
	Present	75	67	53	50	
Hyperandrogenism						
		n	%	n	%	p
Biochemical Hyperandrogenism	Absent	67	69,1	79	84,9	0,01**
	Present	30	30,9	14	15,1	
Clinical Hyperandrogenism	Absent	36	32,1	54	50,9	<0,001**
	Present	76	67,9	52	49,1	

*: Mann-Whitney U Testinde istatistiksel olarak anlamlı fark

** : Chi-Square Testinde istatistiksel olarak anlamlı fark

TABLO 2: Yetişkinlerin ve adolesanların endokrinolojik ve biyokimyasal parametreleriyle IR indekslerinin karşılaştırılması.

	Adolescent (n=112)		Adult (n=106)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Endocrinological parameters					
FSH (mIU/mL)	5,6	1,6	5,6	1,9	0,87
LH (mIU/mL)	9,5	6,0	9,4	5,8	0,90
Prolactin (ng/mL)	16,5	7,7	16,7	21,1	0,17
LH/FSH	1,7	1,1	1,8	1,1	0,92
Total Testosterone (ng/mL)	0,5	0,7	0,4	0,2	0,39
Free Testosterone (ng/mL)	2,9	1,0	2,4	0,9	<0,001*
ACTH (U/L)	42,6	24,8	47,2	31,1	0,48
DHEAS (µg/dL)	273,6	136,2	257,9	111,7	0,50
Free T4 (ng/dL)	1,3	0,2	1,3	0,2	0,33
TSH (µIU/mL)	2,3	1,1	2,3	1,5	0,66
FI (µU/mL)	13,7	10,1	11,1	6,4	0,08
Biochemical parameters					
	Mean	SD	Mean	SD	p
FBG (mg/dL)	86,5	7,4	87,8	7,6	0,44
Total Cholesterol (mg/dL)	163,8	33,4	182,9	34,7	<0,001*
LDL (mg/dL)	95,8	25,6	108,7	27,8	<0,001*
HDL (mg/dL)	52,4	12,9	56,5	13,9	0,03*
Triglyceride (mg/dL)	86,8	48,2	105,5	71,2	0,23
Triglyceride /HDL	1,8	1,2	2,1	2,3	0,44
Vit B12 (pg/mL)	342,7	142,5	335,4	147,2	0,33
Folic Acid	11,2	23,1	11,0	16,5	0,67
CRP (mg/L)	2,8	5,1	3,6	6,3	0,10
Homocysteine (µmol/L)	10,0	3,7	9,6	3,2	0,27
IR indexes					
	Mean	SD	Mean	SD	P
HOMA	2,67	2,07	2,17	1,33	0,12
QUICKI	0,34	0,03	0,35	0,03	0,14
FBG / FI	9,33	5,87	10,72	6,10	0,06

Mann-Whitney U Testinde istatistiksel olarak anlamlı fark.

tırmalar serbest testosteron düzeylerinin anlamlı olarak yüksek ($p<0,001$) ve toplam kolesterol ($p<0,001$), LDL ($p<0,001$) ve HDL düzeylerinin ($p=0,03$) ergenlerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Ergenlerin PCO fenotip alt gruplarındaki endokrinolojik ve biyokimyasal parametreler ile IR indeksleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Erişkin hastaların PCO fenotip alt gruplarındaki endokrinolojik ve biyokimyasal parametreler ile IR indekslerinin değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Bu değerler için gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TARTIŞMA

PKOS'un etiyolojisi, patolojisi, tanı ve tedavisi bugüne kadar tam olarak anlaşılmamış ve halen tartışıl-

maktadır. En son kabul gören tanı kriterleri, 2003 yılında Rotterdam grubu tarafından kronik anovülasyon varlığı ve klinik veya biyokimyasal olarak kanıtlanmış hiperandrojenizmin varlığı ve bu klinik duruma neden olabilecek potansiyel bozuklukların dışlanması olarak tanımlanmıştır.⁴ Bazı yazarlar, intermitan fonksiyonel hiperandrojenizm ve menstrüel bozukluklar teşhisi zorlaştırabileceğinden, adolesanlarda Rotterdam kriterlerinin kullanımını hala tartışmaktadır. Adolesan hastalarımızın ortalama jinekolojik yaşları 4 olduğu için hastalarımızda yaş gruplarına bakılmaksızın Rotterdam kriterlerini kullandık.

Tanı anında en sık görülen semptomlar her iki çalışma grubunda da oligomenore, hirsutizm ve akne idi (Tablo 1). Önceki çalışmalarda literatürdeki oligoanovülasyon oranları %60 ile %100 arasında bildirilmiştir.^{6,7} Literatüre uygun olarak PKOS'lu hastalarımızda oligomenore oranı daha yüksekti.

TABLO 3: Farklı PCO fenotipine sahip adolesanların endokrinolojik ve biyokimyasal parametreleriyle IR indekslerinin karşılaştırılması.

	O+H+P (n=8)		O+H (n=81)		H+P (n=10)		O+P (n=13)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Endocrinological parameters								
FSH (mIU/mL)	4,4	2,1	5,7	1,6	5,3	0,7	5,8	1,7
LH (mIU/mL)	11,3	7,3	9,5	6,2	7,3	5,0	9,9	4,5
LH/FSH	2,5	1,4	1,7	1,1	1,3	0,8	1,8	0,7
Prolactin (ng/mL)	17,1	10,3	16,1	6,8	19,7	11,1	16,1	9,0
Total Testosterone (ng/mL)	0,9	1,3	0,5	0,7	0,6	0,4	0,4	0,3
Free Testosterone (ng/mL)	3,6	1,3	2,9	0,9	3,6	1,9	2,3	0,5
ACTH (U/L)	44,5	13,5	42,0	27,0	48,8	37,1	42,0	15,5
DHEAS (µg/dL)	297,2	178,2	261,4	107,3	318,4	114,4	297,1	245,6
Free T4 (ng/dL)	1,3	0,2	1,3	0,2	1,2	0,2	1,2	0,1
TSH (µIU/mL)	2,2	1,2	2,4	1,2	2,1	1,0	2,4	1,2
FI (µU/mL)	20,7	14,0	12,0	6,9	22,4	21,6	13,0	6,8
Biochemical parameters								
FBG (mg/dL)	85,7	8,3	85,7	7,5	89,5	6,5	89,9	6,5
Total Cholesterol (mg/dL)	173,0	46,0	163,7	29,8	160,0	38,6	161,8	44,0
LDL (mg/dL)	107,7	35,1	96,0	23,2	89,6	32,7	91,7	29,2
HDL (mg/dL)	44,8	8,8	52,9	12,8	48,2	15,3	56,7	13,1
Triglyceride (mg/dL)	102,8	40,8	79,2	34,8	100,8	57,1	111,2	90,1
CRP (mg/L)	9,6	15,2	2,2	3,0	3,5	3,3	1,5	1,9
IR indexes								
HOMA	3,92	2,65	2,30	1,38	4,55	4,57	2,62	1,51
QUICKI	0,32	0,04	0,34	0,03	0,32	0,04	0,33	0,03
FBG / FI	7,46	7,68	9,75	5,67	8,26	7,30	8,75	5,00

Rotterdam kriterlerinin hiperandrojenizm bileşeni, hem biyokimyasal hem de klinik olarak belirgin hiperandrojenizmi tanımlar. Aşırı androjenlerin ilk belirtisi hirsutizmdir. Ancak hirsutizmin tanımı öznelidir. Ferriman-Gallwey skorlama sistemi literatürde hirsutizmi tanımlamada kabul gören bir yöntem olduğundan çalışmamızda da aynı sistemi kullandık. Sonuçlarımıza göre ergenlerin %67'sinde, yetişkinlerin %50'sinde hirsutizm vardı (Tablo 1). 14-50 yaş arasındaki PKOS vakalarının meta-analizinde Hirsutizm oranları %17 ile %100 arasında bildirilmiştir.⁶ 16 çalışmanın ve 5647 PCOS olgusunun bir başka meta-analizinde, Ferriman-Gallwey sistemine göre hirsutizm oranlarının %57 olduğu ortaya çıkmıştır.⁸ Erişkin hastalarımızın hirsutizm oranları literatürle paralel bulundu.

PCOS'ta hormon profilleri ile ilgili bir diğer önemli konu ise LH/FSH oranıdır. Artmış LH seviyeleri ve 2'den büyük LH/FSH oranı, PCOS tanısı için oldukça duyarlıdır, ancak zorunlu değildir. Her iki çalışma grubu için LH/FSH sonuçlarımız 2'den

düşüktür ve bu, LH/FSH oranının tanısal bir değeri olmadığını belirtmek açısından önemlidir.

Çalışma grubumuzdaki ergenlerin %27,6'sında ve yetişkinlerin %16,9'unda USG değerlendirmelerinde PKO saptandı. Ergenlerde PKOS tanısında USG kullanımı tartışmalıdır. PKO morfolojisi, "National Institute of Child Health and Human Development" konferansında tanı kriterlerinden çıkarıldı.⁹ Çünkü bu yaş grubunda normal yumurtalık gelişiminin bir sonucu olarak multifoliküler morfoloji mevcut olabilir ve bu PCO ile karıştırılabilir. Ayrıca abdominal ultrasonografinin çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle değerlendirme hassasiyeti yetersiz olabilir. Bu nedenlerden ötürü, over hacmi, PCO morfolojisini değerlendirmek için folikül sayısı ile karşılaştırıldığında daha güvenilir bir parametre olabilir. Ancak over hacminin menarştan sonra 2. ve 4. yıllar arasında maksimum değerlerine ulaştığı unutulmamalıdır.¹⁰ Bazı çalışmalar PKOS'lu vakaların yaklaşık %10-%30'unda PCO'nun belirlenmediğini ve normal popülasyonun %23'üne kadar görülebildi-

TABLO 4: Farklı PCO fenotipine sahip yetişkinlerin endokrinolojik ve biyokimyasal parametreleriyle IR indekslerinin karşılaştırılması.

	O+H+P (n=10)		O+H (n=88)		H+P (n=7)		O+P (n=1)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Endocrinological parameters									
FSH (mIU/mL)	5,6	2,7	5,7	1,9	5,3	1,8	5,8	.	0,99
LH (mIU/mL)	8,7	5,6	9,7	6,0	6,6	3,3	17,1	.	0,27
LH/FSH	1,8	1,4	1,8	1,1	1,3	0,5	2,9	.	0,52
Prolactin (ng/mL)	16,9	6,8	16,8	23,3	15,2	5,3	16,6	.	0,61
Total Testosterone (ng/mL)	0,4	0,3	0,4	0,2	0,3	0,2	0,9	.	0,47
Free Testosterone (ng/mL)	2,7	0,8	2,4	0,9	2,2	0,3	3,2	.	0,27
ACTH (U/L)	39,7	19,1	50,6	34,1	31,8	10,8	.	.	0,40
DHEAS (µg/dL)	258,4	107,4	259,9	117,0	229,3	50,3	272,0	.	0,91
Free T4 (ng/dL)	1,4	0,3	1,3	0,2	1,4	0,4	1,2	.	0,12
TSH (µIU/mL)	2,0	0,8	2,4	1,6	2,1	1,4	3,1	.	0,77
FI (µU/mL)	11,9	5,4	11,1	6,5	9,1	5,9	.	.	0,49
Biochemical parameters									
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	P
FBG (mg/dL)	85,5	7,9	88,2	7,9	86,9	2,6	87,0	.	0,74
Total Cholesterol (mg/dL)	175,0	36,9	185,2	34,8	166,4	29,2	207,0	.	0,31
LDL (mg/dL)	101,3	27,5	110,7	28,0	95,6	26,3	129,0	.	0,24
HDL (mg/dL)	57,9	15,8	56,4	14,1	57,1	9,4	48,0	.	0,84
Triglyceride (mg/dL)	98,9	42,5	108,5	77,0	82,0	31,6	111,0	.	0,77
CRP (mg/L)	4,4	4,6	3,7	6,8	1,9	1,6	.	.	0,62
IR indexes									
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	P
HOMA	2,30	1,24	2,19	1,36	1,76	1,14	.	.	0,60
QUICKI	0,34	0,03	0,35	0,03	0,36	0,04	.	.	0,60
FBG / FI	8,57	4,06	10,75	6,03	13,44	8,65	.	.	0,45

ğini bildirmiştir.^{11,12} Bu sonuçlara göre adolesanlarda PKOS tanısı için over görüntülemesine gerek olmadığı, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon varlığı ve hiperandrojenizme neden olan diğer durumlar dışlandığında tedaviye başlanabileceği sonucuna varabiliriz.

PCOS'ta farklı fenotipler için çeşitli tanı kriterleri vardır. Klasik PCOS, oligoanovülasyon + hiperandrojenizm+PCO morfolojisi ve oligoanovülasyon +hiperandrojenizm fenotiplerini içerir. Klasik olmayan PKOS, hiperandrojenizm+PCO morfolojisi ve oligoanovülasyon+PCO morfoloji fenotiplerini içerir. Çalışmamızda en sık fenotip, ergen ve yetişkin hasta gruplarında sırasıyla %72,3 ve %83,1 oranlarıyla oligoanovülasyon+hiperandrojenizmdi.

IR ve hiperinsülinemi PKOS etiyopatogenezi ile ilgili çalışmaların çoğunda vurgulanmıştır.^{13,14} IR, PKOS tanı kriterlerine dahil edilmemiş olsa da, bu bozukluğu olan hastaların% 50-70'inde mevcuttur.^{15,16} PKOS'lu hastalarda IR'yi belirlemek için öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniğini ve

intravenöz glukoz tolerans testini kullanan epidemiyolojik çalışmalar,% 25-60 aralığında IR oranları ortaya koymuştur.^{17,18} HOMA kullanan bir başka çalışmada PKOS'lu hastalarda IR oranını %64,4 olarak bildirmiştir.¹⁹ IR ve buna bağlı kompensatuar hiperinsülinemi, metabolik sendromun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar.²⁰ IR, normal miktarlarına rağmen kas hücrelerinde, karaciğer hücrelerinde ve adipositlerde normal bir yanıt oluşturmada insülinin yetersizliğidir. Pankreas, hipergliseminin üstesinden gelmek için daha fazla insülin salgılar ve sonuç hiperinsülinemidir.

Mevcut veriler ışığında, PKOS'lu hastalarda IR'yi değerlendirdik. IR'yi belirlemede altın standart yöntemler öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği ve sık örnekleme tekniği ile intravenöz glukoz tolerans testidir. Ancak IR'yi değerlendirmek için HOMA, QUICKI ve FBG/FI dizinlerini kullandık. HOMA ile belirlenen IR oranlarımız yetişkin ve ergen hasta gruplarında sırasıyla %42 ve %52 idi ve bu değerler literatür verileri ile uyumludur.

PKOS'ta bir diğer önemli konu da hiperandrojenizm ile hiperinsülinemi arasındaki ilişkidir.^{13,14,21} İnsülinin over ve adrenal androjenlerin modülasyonunda ve seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezinde etkili bir rolü olduğu iyi bilinmektedir.²² Özellikle klinik hiperandrojenizmin varlığının IR'yi artırdığı öne sürülmektedir.²³ Ancak, obez olmayan adolesanlarda IR ile over hiperandrojenizm arasındaki ilişki hakkında literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. Adolesan grupta hiperandrojenizm (klinik& biyokimyasal) oranı %85.7, IR oranları FBG/FI indeksine göre %42 ve HOMA indeksine göre %52 olarak belirlendi. Bu hasta grubunda hiperandrojenizm oranlarının yüksek olmasına rağmen hiperandrojenizm ile IR arasında korelasyon yoktu (p=0.62). Artmış androjen seviyeleri ve insülin sekresyonu gibi bazı biyokimyasal parametrelerin adolesanların normal fizyolojik gelişimine eşlik edebileceği akılda tutulmalı ve bu belirteçler dikkatle değerlendirilmelidir.²⁴

Erişkin hasta grubunda IR oranlarının HOMA ile %40, QUICKI ile %69,5 olduğunu belirledik. Ayrıca, obez yetişkin hastalarda tüm IR parametreleri ve FI seviyeleri yüksek saptandı. Daha önce birçok çalışma IR'nin obezite ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerden bağımsız olduğunu bildirmiştir.²⁵, ancak sonuçlarımız metabolik sendrom ve IR arasındaki ilişkileri ortaya koyan diğer birçok çalışma ile tutarlıdır.^{26,27}

Hiperinsülinemi ve IR gibi metabolik bozukluklar genellikle PKOS'lu kızlarda lipid metabolizması bozuklukları ile birlikte. En sık görülen anormallikler hipertrigliseridemi ve azalmış HDL'dir ve bunlar, IR ile yakın ilişkileri nedeniyle miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler hastalıklar (CVD) için bağımsız prediktif belirteçlerdir.²⁸ Artan TG/HDL oranı, VLDL'yi artırır ve aterojenik bir belirteçtir.²⁹ PCOS'lu kızlarda kontrollere göre TG, VLDL ve LDL artmış ve HDL azalmıştır.³⁰

Çalışmamızda adolesanların %13,4'ü ve erişkinlerin %29,2'sinin hiperlipidemik olduğunu ve lipid profilleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledik (p=0,007). Toplam kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri yetişkin hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti. Bu, yetişkinlerde daha yüksek BMI ve WHR ile açıklanabilir.

Ayrıca adolesanlarda ve yetişkinlerde IR oranlarının benzer olması, IR'ye bağlı dislipidemilerin ileri yaşlarda ortaya çıkan bir bulgu olduğu hipotezini destekledi. Obezitenin bu konudaki etkisi değerlendirildiğinde her iki grupta da obez hastalarda daha yüksek oranlarda lipid anormallikleri belirlendi. Bu oranlar adolesanlarda %30.4, yetişkinlerde %34.4 idi. Hiperandrojenizmin IR'ye katkısı ve lipid anormalliklerinin etiyopatogenezdeki rolü değerlendirildiğinde, bu parametreler açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

PKOS'lu genç hastaların yüksek riskli popülasyonunda aterosklerotik sürecin erken belirteçlerinin tanımlanması, bu hassas hasta gruplarında müteakip sağlık risklerinin belirlenmesi ve ortadan kaldırılması açısından önemlidir. Bu belirteçlerden biri hs-CRP'dir ve 3 mg/L'den yüksek seviyeler, PKOS'lu obez hastalarda yaklaşmakta olan CVD'nin prediktörüdür. hs-CRP, LDL oksidasyonunu ve hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini artırarak ateroskleroza zemin hazırlar.³¹ Bazı çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve vücut ağırlığına sahip kontrollere kıyasla hs-CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilirken, diğer bazı yazarlar, enflamatuar belirteçlerin PKOS'lu hastalarda ve aynı vücut ağırlığına sahip kontrollerde benzer, ancak obezlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir.^{32,33} Sonuçlarımız her iki grupta da obez hastalarda hs-CRP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve hs-CRP düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, PKOS'lu hastalar, uzun vadeli kardiyovasküler riskleri ortadan kaldırmak için IR ve dislipidemi açısından taranmalıdır. Sonuçlarımıza göre, PKOS'lu ergenler, PKOS'lu erişkin hastalarla benzer IR seviyelerine sahipken, yetişkin grupta dislipidemi daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu bozuklukların erken evrelerde belirlenmesi ve ortadan kaldırılması, bu sendroma bağlı sonraki morbiditeleri önlemelidir.

Ergen PKOS tanısı ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Diagnostik zorluklar ve takip protokollerine dair tartışmaları netleştirmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

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: Recai Pabuççu; **Tasarım:** Ebru Yüce; **Denetleme/Danışmanlık:** Emre Gökşan Pabuççu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ebru Yüce; **Analiz ve/veya Yorum:** Tufan Arslanca; **Kaynak Taraması:** Ebru Yüce; **Makalenin Yazımı:** Müge Keskin; **Eleştirel İnceleme:** Recai Pabuççu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Recai Pabuççu; **Malzemeler:** Recai Pabuççu.

KAYNAKLAR

- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. The New England journal of medicine 2005;352:1223-36. [Crossref] [PubMed]
- Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. Current opinion in obstetrics & gynecology 2004;16:481-6. [Crossref] [PubMed]
- Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. Current opinion in pediatrics 2007;19:389-97. [Crossref] [PubMed]
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 2004;81:19-25. [Crossref]
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1961;21:1440-7. [Crossref] [PubMed]
- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995;10:2107-11. [Crossref] [PubMed]
- Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 1998;139:421-3. [Crossref] [PubMed]
- 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;91:4237-45. [Crossref] [PubMed]
- Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1996;81:3147-51. [Crossref] [PubMed]
- Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. American journal of obstetrics and gynecology 2010;203:201 e1-5. [Crossref] [PubMed]
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. Lancet 1988;1:870-2. [Crossref]
- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worrick L, Rodin DA, Dyer S et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? Clinical endocrinology 1992;37:127-34. [Crossref] [PubMed]
- Hoeger KM. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism 2006;20:293-310. [Crossref] [PubMed]
- Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2003;17:51-6. [Crossref] [PubMed]
- Amato MC, Galluzzo A, Finocchiaro S, Criscimanna A, Giordano C. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology 2008;69:52-60. [Crossref] [PubMed]
- Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. Fertility and sterility 2005;83:1343-6. [Crossref] [PubMed]
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989;38:1165-74. [Crossref] [PubMed]
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1998;83:2694-8. [Crossref] [PubMed]
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertility and sterility 2005;83:1454-60. [Crossref] [PubMed]
- Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2004;89:135-41. [Crossref] [PubMed]
- Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Seminars in reproductive medicine 2009;27:316-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity 2002;26:883-96. [Crossref] [PubMed]
- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. Fertility and sterility 2005;83:1717-23. [Crossref] [PubMed]
- Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence--a therapeutic conundrum. Hum Reprod 2004;19:1039-42. [Crossref] [PubMed]

25. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation* 1995;96:801-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Kalofoutis C, Piperi C, Zisaki A, Singh J, Harris F, Phoenix D et al. Differences in expression of cardiovascular risk factors among type 2 diabetes mellitus patients of different age. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1084:166-77. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Lechleitner M. Obesity and the metabolic syndrome in the elderly--a mini-review. *Gerontology* 2008;54:253-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2003;10:186-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Ibanez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998;41:1057-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *Journal of internal medicine* 2002;252:283-94. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:2453-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Disease markers* 2009;26:163-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]