T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANA BİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNDE PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

DR.BUKET KARATAŞ ASLAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. RAGIP ATAKAN AL

ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

İÇİNDEKİLER I

ONAY II

TEŞEKKÜR III

ÖZET IV

ABSTRACT V

KISALTMALAR DİZİNİ VI

TABLOLAR DİZİNİ VII

ŞEKİLLER DİZİNİ VIII

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

1.EPİDEMİYOLOJİ 3

2.ETİYOLOJİ 4

3.PATOFİZYOLOJİ 4

4.SEMPTOM VE BULGULAR 7

5.POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM SAĞLIK SONUÇLARI 11

6.LABORATUAR BULGULARI 13

7.TEDAVİ 15

GEREÇ VE YÖNTEMLER 18

BULGULAR 23

TARTIŞMA 30

SONUÇLAR 35

KAYNAKLAR 36

ONAY

‘Polikistik over sendromunun hemşirelik öğrencilerinde prevalansı’ isimli çalışmamızın Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız 25.05.2013 tarih ve 152 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 30.05.2013 tarih ve 16 sayılı kararı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kurulu’nun 31.05.2013 tarih ve 5 sayılı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 06.06.2013 tarih ve 5 sayılı kararı ile Ana Bilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan çok değerli hocam sayın Doç.Dr. Ragıp ATAKAN AL'a ve asistanlığım süresince mesleğimde yetişmem için yardımlarını esirgemeyen ve her türlü fedakarlığı gösteren diğer hocalarım, Prof. Dr. Yakup KUMTEPE, Prof. Dr. Metin İNGEÇ, Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ, Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Ömer Erkan YAPÇA'YA derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara, asistan arkadaşlarım ve tüm klinik çalışanlarına, ilk günden beri desteğini eksik etmeyen, yaşadığım her zorlukta yanımda olan değerli eşim Hakan ASLAN'A ve tabii ki bugünlere gelmemde en fazla emeği olan sevgili annem Emine KARATAŞ'A sonsuz teşekkürler…

DR.BUKET KARATAŞ ASLAN

ÖZET

Bu çalışmada ki amacımız polikistik over sendromunun (PKOS) sıklığını aynı popülasyonda 3 farklı konsensüsün (*National İnstitute of Health* [NIH], *Androgen Excess and Polycystic Ovarian Syndrome Society* [AE-PCOS] ve Rotterdam) tanı kriterlerine göre saptamaktı.

Çalışma Haziran 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencileri arasında gerçekleştirildi. Fakülteye kayıtlı 653 kız, 212 erkek öğrenci mevcuttu. Kız öğrencilerin 518'i (%79)çalışmaya katılmaya gönüllü oldu. Bunların 18'i endokrin bozukluklar yüzünden çalışmadan çıkarıldı ve 500 kişi ile son analiz gerçekleştirildi. Katılımcıların hepsinin menstürel sikluslarının 2 ile 7. Günleri arası hormon profilleri tiroid stimülan hormon, folikül stimülan hormon, lüteinize hormon, prolaktin, estradiol, progesteron, total testosteron, dihidroepiandrostenedion-sülfat, androstenedion, sexhormonebinding globülin, 17-hidroksi progesteron, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserid, total kolesterol, açlık kan şekeri ve insülin değerleri bakıldı. Pelvik veya transvaginal ultrasonografi ile uterus ve overler değerlendirildi. Hirsutizm değerlendirmesi için modifiye Ferriman-Gallawey skorlama sistemi kullanıldı. Tüm katılımcıların boy (cm), kilo (kg), bel çevresi (cm) ve kalça çevresi (cm) kaydedildi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

NIH tanı kriterlerine göre PKOS sıklığı %5,8, AE-PCOS tanı kriterlerine göre %12,6, Rotterdam tanı kriterlerine göre %13,6 olarak saptandı. Rotterdam tanı kriterlerine göre ortaya çıkan alt tiplerin sıklığı ise; OD+HA için %5,8, OD+PCO için %4,2, PCO+HA için %10, OD+HA+PCO için ise %3,2 olarak saptandı. Metabolik sendrom tüm grupta yanlızca 12 (2,4%) hastada saptandı. Metabolik sendrom ve bileşenleri PKOS ve hiperandrojenizm saptanan bireylerde sağlıklı gönüllülerden farksızdı. İnsülin direnci sadece hiperandrojenizmi olan grupta normal kişilerden anlamlı olarak farklı bulundu. Obezite PKOS tanısı koyulan hastalarda normal kişilerden anlamlı olarak yüksek oranda izlendi.

Rotterdam ve AE-PCOS kriterleri ile NIH kriterlerinden daha yüksek oranda PKOS saptanmaktadır. İnsülin direnci, hiperandrojenizm ve obesite birbiriyle ilişkili sorunlar olup muhtemelen metabolik sendrom bu mekanizmalardan farklı bir etyopatogeneze de sahip olabilir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, metabolik sendrom, insülin direnci, obezite

ABSTRACT

The aim of this study was to compare prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and subphenotypes according to diagnostic criteria of three diffrent consensus (National İnstitute of Health [NIH], Androgen Excess and Polycystic Ovarian Syndrome Society [AE-PCOS] and Rotterdam criteria) and metabolic syndrome in the same population.

The study was conducted prospectively on healthy volunteer student of Ataturk University Faculty of Health Sciences. The study was performed between June 2013 and December 2013. There was 653 female students and 212 male student on this period at the school. 518 (%79) of 653 students were volunteer to participate the study. 18 of them were excluded because of their endocrionologic diseases and final analysis was made with 500 students. We analyzed blood samples (all of participants during their days 2-7 of menstrual cycles) hormonal profile (LH, FSH, E2, DHEAS, TT, A4, PRL, T3, T4, TSH, 17-OHPRG, PRG, SHBG), lipid profile (HDL, LDL, TG, T.COL), fasting glucose and insulin. Uterus and ovaries of participants were examined by abdominal or transvaginal ultrasonography. The hirşutizm was evaluated by modified Ferriman- Gallawey scoring system.

The prevalence of PCOS according to NIH, AE-PCOS and Rotterdam criteria were 5.8%, 12.6%, 13.6%, respectively. Prevalence of PCOS subphenotypes according to Rotterdam criteria were as follow: OD+HA 5.8%, OD+PCO 4,2%, PCO+HA 10% and OD+HA+PCO 3,2%. Metabolic syndrome was detected 12 (2,4%) women. Metabolic syndrome and components were not different between healthy subjects and subjects with PCOS or hyperandrogenism. The frequency of insulin resistance was higher only women who hyperandrogenism detected. In the PCOS group (according to three different consensus criteria) the frequency of obesity was significantly higher at women with PCOS than healthy subjects.

The prevalence of PCOS was detected higher by Rotterdam and AE-PCOS criteria than NIH criteria. Insulin resistance, obesity and hyperandrogenism are interrelated problems and possibly metabolic syndrome has different mechanisms other them.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, insüline resistance, obesity

KISALTMALAR DİZİNİ

PKOS: Polikistik over sendromu

NIH: NationalİnstitutesofHealth

AE-PCOS: AndrogenExcessandPolycysticOvarySyndromeScoicety

MF-G: ModifiedFerriman-Gallawey

PCO: Polikistik over görüntüsü

HA: Hiperandrojenizm

OD: Ovulatuardisfonksiyon

USG: Ultrasonografi

TSH: Tiroidstimülan hormon

FSH: Folikülstimülan hormon

LH: Lüteinize hormon

PRL: Prolaktin

E2: Estradiol

PRG: Progesteron

T.T.:Total testosteron

DHEAS: Dihidroepiandrostenedion-sülfat

A4: Androstenedion

SHBG: Sexhormonebindingglobulin

17-OHP: 17-hidroksi progesteron

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

FAI: Serbest androjen indeksi

TG: Trigliserid

HDL: Yüksek dansitelilipoprotein

LDL: Düşük dansitelilipoprotein

T.KOL: Total kolesterol

GLU: Glukoz

HOMA-IR: Thehomeostatic model assessment- İnsulinresistance

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme hormonu

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1: Polikistik Over Sendromunun Tanı Kriterleri 3
Tablo 2: Polikistik Over Sendromunun Sonuçları 6
Tablo 3: Ovulatuar Disfonksiyon ve Hiperandrojeneminin ayırıcı tanısı 14
Tablo 4: Katılımcıların Demografik Verileri 23
Tablo 5: Polikistik Over Sendromu ve Komponentlerinin Prevalansı 24
Tablo 6: Üç Farklı Konsensusun Tanı Kriterleri Ne Kadar Örtüşmekte? 25
Tablo 7: Semptomlara Göre Polikistik Over Sendromu Dağılımı 26
Tablo 8: Tanı Kriterlerine Göre Polikistik Over Sendromu Semptomlarının Dağılımı 26
Tablo 9: Polikistik Over Sendromu Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı 27
Tablo 10: Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Sıklığı 28
Tablo 11: Polikistik Over Sendromu Saptanan Hastalarda ve Saptanmayan Kişilerde HOMA-IRDeğerine Göre İnsülin Rezistansı Sıklığı 28
Tablo 12: Obezite ile Polikistik Over Sendromu ve Bileşenlerinin İlişkisi 29
Tablo 13: Daha Önce Polikistik Over SendromuPrevelansını Saptamak Amacıyla Yapılan Çalışmalar 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: İnsülin Artışının Polikistik Over Sendromunda ki Rolü 6

Şekil 2: mF-GSkorlama Sistemi 9

Şekil 3: Çalışma Popülasyonu 18

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromuilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirşutizm, obezite ve büyümüş polikistik overler olarak tanımlanmıştır(1). Aradan geçen 78 yılda polikistik over sendromu ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler kaydedilmiştir ancak hastalığın etiyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar sürmektedir.

1990 yılındaAmerika Birleşik Devletlerinde Milli Sağlık Enstitüsü (*National İnstitute of Health*[NIH]) desteğinde yapılan bir konsensüs toplantısında polikistik over sendromunun tanı kriteri olarak hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)ve menstruel düzensizliklerin (oligoovulasyon veya anovülasyon) her ikisininde mevcut olması ve birlikte menstruel düzensizlik yada hiperandrojenemi yapan başka hastalıkların olmaması önerildi(1).Bu öneriye göre polikistik over görüntüsünün de tanı kriteri olarak kabul edilmemiştir. Bu kriterler*European Society for Human Reproduction and Embryology* ve *American Society for Reproductive* Medicine tarafından Rotterdam'da düzenlenen bir panelde ultrasonografide polikistik over görüntüsünün de tanı kriteri olarak eklenmesi ile genişletildi(2). Ancak 2006 yılında *The Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS) hiperandrojenemiyi tanı için mutlaka gerekli bir kriter olarak sayarak ve polikistik over görüntüsünü de tanının bir parçası olarak muhafaza ederek Rotterdam kriterleri kısıtlanmasını önerdi. Bu üç tanı kriterine göre hastalığın aynı toplumda ve toplumlar arasında sıklığı değişmektedir.

Polikistik over sendromu ve metabolik sendromun bazı özellikleri birbirleri ile örtüşmektedir. Metabolik sendrom polikistik over sendromu olan kadınlarda daha sık izlenmektedir. Bunun her iki hastalığında etyolojisinde insülin rezistansının rol oynamasından kaynaklandığı iddia edilmektedir(3, 4).

Bu çalışmanın amacı

1. Üç farklı konsensüsün tanı kriterlerine göre genç bir popülasyonda polikistik over sendromunun sıklığını saptamak,
2. Metabolik sendrom sıklığını ve polikistik over sendromuyla ilişkisini saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirşutizm, obezite ve büyümüş polikistik overler olarak tanımlanmıştır (1). Stein ve Leventhal'ın serilerinde bulunan 7 hastanın, her iki overinin ½ ile ¾ kadarını çıkardıkları bilateral *wedge* rezeksiyon sonuçlarını bildirmişlerdir. Hastaların tamamında menstrüasyon geri dönmüş ve 2 hasta gebe kalmıştır. Stein ve Leventhal, over biyopsisi aldıkları hastalarda menstürasyonun yeniden başladığını belirterek *wedge* rezeksiyon operasyonunu önermişlerdir (kalınlaşmış over yüzeyinin foliküllerin yüzeye ulaşmasını engellediğini öne sürülmüştür). Aradan geçen 78 yılda polikistik over sendromu ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla beraber; hastalığın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış ve tanı kriterleri hakkında tam bir uzlaşı oluşamamıştır.

Polikistik over sendromunun klasik olarak tanısı, anovülasyon (oligomenore-amenore) ve biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm (hirşutizm, akne, androjenik alopesi) varlığında Cushing sendromu, klasik olmayan başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve androjen salgılayan tümör gibi hastalıklar dışlandıktan sonra koyulmaktadır. Günümüzde 3 farklı konsensüsün tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1).

Bu tanı kriterlerinden ilki 1990 yılında *National İnstitutes of Health* (NIH- USA) tarafından oluşturulmuştur (1). Buna göre kliniği oluşturabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra; klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm ile menstürel düzensizliklerin (oligo-anovülasyon) beraber bulunması gerekmektedir. Bu kriterlere göre ultrasonda polikistik over görüntüsü tanı için kullanılmamaktadır.

Polikistik over sendromunun tüm bulgularını göstermesine rağmen ovulatuvar ve düzenli siklusları olan hastaların oranının artması üzerine 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir konsensüs toplantısında yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (2). Bu tanımlamaya göre ultrasonografi ile polikistik overlerin görülmesi bir tanı kriteri olarak alınmıştır. Diğer kriterler daha önce NIH tarafından belirlenen oligo-anovulasyon ve biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizmi içermektedir. Hastalar tüm kriterleri taşıyabileceği gibi bu üç kriterden ikisinin varlığı polikistik over sendromu tanısının koydurmaktadır.

Hiperandrojenizm polikistik over sendromunun en önemli komponenti kabul edildiği için 2006 yılında *Androgen Excess and Polycystic ovary syndrome Society* (AE-PCOS) tarafından üçüncü tanı kriterleri tanımlanmıştır (5). Buna göre klinik ve/veya biyokimasal hiperandrojenizm varlığında, ultrasonografide polikistik over görüntüsü ve/veya ovulatuvar disfonksiyon (oligo-amenore) tanı koymak için yeterlidir. Ultrasonografi ile overlerde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (>10×mL ; 0.5×overin uzun ekseni×yatay ekseni×kalınlığı formülü ile hesaplanır) polikistik over olarak tanımlanır (2). Bu bulgunun tek overde bulunması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz.

Tablo 1.Polikistik Over Sendromunun Tanı Kriterleri

NIH kriterleri 1990 (Tanı için hepsi gerekli)	**Rotterdam kriterleri 2003 (Tanı için 3 kriterinin ikisinin varlığı gerekli)**	**AE-PCOS kriterleri 2008 (Tanı için hepsi gerekli)**
Menstürel düzensilik (oligo-anovulasyon)	Oligo-anovulasyon	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm	Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm	Ovulatuvar disfonksiyon (oligo-anovulasyon) ve/veya Ultrasonda polikistik over görüntüsü
NKKAH, androgen salgılayan tm gibi hastalıkların ekarte edilmesi	Ultrasonda polikistik over görüntüsü	NKKAH, androgen salgılayan tm gibi hastalıkların ekarte edilmesi

NIH:National institute of health, AE-PCOS:Androgen Excess and Polycystic ovary syndrome Society**,** NKKAH: Non Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

1.Epidemiyoloji:

Polikistik over sendromu prevalansı hastalığın tanısı koyulurken kullanılan tanı kriterlerine ve çalışılan popülasyonun genel özelliklerine göre değişmektedir. Birçok çalışma beyaz ırk üzerinde yapılmıştır. Örneğin ABD'de Knochenhaur ve ark (6) yapmış oldukları çalışmada polikistik over sendromu sıklığı NIH kriterlerine göre %6,6 olarak saptanmış ve beyaz ve siyah ırk arasında fark saptanmamıştır. Meksika'da Moran ve ark (7) yapmış olduğu çalışmada her üç konsensüsün tanı kriterleri kullanılmış ve NIH'e göre %6, Rotterdam kriterlerine göre %6,6 ve AE-PCOS tanı kriterlerine göre %6 olarak saptanmıştır. Türkiye'de Yıldız ve ark (4) yapmış olduğu çalışmada NIH, Rotterdam ve AE-PCOS tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu sıklığı sırasıyla %6,1 ,19,9 ve 15,3 olarak saptanmıştır. Aynı tanı kriterleri kullanılarak bir başka ırk üzerinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin Chen ve ark'nın (8) 2008 yılında Rotterdam ve AE-PCOS tanı kriterlerine göre Çinliler üzerinde yaptıkları çalışmada polikistik over sendromu sıklığını sırasıyla %2,4

ve %2,2 olarak saptamışlardır. Yaşa göre de polikistik over sendromu sıklığı farklılıklar göstermektedir. Christensen ve ark (9) 2013 yılında adolesanlar üzerinde yaptıkları çalışmada NIH kriterlerine göre %1,1 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak polikistik over sendromu olarak tanı koyulabilecek hasta sayısı Rotterdam kriterleri kullanıldığında iki katına çıkabilmektedir.

2.Etiyoloji:

Polikistik over sendromu'un altta yatan nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte aileler içinde bir yığılma olduğundan hem multifaktöryel hem de poligenik bir temeli olduğu düşünülmektedir (10). Özellikle etkilenen kişiler ile kız kardeşleri (%32-66) ve anneleri (%24-52) arasında artmış bir yaygınlık saptanmıştır (11, 12). Bazı araştırmacılar, kadınların ve erkeklerin her ikisinde de eksprese olan otozomal dominant kalıtımı öne sürmüşlerdir. Örneğin, PCOS olan kadının birinci derece erkek akrabalarında, kontrol grubundaki erkeklere göre belirgin olartak artmış DHEAS düzeyleri olduğu gösterilmiştir (13).

Polikistik over sendromu'lu hastalarda overin teka hücrelerinin klinik ve in vitro çalışmaları CYP11a geninin disregülasyonu göstermiştir. Bu gen, steroid biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan kolesterol yan zincir klivaj enzimini kodlar (14). Ayrıca androgen biyosentez yolundaki diğer enzimlerin upregülasyonu gösterilmiştir (14). Ayrıca, kromozom 19p12.2 deki insülin reseptör genininde etkilenmiş olabileceği gösterilmiştir (15).

3.Patofizyoloji :

3.1.Gonadotropinler*:*

Polikistik over sendromu'lu hastalarda gonadotropin-releasing hormon (GnRH) salınımının pulsalitesinde nedeni bilinmeyen bir şekilde değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler folikül sitimülan hormon (FSH) ile karşılaştırıldığında lüteinizan hormonun (LH) göreceli olarak daha baskın bir şekilde üretilmesine neden olur (16, 17). LH, ovaryan androjen üretimini uyarırken, göreceli FSH azlığı granüloza hücrelerinde aromataz enziminin uygun uyarılmasına engel olur ve böylece androjenin etkin östrojen olan östradiole dönüşümü azalır. Artmış folikül içi androjen düzeyleri foliküler atreziye neden olur (18). Dolaşımdaki artmış androjenler, ayrıca adrenal bezden de kaynaklanabilir. Yüksek serum androjenleri (özellikle androstenedion), periferde östrojenlere (öncelikle östrona) dönüştürülür. Bu dönüşüm öncelikle yağ dokusunun stromal hücrelerinde görüldüğü için östrojen üretimi obez polikistik over sendromu olgularında fazla görülmektedir. Büyüyen bir folikül ve hızlı değişen östradiol düzeyleri varlığında gözlenen geri beslemedeki dalgalanmaların aksine bu dönüşüm,

hipotalamus ve hipofizin kronik anormal geri beslemesi ile sonuçlanır (18). Artmış östrojenin proesteron ile karşılanmaması endometriumda hiperpaziye neden olabilir.

3.2.İnsülin Direnci:

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına karşı azalmış glukoz yanıtı olarak tanımlanır. Bu azalmış insülin duyarlılığının mekanizması, insülin reseptörü aracılığıyla sinyal iletiminde *postbinding* bir anormalliğe bağlı görünmektedir (19). Polikistik over sendromu olan hem zayıf hem de obez kadınlar, kontrol grubundaki kilosu eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara göre insüline daha dirençli bulunmuştur (20, 21).

Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi arasında bir ilişki mevcuttur (21-23). Hiperinsülinemi üç yolla hiperandrojenizm yapar. Bunlar:

1-İnsülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) reseptörleri ve insülin reseptörleri arasında aynı yapıdadır. IGF-1'in teka hücrelerinin LH'ya karşı androjen cevabını artırıcı etkisi mevcuttur. IGF-1 reseptörlerinin insülin tarafından aktive edilmesi teka hücrelerinde androjen sentezini artırmaktadır (18).

2-Artmış insülin, seks steroidleri üzerinde bir etki yapmaksızın karaciğerde Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin (SHBG) sentezini inhibe eder (24). İn vitro çalışmalarda hem insülin hemde IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinden SHBG salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (25). SHBG'nin azalması daha fazla östrojen ve androjenin biyolojik etkinlik göstermesini sağlamaktadır.

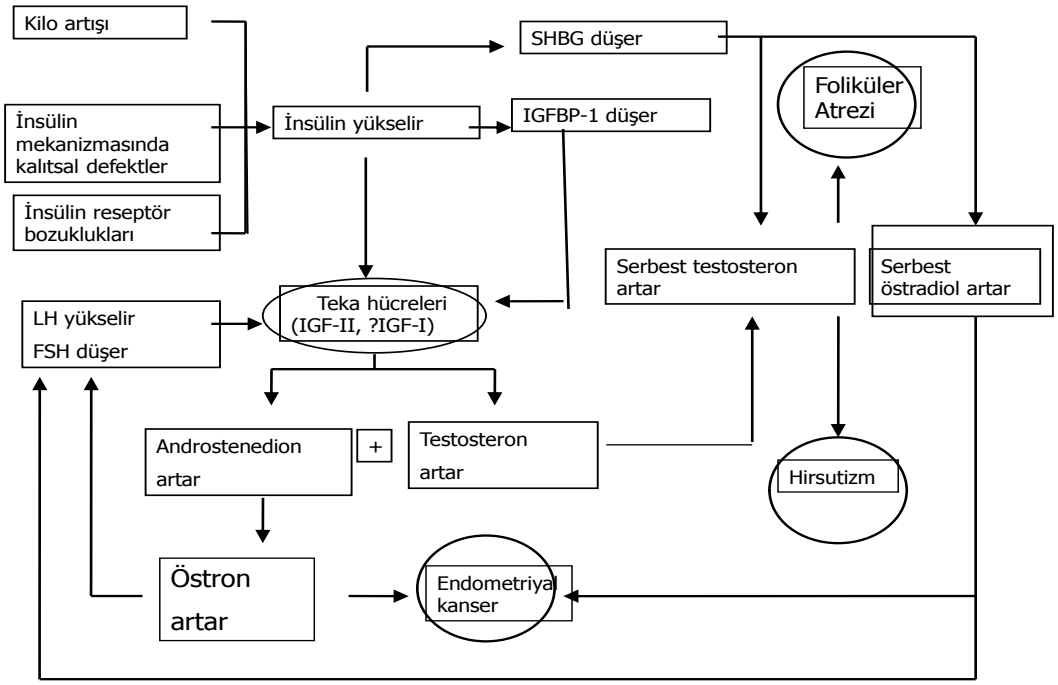
3-Tokluk durumunda olduğu gibi artmış insülin düzeyleri karaciğeri etkileyerek insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı globulin (IGFBP-1) sentezini azaltmakta, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 düzeylerini düşürmektedir (26). IGFBP düzeylerindeki düşüş IGF-1 düzeylerindeki artış ile sonuçlanır.

IGF-1 artışı teka hücrelerinde androjen sentezinin artması ile hiperandrojenizme ve endometriyumda büyümeye ve endometriyum kanserine yol açar (27, 28).

Hiperandrojenizm ve insülin rezistansında ilave olarak sıklıkla akantozis nigrikansa da rastlanmaktadır. Akantozis nigrikansın histolojik özellikleri hiperkeratozis ve papillomatozistir (29). Hiperandrojenik bir kadında akantozis nigrikans'ın varlığı hiperinsülinemi varlığına ve hiperinsülineminin şiddetine bağlıdır. Akantozis nigrikans'ın

oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak normal kadınlarda da görülebileceğinden hiperandrojenizmin kesin bir bulgusu olarak kabul edilmemektedir (30).

Şekil 1. İnsülin Artışının Polikistik Over Sendromundaki Rolü



İnsülin direnci, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi birçok bozuklukta artış ile ilişkilidir (31). Bu nedenle polikistik over sendromu, yalnızca düzensiz adet periyotları ve hirşutizm gibi kısa dönem sonuçlarla ilişkili basit bir bozukluk değildir, aynı zamanda uzun dönem sağlık sonuçları olan hastalıklardan biridir (Tablo 2).

Tablo 2: Polikistik Over Sendromunun Sonuçları

Kısa dönem sonuçları:
1. Düzensiz adet kanamaları
2. Hirşutizm/akne/erkek tipi saç dökülmesi
3. İnfertilite
4. Obezite
5. Metabolik bozukluklar
6. Anormal lipid düzeyleri/glukoz intoleransı
Uzun dönem sonuçlar
1. Diabetes mellitus
2. Kardiyovasküler hastalıklar
3. Endometriyum kanseri

3.3Anovülasyon:

Polikistik over sendromlu kadınlarda androjen düzeyleri tipik olarak yüksek olsa da, progesteron düzeyleri anovulasyon nedeniyle düşüktür. Anovülasyona neden olan gerçek mekanizma tam olarak bilinmemektedir ancak LH hipersekresyonu ve insülin direncinden kaynaklanabilir. Örneğin polikistik over sendromu olan önemli sayıda anovulatuar hasta bir insülin duyarlaştırıcı ajan olan metformin ile tedavi edildiğinde ovulatuvar siklusları geri kazanabilirler (32).

4.Semptom ve Bulgular:

Polikistik over sendromlu kadınların, çeşitli endokrin etkilerden kaynaklanan yakınmaları vardır ve bunlar menstürel düzensizlikler, infetilite, androjen fazlalığı bulguları veya diğer endokrin disfonksiyon bulguları olabilir. Semptomlar klasik olarak pubertenin ilk birkaç yılı içerisinde belirgin olur.

4.1. Menstürel Disfonksiyon:

Polikistik over sendromu'lu kadınlarda menstürel disfonksiyon amenoreden oligomenoreye ve anemi ile epizodik menometrorajiye kadar değişebilir. Ovulasyon sonrası progesteron ürünleri ile karşılanmamış kronik östrojen maruziyeti, endometriyumun mitotik uyarılmasını devam ettirir.Kalınlaşmış endometriyumun insitabilitesi, beklenmeyen kanama paternleri ile sonuçlanır. Bunun yanında androjenler atrofik endometiriyum oluşturarak östrojenlere ters etki yapabilirler. Bu nedenle, yüksek androjen düzeyleri olan polikistik over sendromlu hastalarda amenore ve azalmış endometrial kalınlık sıklıkla görülür (5).

Karakteristik olarak, polikistik over sendromunda oligomenore ve amenore menarş ile başlar. Ancak tüm postmenerşal kızların %50'sinde hipotalamo-hipofizer aksın immatür olması nedeniyle 2 yıl kadar düzensiz menstürel periyotlar olabilir. Polikistik over sendromu olan kızların aylık ovulatuvar menstürel siklusları genç kızlığın ortalarına kadar oluşmayabilir ve sonra da sıklıkla düzensiz siklusları devam eder.

Daha önceden düzensiz siklusları olan polikistik over sendromlu hastalar yaşları ilerledikçe düzenli siklik paternler geliştirebilir. Kadınlarda 30'lu ve 40'lı yaşlarda antral foliküllerin azalması, androjen üretiminde azalmaya neden olabilir (33)

4.2.Hiperandrojenizm:

Hiperandrojenizm klinkte tipik olarak hirşutizm, akne, ve/veya erkek tipi saç dökülmesi (androjenik alopesi) ile belirlenir. Bunların aksine, artmış kas kütlesi, seste kalınlaşma ve kliteromegali gibi virilizasyon işaretleri polikistik over sendromunda görülmez. Virilizasyon, daha yüksek androjen düzeylerini yansıtır ve overin veya adrenal bezin androjen salgılayan tümörlerinin araştırılmasını gerektirir.

4.2.1Hirşutizm:

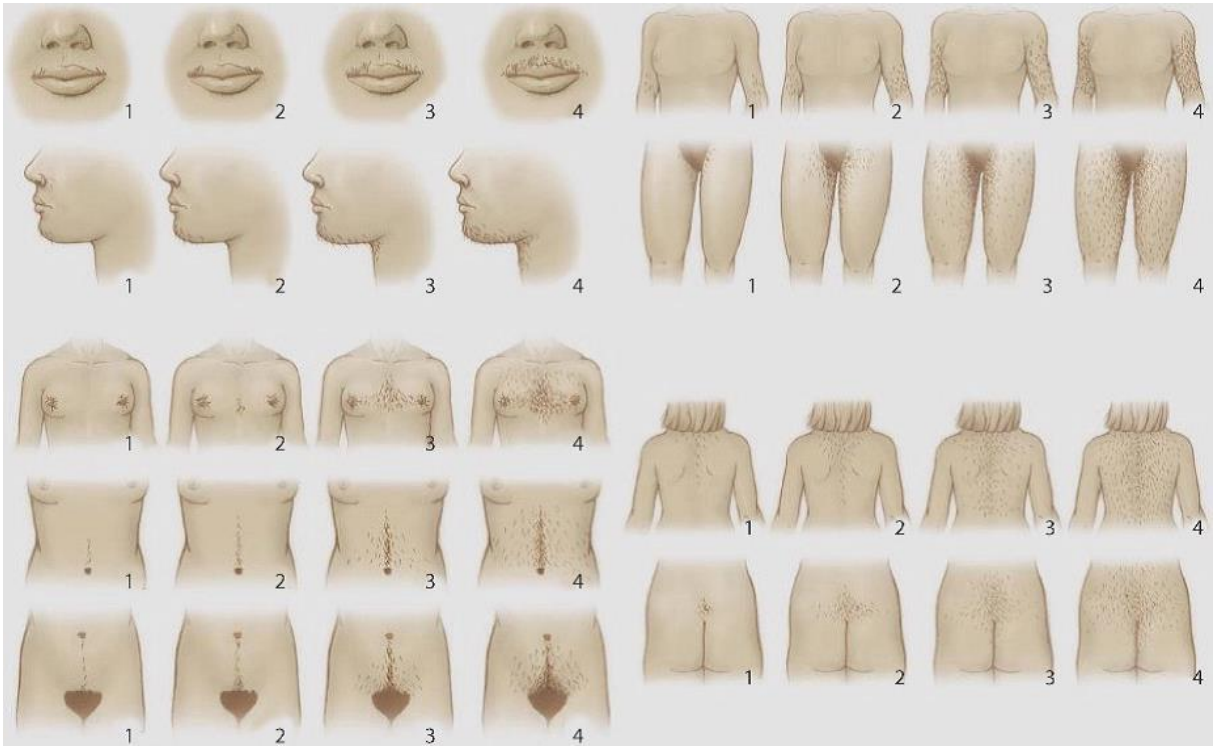
Kadınlarda hirşutizm erkek tipinde dağılmış, kalın, siyah, terminal kılların varlığı olarak tanımlanır. Hirşutizm bazı ilaçlar ve malinitelerle ilişkili olan hipertrikozisden ayırt edilmelidir. Polikistik over sendromu, ikinci en sık nedeni olan idiyopatik hirşutizm ile birlikte, hirşutizm olgularının %70 ila %80'ini oluşturur (34).

Hirşutizm artmış androjenler sonucu oluşur. Testosteron, kıl folikülü içinde 5α redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. Hem testosteron hem de DHT kısa, yumuşak vellus kılları, kalın terminal kıllara dönüştürse de DHT, testosterondan belirgin olarak daha aktiftir. Dönüşüm geri dönüşsüzdür ve yalnızca androjene duyarlı bölgelerdeki kıllar bu şekilde terminal kıllara dönüşürler. Sonuç olarak polikistik over sendromlu hastalarda aşırı kıl gelişinden en çok etkilenen alanlar, üst dudak, çene, kulakların ön kısmı, göğüs, alt batında ki linea alba'dır (34).

Araştırma amacıyla hirşutizm derecesinin belirlenebilmesi için 1961 de Ferriman-Gallawey skorlama sistemi geliştirilmiş ve 1981 yılında modifiye edilmiştir (35, 36).

Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 hirşutizm olarak tanımlanır (Şekil 2).

Şekil2. mF-G Skorlama Sistemi



Irksal ve etnik değişikler tüylenme paterninde önemli değişiklikler yaratır. Örneğin Akdeniz kökenli bireyler, kuzey Avrupalılardan daha fazla ve Asyalılardan çok daha fazla yoğunlukta kıl folikülüne sahiptir (37).

4.2.2.Akne:

Akne vulgaris adolesanlarda sık bir bulgudur. Ancak, özellikle geç başlangıçlı ve sebat eden akneler polikistik over sendromunu düşündürmelidir (38). Bir çalışmada, polikistik over sendromu'lu adelosanların %50'sinde, orta derecede akne olduğunu göstermişse de, polikistik over sendromlu kadınlarda aknenin prevelansı bilinmemektedir (39). Akne vulgarisin etiyopatogenezinde 4 faktör yer alır, bunlar: hiperkeratozis nedeniyle foliküllerin açı lmasının engellenmesi, aşırı sebum üretimi, kommensal *Propionibacterium acnes* (P.Acnes) çoğalması ve inflamasyondur (40).

Androjen fazlalığı olan kadınlarda pilosebase ünitedeki androjen reseptörlerinin aşırı uyarılması, inflamasyon ve ve komedon oluşumuna yol açan sebumun aşırı üretimi ile sonuçlanır. Bunun için tedavide P. Acnes kolonizasyonun azaltılması, inflamasyonun en aza indirilmesi, keratin üretiminin azaltılması ve sebum üretiminin azaltılması için androjen düzeylerinin düşürülmesi hedef alınır (41).

4.2.3.Alopesi:

Erkek tipi saç dökülmesi polikistik over sendromlu kadınlarda nadir görülen bir bulgudur. Saç kaybı yavaş olarak ilerler veya frontal saç çizgisi korunarak tepede yaygın incelme ya da bitemporal çekilme ile karakterizedir (42).

4.3İnsülin Direnci:

Polikistik over sendromlu hem zayıf hem hem de obez kadınlarda insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitusun kilo olarak eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırıldığında arttığı gösterilmiştir (21, 43). İnsülin direncinin bir cilt işareti olduğu düşünülen akontozis nigrikans, polikistik over sendromu olan veya olmayan bireylerde bulunabilir. Akontozis nigrikans ense, aksilla, meme altı katlantısı, bel ve kasık bölgeleri gibi fleksiyon alanlarında görülen kalınlaşmış, gri-kahverengimsi plaklarla karakterizedir (44). İnsülin direnci sonucu oluşan hiperinsülinemi, karakteristik cilt değişikliklerini oluşturan kerotinosit ve dermal fibroblastları uyarır.

4.4.Obezite:

Polikistik over sendromunda obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (1) . Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki polikistik over sendromu hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, polikistik over sendromlu hastalara ek riskler getirmektedir (45). Bel/kalça oranı 0.85'den fazla olduğunda android tipte yağ dağılımı söz konusudur (46, 47). Kalp-damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu (ters orantı şeklinde) belirlenmiştir (48).Normal vücut ağırlığına sahip polikistik over sendromu hastalarında ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır.

4.5.Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Polikistik over sendromlu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabet prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (49). Polikistik over sendromunda tanı almamış diabet sıklığı bazı çalışmalarda %10 olarak bulunmuştur (50). Anovulatuvar, hiperinsülinemik kadınlarda genel popülasyona göre insüline bağımlı olmayan diabet riski 5-10 kat fazla ve başlangıç yaşı da yaklaşık 30yıl daha erkendir (51).

Bu nedenlerle polikistik over sendromu tip2 diabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm polikistik over sendromu hastalarında diabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir.

Polikistik over sendromunda glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (51). Hacettepe Polikistik Over Sendromu Çalışma Grubu olarak gerçekleştirilen bir çalışmada, polikistik over sendromu hastalarının yanında, anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeş olmak üzere tüm birinci dereceden yakınlarında glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (12).

4.6.Dislipidemi:

Polikistik over sendromunda görülen klasik aterojenik lipid profili yüksek düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek trigliserid düzeyi, yüksek total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve azalmış HDL değerleri ile karakterizedir (52). Bu değişiklikler, polikistik over sendromlu kadınlarda total kolesterol düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Ulusal Kolesterol eğitim programı kriterlerine göre, polikistik over sendromunda dislipidemi prevalansı %70'e yaklaşmaktadır (53, 54).

4.7.Obstruktif Uyku Apnesi:

Obstruktif uyku apnesi, polikistik over sendromlu kadınlarda çok sıktır ve santral obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (55, 56). Ancak, bazı araştırmalarda kilosuna göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, polikistik over sendromu olan hastalarda uyku apnesi riskinin 30 ila 40 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (57).

5.Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Sağlık Sonuçları:

5.1.Metabolik Sendrom ve Kardiyovasküler Hastalık:

Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Metabolik sendrom tanısı, aşağıdaki klinik bulgulardan 3 ya da fazlasının bulunması ile konmaktadır.

- **Hipertansiyon**; 130/85mmHg veya daha yüksek
- **Artmış trigliserid düzeyi**; 150mg/dl veya daha fazla

- **Azalmış HDL kolesterol düzeyi**; 50mg/dl'den az
- **Abdominal obezite**; bel çevresi 88cm'den fazla
- **Artmış açlık kan şekeri düzeyi**; 110mg/dl veya daha fazla

Metabolik sendrom prevelansı, polikistik over sendromu olan kadınlarda %45, yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubundaki kadınlarda ise %4 olarak bildirilmiştir (58).

Polikistik over sendromlu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite nedeniyle bu hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altındadır (59). Aşırı kilolu, anovülatuar kadınlarda anormal lipoprotein profilinin oluşmasında insülin rezistansının varlığı androjenlere göre daha önemli bir faktördür (60). Zayıf, anovülatuvar kadınlarda bile hiperinsülinemi diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiovasküler hastalık riskini artırmaktadır (61). Sendromda tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (62-64). Ancak polikistik over sendromunda artmış erken kardiyovasküler mortalite veya morbidite literatürde direkt olarak gösterilememiştir (59).

5.2.Endometrial Neoplazi:

Polikistik over sendromu olan kadınlarda üç kat artmış endometriyum kanseri riski bildirilmiştir. Endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri, kronik anovulasyonun uzun dönem riskleridir ve endometriumdaki neoplastik değişikliklerin, kronik karşılanmamış östrojenden kaynaklandığı bilinmektedir. Ayrıca, hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin SHBG düzeylerini azaltıcı etkisi ve serbest dolaşan östrojen düzeylerinin artması bu riski arttırır.

5.3.İnfertilite:

İnfertilite polikistik over sendromu olan hastalarda sık görülen bir durumdur ve anovulatuvar sikluslardan kaynaklanır. Ayrıca, polikistik over sendromu anovulasyona sekonder infertilitesi olan kadınlarda en sık nedendir ve olguların %80 ila 90'ını oluşturur (65).

5.4.Gebelik kaybı:

Gebe kalan polikistik over sendromlu kadınlar, genel popülasyondaki yaklaşık %15 olan erken gebelik kaybı oranları ile karşılaştırıldığında, artmış erken gebelik kaybı

oranlarına (%30-50) sahiptirler (66, 67). Polikistik over sendromlu kadınlardaki erken gebelik kayıplarının etiyolojisi net değildir. Başlangıçta bazı çalışmalar, LH hipersekresyonu ve gebelik kaybı arasında bir ilişki göstermiştir (68, 69). Ancak retrospektif bir çalışma, GnRH agonistleri ile LH düzeylerini düşürmenin, bir yarar sağlamadığını göstermiştir (70). İnsülin direncinin, polikistik over sendromlu kadınlardaki gebelik kayıpları ile ilişkili olduğunun öne sürülmesi üzerine, bir insülin duyarlaştırıcı ajan olan metformin araştırılmıştır. Bir biguanid olan metformin, hepatik glukoz üretimini azaltarak ve karaciğer, kas, yağ, ve diğer dokuların insülini etkilerine olan duyarlılığı arttırarak serum insülin düzeylerini düşürür. Çeşitli çalışmalarda, gebelik boyunca metformin alan polikistik over sendromu'lu kadınların daha az gebelik kaybı oranlarına sahip olduğunu bildirilmiştir (71, 72).

5.5.Gebelikteki Komplikasyonlar:

Birçok gebelik ve yenidoğan komplikasyonu polikistik over sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Geniş bir meta-analiz polikistik over sendromu olan kadınlarda gestasyonel diabet, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, erken doğum ve çoğul gebeliğe bağlı olmayan perinatal mortalitede iki ila üç kat artmış risk saptamıştır (73).

6.Laboratuar Bulguları:

Polikistik over sendromu tanısı genellikle diğer tanılar dışlanarak konur. Polikistik over sendromu ile benzer kliğine neden olabilecek hastalıkların ayırıcı tanısını yapabilmek amacıyla hastaların tercihen erken foliküler dönemde hormon profili, açlık kan şekerleri ve geniş biyokimyaları çalışılmalıdır. Tablo 3'de ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmin ayırıcı tanısı için kullanılabilecek parametreler görülmektedir.

Tablo.3: Ovulatuvar Disfonksiyon ve Hiperandrojenizmin Ayırıcı Tanısı

Oligoovulasyon veya anovulasyon nedenleri	Laboratuar testleri	Görülen sonuçlar
polikistik over sendromu	Testosteron düzeyi	Genellikle artmış
	DHEAS düzeyi	Hafifçe artmış olabilir
	LH/FSH oranı	Tipik olarak 2/1 den fazla
Hipertiroidi	TSH düzeyi	Artmış
Hipotiroidi	TSH düzeyi	Azalmış
Hiperprolaktinemi	Prolaktin düzeyi	Artmış
Prematür ovaryan yetmezlik	FSH, LH düzeyi	Artmış
	E2 düzeyi	Azalmış
Hipogonodotropik hipogonadizm	FSH,LH,E2 düzeyi	azalmış
Hiperandrojenizmin nedenleri		
Polikistik over sendromu		
Geç başlangıçlı KAH	17-OHP düzeyi	>200 ng/dl
Androjen salgılayan over tm	Total testosteron düzeyi	>200 ng/dl
Androjen salgılayan adrenal tm	DHEAS düzeyi	> 700 ng/dl
Cushing sendromu	Kortizol düzeyi	Artmış
Eksojen androjen kullanımı	Toksikoloji taraması	Artmış

polikistik over sendromu:Polikistik Over Sebdromu, KAH:Kongenital Adrenal Hiperplazi, DHEAS:Dihidroepiandrostenedion Sülfat, LH:Lüteinize Hormon FSH:Folikül Stimülan Hormon, TSH:Tiroid Stimülan Hormon, E2:Estrodiol, 17OHP:17-hidroksi Progesteron

Tüylenme artışı yakınması ile başvuran hastalarda ilk yapılması gereken özenli bir öykü alınması olmalıdır. Varsa tüylenme artışı yapabilecek ilaç kullanımı, adet düzeni sorgulanmalı, klinik hiperandrojenizmin diğer bulguları olan akne ve androjenik alopesi açısından da muayene edilmeli. Hipertrikozis varlığında neden olabilecek ilaçların kullanımı mümkünse sonlandırılmalı ve hasta lokal önlemlere yönlendirilmeli. Hirşutizm saptanması durumunda virilizasyon açısından ses kalınlaşması, kas kütlesi artışı araştırılmalı. Virilizasyon saptanırsa tam hormonal değerlendirme ve görüntüleme çalışmaları ile androjen salgılayan tümör varlığı araştırılmalı. Sadece hirşutizm saptanan hastalarda menstürel düzen sorgulanmalı ve erken foliküler fazda hormon profili değerlendirilmeli. Tiroid fonksiyon bozuklukları saptanırsa disfonksiyon tedavi edilmelidir. Prolaktin yüksekliği saptanması durumunda da hipofiz bezi ve overler görüntülenmelidir. 17-Hidroksi Progesteron (17-OHP) ve testosteron değerleri değerlendirilmelidir. Testosteron ≤200 ng/dl olması durumunda anovülasyona bağlı olabileceği düşünülür. Testosteronun ≥200ng/dl olması durumunda androjen salgılayan over tümörleri açısından hasta değerlendirilmelidir. 17-OHP≤200 ng/dl olması durumunda adrenal hiperplazi ve 21 hidroksilaz eksikliği dışlanır. 17-OHP≥200 ng/dl olması durumunda Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) stimülasyon testi yapılmalıdır. 17OHP≤1000ng/dl olması durumunda 21 hidroksilaz eksikiliğinin heterozigot taşıyıcılığından bahsedilir. 17-OHP≥1000 ng/dl olması durumunda ise geç başlangıçlı

konjenital adrenal hiperplazi tanısı koyulur. Tüm hormonal parametreleri ve adetleri düzenli olan hastalarda hirşutizm saptanması durumunda idiyopatik hirşutiz tanısı koyulur.

7.Tedavi:

Tedavinin amaçları şunlar olmalıdır:

1- Androjenlerin sentezinin ve dolaşımdaki miktarının azaltılması
2- Endometriyumu karşı koyulamayan östrojenin etkisinden korumak
3- Yaşam tarzını değiştirerek normal vücut ağırlığına kavuşmak
4- Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak
5- Hiperinsülineminin kardiovasküler hastalık ve diabetes mellitus risklerini artırıcı etkisini engellemek
6- Gebelik için ovulasyonu uyarmak.

Hastalığın etyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Son yıllarda insülin direncinin polikistik over sendromu gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır (74).

Hastalığın uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmaktadır. Obezite tek başına polikistik over sendromunun nedeni olmasa da kısır döngüye katkıda bulunan önemli bir faktördür. Kilo kaybının (vücut ağırlığının %5'in den daha fazla) androjen seviyelerini düşürdüğü ve bazı olgularda ovulasyonun spontan geri dönmesini sağladığı bilinmektedir. Kilo kaybı hem insülin hem de androjen düzeyini azaltmakta, IGFBP-1 düzeylerini artırmaktadır (75). Yine kilo kaybı ile SHBG seviyesi yükselir ve insülin rezistansı azalır. Gerçekte bütün hiperandrojenik vakalarda kilo verme işe yaramaktadır. Kilo vermeye ek olarak düzenli egzersiz insülin rezistansı olan polikistik over sendromlu olgularda insülin rezistansının gerilemesine yardımcı olmaktadır (76). Kilo vermek için kullanılan diyet türünün önemi yoktur.

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler uygulanabilir.

Nonfarmakolojik olarak; tıraş, kimyasal tüy dökücüler, kremler, elektrolizis ve lazer yöntemleri tercih edilebilir. Yine kilo verilmesi androjenlerin azalmasını sağlayarak, kıl büyümesini yavaşlatabilir.

7.1.Hiperandrojenizmin tedavisi:

-Overyansupresyon: Bu amaçla oral kontraseptifler, siproteron asetat ve GnRH agonistleri kullanılabilir.

-Adrenal Supresyon: Bu amaçla glukokortikoidler kullanılır

-Androjen Reseptör Blokerleri: Bu amaçla flutamid ve spironolakton kullanılır

-5α Redüktaz İnhibitörleri: Bu amaçla finasterid kullanılabilir

7.2.Menstürel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi:

Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (76). Kombine oral kontraseptifler menstrüel siklusu düzenlerler, endometriyum üstünde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, ideal tedavi şemasında düşük maliyetli invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınamazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır (77). Ovülasyon indüksiyonun da ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtsız hastalarda ikinci basamak olarak ekzojen gonadotropinler kullanılabilmektedir (hMG, üriner FSH, rekombinant FSH).

7.3.İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar:

İnsülin direnci ile polikistik over sendromu arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ile bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların polikistik over sendromu tedavisinde kullanılmasının rasyonelini oluşturur (78, 79). Bu grupta en sık kullanılan ajan metformindir. Bir biguanid analoğu olan metformin etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca, kas ve yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımını arttırır. Polikistik over sendromu tedavisinde metformin kullanımı ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovülasyon hızında artma ve klomifene artmış yanıt klinik çalışmalarla gösterilmiştir (74). Metforminin overde steroidogenez üzerinde insülinden bağımsız etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Metformin, klomifen sitrat ile beraber kullanıldığında ovülasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamakta, ancak gonadotropinlerle beraber kullanıldığında ovülasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır

(79). Thiazolidinedionlar (TZD), “Peroxisome Proliferator- Activated Receptor-γ (PPAR-γ)’’ ya bağlanarak insülin duyarlılığında artış sağlar. Bu ajanların moleküler etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Grubun ilk temsilcisi olan tioglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için piyasadan kaldırılmıştır. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış küçük ölçekli çalışmalar, bu ajanların polikistik over sendromunda hiperandrojenizm ve ovülatuvar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (74).

7.4.Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi

Polikistik over sendromu hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet riskine yönelik olarak tanı aşamasında oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmalı ve glukoz homeostazı değerlendirilmelidir.

Polikistik over sendromunda normal glukoz toleransı durumunda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabete ilerleme hızı da artmış olduğundan, normal glukoz toleransı bulunan hastalarda OGTT her yıl tekrarlanmalıdır (80). Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleriyle tip 2 diyabete progresyon geciktirilebilir ya da önlenebilir. Gerek tip 2 diyabet gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeyde ki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reprodüktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. Diyetin yararlı etkileri kompozisyon değişikliğinden ziyade kalori kısıtlamasına bağlıdır. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite kilo kaybı sağlanamadığında dahi insülin direncinde düzelmeye neden olabilmektedir (76). Polikistik over sendromunda uzun dönem sağlık risklerinin önlenmesine yönelik stratejilerin belirlenebilmesi yönünden yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedavi seçeneklerini değerlendiren geniş ölçekli ve uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.5.Cerrahi Tedavi:

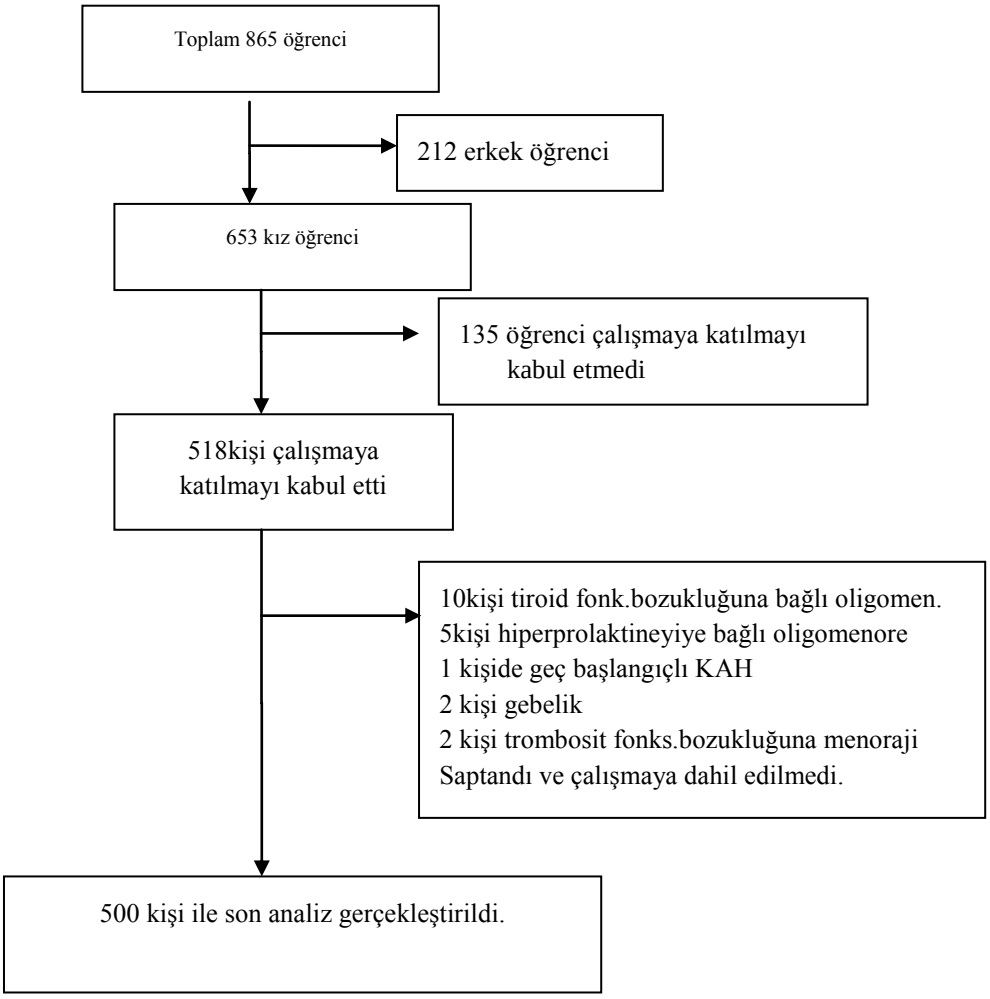
Esas amaç ovulasyonu restore etmektir. Overyan *wedge* rezeksiyonu artık terk edilmeye başlanmıştır. Laparoskopik olarak elektrokoter, laser drilling veya multipl biyopsi ile, over korteks ve stromada tahribat yapılması amaçlanmıştır. Postoperatif komplikasyonları adhezyon ve over atrofisidir (81).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1.Katılımcılar:

Bu çalışma, Haziran 2013 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ebelik, hemşirelik ve beslenme bölümü öğrencileri arasında planlandı. Fakültenin toplam öğrenci sayısı 865 kişi, bu öğrencilerin 212 si erkek öğrenci idi. 653 öğrencinin 518(%79) tanesi çalışmaya katılmaya gönüllü oldu. Çalışamaya katılan öğrencilerin yaşları 16 ile 29 arasında idi. Çalışmaya katılmaya karar veren gönüllülerin arasında 10 kişide tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı oligomenore, 5 kişide hiperprolaktinemiye bağlı oligomenore, 1 kişide geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi, 2 kişide gebelik, 2 kişide de trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı menoraji tespit edildi. Toplam 500 kişi ile son analiz gerçekleştirildi (Şekil 3). Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi ve katılımcıların hepsi aynı hekim tarafından değerlendirildi. Çalışma protokolü fakültemiz etik kurulunun 06/06/2013 tarih ve 5 nolu kararı ile onandı. Katılımcılar sözlü ve yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildiler.

Şekil 3: Çalışma Popülasyonu



2.Çalışma Protokolü

Katılımcılarla yapılacak olan görüşmeyi standardize edebilmek için bir form hazırlandı. Her katılımcının yaşı, obstetrik öyküsü, son adet tarihi, menstürel düzeni, jinekolojik öyküsü, medikal hastalıkları, ilaç kullanımı ve aile öyküsü sorgulandı ve bu forma kaydedildi. Anamnezde özellikle oligomenore (yılda 8 veya daha az sayıda adet)veya amenore (yılda iki veya daha az sayıda adet) varlığı sorgulandı.

Fizik muayenede; hastaların tansiyon arteryelleri ölçüldü. Bel, kalça ölçüleri ve bel/kalça oranları kaydedildi. Bel çevresi umblikus hizasından ve kalça çevresi ise kalçanın en geniş yerinden ölçüldü. Kiloları tartıldı ve boyları ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ)'leri hesaplandı. VKİ, vücut ağırlığı (kg)/ boy uzunluğunun (m) karesine bölünerek hesaplandı. Hirşutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu (mF-G) ile değerlendirildi. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥8 hirşutizm olarak tanımlandı. Görüşemeye gelmeden 6 ay öncesine kadar epilasyon yaptıran hastaların epilasyon öncesi tüylenmesinin değerlendirilebilmesi için hastalara renkli atlaslardan resimler gösterildi ve epilasyon öncesi tüylenmelerini değerlendirmeleri istendi. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesisi olan hastalar klinik hiperandrojenizm açısından kaydedildi.

Hastalardan laboratuar tahlillerinin yapılması için, 8 saatlik aç olmaları ve erken foliküler fazda olmaları (tercihen adetin 2 ile 7.günü) istendi. Kan örnekleri aynı gün Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuarında çalışıldı.

Tüm ultrasonografik incelemeler litotomi pozisyonunda, pelvik veya endovaginal prob kullanılarak yapıldı.

3.Polikistik Over Sendromu Tanısı

Polikistik over sendromu komponentleri aşağıdaki şekilde tanımlandı.

- Klinik hiperandrogenizm: mF-G skoru≥8 olarak alındı. Ancak alopesi ve akne dikkate alınmadı.
- Biyokimyasal hiperandrojenizm (hiperandrogenemi) : Katılımcıların androjenlerinin (T.T, A4, DHEAS, FAI) herhangi birinin yüksek olması ile

tanı koyuldu. Üst limit olarak T.T> 0,75 ng/dl, DHEA-S>320 µg/dl veya androstenedion> 3,1 ng/ml, FAİ>7 değerleri kullanıldı.

- Ovulatuvar disfonksiyon: menstürel siklusların ≥40 veya ≤23 olması anormal kabul edildi.
- Ultrasonografi ile PCO görüntüsü: 2-9 mm çapında, 12 veya daha fazla follikül varlığı ve/veya artmış over volümü (>10mL) polikistik over olarak tanımlandı. Bu bulgunun tek overde olması yeterli kabul edildi. Polikistik overin ultrasonografik değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmadı.
- Diğer hastalıkların ekarte edilmesi: Hastaların benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklarını ekarte edebilmek için tiroid stimülan hormon (TSH), prolaktin (PRL), 17-Hidroksi progesteron (17-OHP) çalışıldı.

Katılımcılara polikistik over sendromu tanısı koymak için; yukarıda bahsedilen tanı kriterleri eşik değer olarak alındı ve 3 farklı konsensüsün tanı kriterlerine göre hastalara polikistik over sendromu tanısı koyuldu. Bu kriterler;

NIH kriterleri (1990):

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Menstürel düzensizliklerin (oligo-anovulasyon)
   Bu iki kriterinde beraber bulunması gerekmektedir.

Androgen Excess and Polycystic ovary syndrome Society **(AE-PCOS)(2006)**

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2. Menstürel düzensizlikler (oligo-anovulasyon) ve/veya ultrasonografi ile polikistik over görüntüsünün saptanması
   Bu iki kriterinde beraber bulunması gerekmektedir

Rotterdam kriterleri (2003):

1. Menstürel düzensizlikler(oligo-anovulasyon)
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografi ile polikistik over görüntüsünün saptanması

Bu üç kriterden ikisinin varlığı polikistik over sendromu tanısı koydurmaktadır. Buna göre de 4 farklı alt fenotip ortaya çıkmaktadır.

- Menstürel düzensizlikler (OD) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA) = OD+HA
- Menstürel düzensizlikler (OD) + Ultasonografide polikistik over saptanması (PCO) =OD+PCO
- Ultasonografide polikistik over saptanması (PCO) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA) = PCO+HA
- Menstürel düzensizlikler (OD) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (HA)+ Ultasonografide polikistik over saptanması (PCO) = OD+HA+PCO

Çalışmaya katılan öğrencilere bu üç farklı konsensusun tanı kriterleri kullanılarak polikistik over sendromu sendromu tanısı koyuldu ve Rotterdam kriterlerine göre 4 farklı alt fenotipe ayrılarak polikistik over sendromu ve alt tiplerinin prevalansı saptanmaya çalışıldı.

4.Metabolik Sendrom Tanısı:

Katılımcılarda metabolik sendrom (sendrom X) varlığı da araştırıldı. Aşağıda ki klinik bulgulardan 3 yada fazlasını içeren kişiler metabolik sendrom olarak kabul edildi.

- **Hipertansiyon**; 130/85 mmHg veya daha yüksek
- **Artmış trigliserid düzeyi**; 150 mg/dl veya daha fazla
- **Azalmış HDL kolesterol düzeyi**; 50 mg/dl'den az
- **Abdominal obezite**; Bel çevresi 35 inch (88 cm)'den fazla
- **Artmış açlık kan şekeri düzeyi**; 110 mg/dl veya daha fazlası

5.Hormonal ve Biyokimyasal Analizler:

Labaratuvar tahlilleri olarak tüm hastalardan LH, FSH, E2, PRL, PRG, A4, TT, DHEA-S, SHBG, 17-OHP, TG, HDL, LDL, açlık kan şekeri, insülin çalışıldı. HOMA-İR oranının hesaplanması için HOMA-İR= açlık kan glukozu (mgr/dl) x insülin (μİU/ml) / 450 formülü kullanıldı. İnsülin direnci için eşik HOMA-IR değeri Amerika Birleşik Devletlerinde *National Health and Nutrition Survey* sonuçlarıyla hesaplanan 2.73 değeri seçildi (82). Çalışmamızda 2.751 değeri değeri HOMA-IR için 90 persentilin üstü olarak hesaplanmıştır ve bu eşik değer kullanıldığında da sonuçlar değişmemektedir.

Hastalardan alınan venöz kanlar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuarında *chemiluniscence* yöntemiyle *Immulite* 2000 adlı cihaz ve Colorometrik yöntemi ile Cobas 6000 adlı cihazda çalışıldı. Biyokimyasal hiperandrojenizm tanısı koymak için, testosteron >0.75 ng/dl, DHEA-S >320 µg/dl veya androstenedion >3.1 ng/ml değerleri kabul edildi.

6.Ultrasonografi

Tüm ultrasonografik incelemeler litotomi pozisyonunda, 15 MHz B mode pelvik veya endovaginal prob kullanılarak yapıldı (Aloka SSD-α5; Tokyo, Japan). 2-9 mm çapında, 12 veya daha fazla follikül varlığı ve/veya artmış over volümü (>10mL) polikistik over olarak tanımlandı. Bu bulgunun tek overde olması yeterli kabul edildi. Polikistik overin ultrasonografik değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmadı.

7.İstatiksel Analizler:

Tüm veriler SPSS programıyla bilgisayara yüklendi ve değerlendirildi. Elde edilen veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. İkili değerler birbiri ile anlamlılık açısından kıyaslanırken, *Pearson* ki kare ve *Fisher's exact* test kullanıldı. (SPSS, Inc, for Windows (version 20 ; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 500 kişinin Tablo 4'te demografik ve laboratuar verilerinin dağılımı görülmektedir.

Tablo4. Katılımcıların Demografik Verileri

Değişkenler	**Median**
Yas	21(16-29)
Boy(cm)	162(145-180)
Kilo(kg)	60(38-108)
BMI(kg/m2)	23 (15-43)
Bel Çevresi(cm)	76(45-124)
Kalça Çevresi(cm)	97(76-136)
Bel çevresi/kalca çevresi	0,8±0.08
Sistolik KanBasıncı(mmhg)	110(80-130)
Diastolik Kan Basıncı(mmhg)	70(40-90)
Kronik hastalk	7
Tüylenme(mF-G)	5(1-18)
TSH(µIU/ml)	1,8(0,32-5,6)
T3(pg/ml)	3,2±0.41
T4(ng/ml)	0,9(0.40-3,14)
FSH(mIU/ml)	6,7(0,2-16.7)
LH(mIU/ml)	4,4(0.03-51.3)
Prolaktin(µg/L)	10,2(0.14-43.4)
Estrodiol(pg/ml)	50(3-557)
Progesteron(ng/ml)	0,56(0.02-10)
Total Testosteron(ng/ml)	0,5±0.2
DHEAS(µg/dl)	193,3(16.2-603)
Androstenedion(ng/ml)	1,5(0.12-11)
SHBG(nmol/ml)	56(9-242)
17 Hidroksi Progesteron(ng/ml)	0,7(0,10-3,1)
Free Androjen İndeks	2,7(0,9-77,3)
Trigliserid (mg/dl)	90(34-270)
HDL(mg/dl)	53(23-91)
Kolesterol(mg/dl)	159(79.6-444)
LDL(mg/dl)	105±24.49
Glukoz(mg/dl)	86(55-155)
Insülin(uIU/ml)	6,9(0.12-70.4)
LDL/HDL	1,9(0.61-5.1)
HOMA-IR	1,3(0.2-15.3)
LH/FSH	0,65(0.1-8.4)

TSH:Tiroid stimülan hormon, FSH: Folikül Stimülan Hormon, LH:Lüteinize Hormon, DHEAS: Dihidroepiandrostenedion sülfat SHBG:seks hormon bağlayıcı globulin, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein, HOMA-IR:homeostatic model assessment-insülin resistant)

Tablo 5. Polikistik Over Sendromu ve Komponentlerinin Prevelansı

FENOTİPLER	N	%
Normal	286	57
PCO	99	19,8
Hiperandrogenizm	157	31,4
Hirşutizm	42	8,4
Hiperandrogenemi	138	27,6
hiperandrogenemi+hirşutizm	157	31,4
Sadece ovulatuvardisfonksiyon	120	24
NIH	29	5,8
AE-PCOS	63	12,6
ROTTERDAM	68	13,6
HA+PCO	50	10
HA+OD	29	5,8
HA+OD+PCO	16	3,2
OD+PCO	21	4,2

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, HA+PCO: Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü HA+PCO+OD:Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon, PCO+OD: Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon HA+OD:Ovulatuvar disfonksiyon+Hiperandrojenemi

Tablo 5'te polikistik over sendromu ve komponentlerinin prevalansı görülmektedir. Buna göre herşeyi normal olan katılımcı yüzdesi %57 (286), sadece ultrasonografi ile polikistik over görüntüsü saptanan katılımcı yüzdesi %19,8 (99), sadece hirşutizm saptanan katılımcı yüzdesi %8,4 (42), sadece biyokimyasal hiperandrojenemi saptanan katılımcı yüzdesi %27,6 (138), hiperandrojenizm (biyokimyasal hiperandrojenemi+hirşutizm) saptanan katılımcı yüzdesi %31,6 (157) olarak saptandı.

1990 NIH kriterleri kullanılarak saptanan polikistik over sendromu prevelansı %5,8 (29 kişi), 2006 AE-PCOS kriterleri kullanılarak saptanan polikistik over sendromu prevelansı %12,6 (63 kişi), 2003 Rotterdam kriterleri kullanılarak saptanan polikistik over sendromu prevelansı %13,6 (68 kişi) olarak bulundu. Rotterdam kriterleri kullanılarak saptanan polikistik over sendromu bireyler kendi içinde 4 alt gruba ayrıldı. Buna göre HA+PCO %10, HA+OD %5,8, HA+OD+PCO %3,2, OD+PCO %4,2 olarak saptandı.

Tablo 6: Üç Farklı Konsensusun Tanı Kriterleri Birbiri ile Ne Kadar Örtüşmekte?

		NIH		AE-PCOS		ROTTERDAM	
		Normal n(%)	PKOS n(%)	Normal n(%)	PKOS n(%)	Normal n(%)	PKOS n(%)
NIH	N			437(93)	34(7)	432(92)	39(8)
	PKOS			0(0)	29(100)	0(0)	29(100)
AES-PCOS	N	437(100)	0(0)			432(99)	5(1)
	PKOS	34(54)	29(46)			0(0)	63(100)
ROTT	N	432(100)	0(0)	432(100)	0(0)		
	PKOS	39(57)	29(43)	5(7)	63(92)		

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, , PKOS: Polikistik over sendromu

Tablo 6 de 3 farklı konsensüsün kriterlerinin birbiri ile ne kadar örtüştüğü ve görülmektedir. Bu verilere göre NIH kriterlerine göre polikistik over sendromu saptanan hastaların hepsi AE-PCOS kriterleri kullanılarak saptanmakta ve AE-PCOS kriterlerine göre 34 yeni hasta saptamaktadır. Gene bu verilere göre Rotterdam kriterleri, AE-PCOS kriterlerine göre saptanan hastalara yeni 5 kişi eklemektedir. NIH kriterlerine göre ultrasonografi ile polikistik over görüntüsü kullanılmamakta, sadece hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon kullanılmaktadır. Ancak AE-PCOS ve Rotterdam kriterlerine göre ultrasonografide polikistik over görüntüsü de kullanılmaktadır. AE-PCOS kriterlerine göre hiperandrojenizm mutlak olması gereken kriterken Rotterdam kriterlerine göre hiperandrojenizmi olmayan hastalara da PCOS tanısı konabilmektedir. Rotterdam kriterleri en geniş tanı kriterleri olup en fazla sayıda hastayı saptamaktadır ancak yeni tanımlanan iki alt fenotipten biri olan ultrasonografi ile polikistik over görüntüsü olan ve ovulatuvar disfonksiyonu olan (PCO+OD) grubun klasik PCOS tanımından farklı olduğu ve PCOS kliniğini ne kadar yansıttığı halen tartışılmaktadır (83).

Tablo 7 de semptomlara göre polikistik over sendromu dağılımı ve bu semptomlara göre ne kadar hastaya polikistik over sendromu tanısı konduğu görülmektedir. Buna göre adetleri düzenli olan hiçbir hastaya NIH kriterlerine göre PCOS tanısı koymadı. Adetleri düzenli olan 34'er hastaya AE-PCOS kriterlerine göre PCOS tanısı koyuldu. Tabloya göre NIH kriterleri biyokimyasal hiperandrojenemisi olmayan 4 hastaya, AE-PCOS kriterleri 9 hastaya, Rotterdam kriterleri 14 hastaya PCOS tanısı koyuldu. Hirşutizmi olmayan kişiler arasında NIH kriterlerine göre 13, AE-PCOS kriterlerine göre 38, Rotterdam kriterlerine göre 43 kişiye PCOS tanısı koyuldu. Ultasonografiye göre polikistik over görüntüsü saptanmayan 13'er hastaya her üç konsensusa göre PCOS tanısı koyuldu.

Tablo 7: Semptomlara Göre Polikistik Over Sendromu Dağılımı

		NIH		AE-PCOS		ROTTERDAM	
		Normal n (%)	PKOS n (%)	Normal n (%)	PKOS n (%)	Normal n (%)	PKOS n (%)
Menstruasyon düzeni	düzenli	458(100)	0(0)	424(93)	34(7)	424(93)	34(7)
	oligomenore	13(31)	29(69)	13(31)	29(69)	8(19)	34(81)
Biyokimyasal hiperandrojenemi	yok	358(99)	4(1)	353(98)	9(2)	348(96)	14(4)
	var	113(82)	25(18)	84(61)	54(39)	84(61)	54(39)
hirşutizm	yok	445(97)	13(3)	420(92)	38(8)	415(91)	43(9)
	var	26(62)	16(38)	17(40)	25(60)	17(40)	25(60)
ultrasonografi	normal	388(97)	13(3)	388(97)	13(3)	388(97)	13(3)
	pcos	83(84)	16(16)	49(49)	50(60)	44(44)	55(56)

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, PKOS: Polikistik over sendromu

Tablo 8 de 3 farklı konsensusun tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu semptomlarının dağılımı görülmektedir. NIH kriterlerine göre oligo-amenore olmazsa olmaz olduğu için adetleri düzenli olan hiçbir hastaya PCOS tanısı koyulmadı. AE-PCOS tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı koyulan hastalarda biyokimyasal hiperandrojenizm en fazla oranda, Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı ile tanı koyulan hastalarda ise ultrasonografi ile polikistik over görüntüsü en fazla oranda saptandı.

Tablo 8: Tanı Kriterlerine Göre Polikistik Over Sendromu Semptomlarının Dağılımı

		menstürel düzeni		Biyokimyasal hiperandrojenizm		Hirşutizm		ultrasonografi	
		Düzenli n(%)	Oligomenore n(%)	yok n(%)	Var n(%)	yok n(%)	var n(%)	normal n(%)	pcos n(%)
NIH	N	458(97)	13(3)	358(76)	113(24)	445(94)	26(6)	388(82)	83(18)
	PKOS	0(0)	29(100)	4(14)	25(86)	13(45)	16(55)	13(45)	16(55)
AES	N	424(97)	13(3)	353(81)	84(19)	420(96)	17(4)	388(89)	49(11)
	PKOS	34(54)	29(46)	9(14)	54(86)	38(60)	25(40)	13(21)	50(79)
ROTT	N	424(98)	8(2)	348(81)	84(19)	415(96)	17(4)	388(90)	44(10)
	PKOS	34(50)	34(50)	14(21)	54(79)	43(63)	25(37)	13(19)	55(81)

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, ROTT: Roterdam kriterleri,

PKOS: Polikistik over sendromu

Tablo 9. Polikistik Over Sendromu Saptanan ve Saptanmayan Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı

	Metabolik sendrom		*p*
	- n(%)	+ n(%)	
Normal	279 (97)	7(2)	0.92
En az bir bulgu +	209(98)	5(2)	0.92
Sadece hirşutizm olanlar(a)	42(100)	0(0)	0.28
Sadece hiperandrojenemi(b)	133(96)	5(4)	0.32
Hiperandrojenizm(a+b)	152(97)	5(3)	0.53
Sadece ovulatuvar disfonks.	118(98)	2(2)	0.74
Sadece usg de pco görülenler	97(98)	2(2)	1
NIH	29(100)	0(0)	1
AE-PCOS	61(97)	2(3)	0.65
ROTTERDAM	66(97)	2(3)	0.67
HA+PCO	48(96)	2(4)	0.34
HA+PCO+OD	16(100)	0(0)	0.085
PCO+OD	21(100)	0(0)	1
HA+OD	29(100)	0(0)	1

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, HA+PCO: Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü HA+PCO+OD:Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon, PCO+OD: Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon HA+OD:Ovulatuvar disfonksiyon+Hiperandrojenemi

Tablo 9'da taramış olduğumuz popülasyonda metabolik sendromun sıklığı görülmektedir. Buna göre toplam 12 (%4) hastada metabolik sendrom saptanmış olup bunların 7 tanesi hiperandrojenizm, PCO yada ovulatuvar disfonksiyon bulgusu olamayan hastalar arasındadır. NIH kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı koyulan hastaların hiçbirinde metabolik sendrom saptanmadı. AE-PCOS ve Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan hastaların da sadece 2'şer tanesinde metabolik sendrom saptandı. Bu bulgulara göre polikistik over sendromu tanı kriterlerinden en az bir pozitif bulgusu olan kişilerle, her şeyi normal olan kişiler arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark saptanmadı. NIH, AE-PCOS ve Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı konan hastalar ve her şeyi normal olan katılımcılar arasında metabolik sendrom sıklığı arasında da fark saptanmadı.

Metabolik sendrom bileşenlerinin sıklığı Tablo 10'da verilmiştir. Metabolik sendrom bileşenlerinin sıklığı NIH, AE-PCOS, Rotterdam kriterleri ve Rotterdam alt gruplarında ve hiperandrojenizm ve biyokimyasal hiperandrojenizm gruplarında ve farklı değildi (data gösterilmedi).

Tablo 10. Metabolik Sendrom Bileşenlerinin Sıklığı

Değişken	n(%)
Kan Basıncı Sistolik >129 veya Diastolik >85 mmHg	0
Belçevresi >88 cm	73(14,6)
Glukoz ≥110 mg/dL	11(2,2)
HDL ≤50 mg/dL	168(33)
TG ≥150 mg/dL	46(9,2)

Tablo 11. Polikistik Over Sendromu Saptanan Hastalarda ve Saptanmayan Kişilerde HOMA-IR Değerine Göre İnsülin Rezistansı Sıklığı

	HOMA-IR >2,73		***p***
	- **n(%)**	**+** **n(%)**	
Normal	262(92)	24(8)	0.06
En az bir bulgu +	185(86)	29(14)	0.06
Sadece hirşutizm olanlar(a)	39(93)	3(7)	0.44
Sadece hiperandrojenemi(b)	116(84)	22(16)	0.01*
Hiperandrojenizm(a+b)	135(86)	22(14)	0.94
ovulatuvar disfonks.	108(90)	12(10)	0.8
ultrasongrafi de pco görülenler	91(92)	8(8)	0.36
NIH	27(93)	2(7)	0.5
AE-PCOS	58(92)	5(8)	0.46
ROTTERDAM	62(91)	6(9)	1
HA+PCO	47(94)	3(6)	1
HA+PCO+OD	16(100)	0(0)	0.16
PCO+OD	20(95)	1(5)	0.37
HA+OD	27(93)	2(7)	1

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, HA+PCO: Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü HA+PCO+OD:Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon, PCO+OD: Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon HA+OD:Ovulatuvar disfonksiyon+Hiperandrojenemi, HOMA-IR**:**homeostatic model assessment-insülin resistant) *:istatiksel olarak anlamlı p<0,05

Tablo 11 de polikistik over sendromu saptanan hastalar da ve saptanmayan kişilerde HOMA-IR değerine göre insülin rezistansının sıklığı görülmektedir. Bu bulgulara göre HOMA-IR testi her şeyi normal olan kişilerle, biyokimyasal hiperandrojenemisi olan kişiler arasında da HOMA-IR testinde istatiksel anlamlılık saptandı. Ancak herhangi bir konsensüsün tanı kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı koyulan hastalarda insülin

rezistansı normalden farklı olarak bulunmadı. İnsülin rezistansı ve metabolik sendromun herhangi bir komponenti pozitif olan kişiler karşılaştırılınca p<0.001 olarak hesaplandı.

Tablo 12. Obezite ile polikistik Over Sendromu ve Bileşenlerininİlişkisi

	VKİ		*p*
	<30 kg/m^2 N(%)	≥30 kg/m^2 N(%)	
NIH	22(76)	7(24)	0.015*
AE-PCOS	49(78)	14(22)	0,01*
ROTTERDAM	54(79)	14(21)	0.004*
HA+PCO	40(80)	10(20)	0.023*
HA+PCO+OD	13(81)	3(19)	0.314
PCO+OD	18(86)	3(14)	0.575
HA+OD	22(76)	7(24)	0,282
Ovulatuvar disfonksiyon	104(87)	16(13)	0,265
Hiperandrojenizm	132(83)	26(17)	0,004*
Biyokimyasal hiperandrojenizm	117(85)	21(15)	0,038*

NIH:National Institutes of Health AE-PCOS: Androgen excess and Polycystic Ovarian syndrome Scoiety, HA+PCO: Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü HA+PCO+OD:Hiperandrojenemi+ Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon, PCO+OD: Polikistik over görüntüsü+Ovulatuvar disfonksiyon HA+OD:Ovulatuvar disfonksiyon+Hiperandrojenemi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi *:istatiksel olarak anlamlıklık p<0,05

Tablo 12'de polikistik over sendromu ve bileşenlerinin obezite ile ilişkisi görülmektedir. NIH, AE-PCOS ve Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı koyulan ve obez olmayan hastaların prevalansı sırasıyla %76, 78 ve 79 olarak saptandı. Buna göre her üç kritere göre de değerlendrildiğinde polikistik over sendromu tanısı koyulan hastalarda normal kişilere göre anlamlı oranda yüksek obezite izlendi. NIH kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konan 29 hastanın 7'sinde (%24), AE-PCOS kriterleine göre polikistik over sendromu tanısı konan 63 hastanın 14'ünde (%22), Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konan 68 hastanın 14'ünde (%21) obezite (VKİ≥30 kg/m^2) tespit edildi. Hastalar Rotterdam kriterlerine göre alt tiplere ayrıldığında ise sadece HA+PCO olan grupta normal popülasyona göre istatiksel olarak anlamlı olarak obezite yüksek izlendi. Sadece hiperandrojenizm ve sadece biyokimyasal hiperandrojenizm tespit edilen gruplarda da obezite normal popülasyona göre istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak izlendi.

TARTIŞMA

Polikistik over sendromunun prevalansını saptamak üzere Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri fakültesinde okumakta olan kız öğrenciler arasında yapmış olduğumuz çalışmada 3 farklı konsensüsün kriterleri kullandık. Buna göre NIH kriterlerine göre PCOS prevalası %5,8, AE-PCOS kriterlerine göre %12,6, Rotterdam tanı kriterlerine göre ise %13,6 olarak saptandı. Daha önce yapılan prevelans çalışmları ile karşılaştırıldığında bizim oranlarımız benzer görülmektedir. NIH kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalardan Knochenhauer ve ark (6) polikistik over sendromu prevalansını %4, Diamanti-Kandrakis ve ark %6,8 (84), Michelmore ve ark %8 (85), Asuncion ve ark %6,5 (86), Azziz ve ark %6,6 (1), Sanchon ve ark %5,4 (87), Musmar ve ark %7,3 (88) ve sadece adolesanlarda PCOS sıklığını saptamak üzere yapılmış olan bir çalışma olan Christensen ve ark %1,1 (9) olarak bulunmuştur. Sadece Rotterdam kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalardan Kumarapeli ve ark %6,3 (89) ve Li ve ark %5,6 (90) ve olarak saptanmıştır. Rotterdam ve AE-PCOS tanı kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışma olan Chen ve ark prevalans çalışmasında (81) Rotterdam kriterlerine göre %2,4, AE-PCOS tanı kriterlerine göre %2,2 bulunmuştur. Boyle ve ark (82) NIH ve Roterdam kriterlerini kullanarak yapmış oldukları prevelans çalışmasında polikistik over sendromu sıklığını sırasıyla 15,3 ve 20,9 olarak saptamıştır. Bizimde yaptığımız gibi her 3 konsensüsün tanı kriterlerini kullanarak ve bunları birbiri ile kıyaslayarak yapılan 4 çalışma daha mevcuttur. Bunlar March ve ark (91), Moran ve ark (7), Yıldız ve ark (4), Tehrani ve ark (92)dır. NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısını March ve ark sırasıyla %8,7±2, %11,9±2,4 ve %10,2±2,2 olarak, Moran ve ark sırasıyla %6, %6,6 ve %6 olarak, Yıldız ve ark sırasıyla %6,1, %19,9 ve %15,3, Tehrani ve ark ise sırasıyla %7,1, %14,6 ve %11,7 olarak saptamışlardır. Bu dört çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde en geniş tanı kriterlerine sahip olan Rotterdam kriterlerine göre daha fazla, en dar tanı kriterlerine sahip olan NIH'e göre daha az sayıda hastaya polikistik over sendromu tanısı konmuştur. Tablo 13 de yapılmış olan prevelans çalışmalarının saptadığı sıklıklar ve kullandıkları tanı kriterleri görülebilir. Tablo 13 de görüldüğü üzere, Rotterdam kriterleri, NIH kriterlerine daha geniş kapsamlı olduğu için daha yüksek prevalans oranları elde edilmiştir. %20,9 ile Boyle ve ark (Avusturalya) ve %19,9 ile Yıldız ve ark (Türkiye) yapmış olduğu çalışmalarda en yüksek oranlar saptanmıştır.

Tablo 13. Daha Önce Polikistik Over Sendromu Prevalansını Saptamak Amacıyla Yapılan Çalışmalar

Yazar, yıl, ülke	NIH (%)	Rotterdam (%)	AE-PCOS (%)
Knochenhauer ve ark 1998 (ABD)	4,0		
Diamanti-Kandarakis ve ark1999 (Yunanis.)	6,8		
Michelmore ve ark1999 (İngiltere)	8,0		
Asuncion ve ark 2000 (İspanya)	6,5		
Azziz ve ark2004 (ABD)	6,6		
Chen ve ark2008 (Çin)		2,4	2,2
Kumarapeli ve ark2008 (Sri Lanka)		6,3	
March ve ark.2010 (Avusturalya)	8,7±2,0	11,9±2.4	10,2±2,2
Moran ve ark 2010 (Meksika)	6,0	6,6	6,0
Boyle ve ark 2012 (Avusturalya)	15,3	20,9	
Sanchon ve ark 2012 (İspanya ve İtalya)	5,4		
Musmar ve ark. 2013 (Filistin)	7,3		
Christensen ve ark 2013(USA)	1,1		
Tehrani ve ark 2011(İran)	7,1	11,7	14,6
Li ve ark 2013 (Çin)		5,6	
Yıldız ve ark2012 (Türkiye)	6,1	19,9	15,3
Bizim çalışmamız	5,8	13,6	12,6

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanımına 2 yeni fenotip eklenmiştir. Bunlar; ovulatuvar polikistik over sendromu diye de adlandırılan hiperandrojenizm + PCO ve ovulatuvar disfonksiyon+ PCO gruplarıdır. AE-PCOS kriterlerine göre ilk fenotip kabul edilmekte ancak hiperandrojenizm AE-PCOS tanı kriterlerinin olmazsa olmadığı için ikinci fenotip kabul edilmemektedir. Bu durumda en yüksek prevalans oranlarının Rotterdam kriterleri kullanılarak saptanması sürpriz olmamaktadır. Roterdam kriterleri kullanıldığı zaman daha çok hasta birey saptamaktadır. Ancak OD+PCO ve HA+PCO alt gruplarının polikistik over sendromu ne kadar yansıttıkları halen tartışılmaktadır (5, 93, 94)

Polikistik over sendromu komponentleri olan ultrasonografi ile polikistik over görüntüsü, hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon sıklığı, polikistik over sendromu sıklığı arttıkça artmaktadır. Polikistik over sendromu için yapılan prevalans çalışmalarına bakıldığında daha önce hastalarda polikistik over görüntüsü saptanması amacıyla ultrasonografi yapılması çalışmaların temeline alınmamıştır. 1999 yılında Michelmore ve arkadaşlarının İngilterede yapmış oldukları çalışmada PCO morfolojisi %33 olarak saptanmıştır. Her üç konsensüsün tanı kriterlerini kullanarak yapılmış olan 4 çalışmada

PCO morfolojisini, Moran ve ark %10,6, March ve ark %36,5, Yıldız ve ark %36,5 ve Tehrani ve ark %8 olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda sadece PCO morfolojisi görülen kişileri %19,6 olarak saptadık.

Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizmin fenotipik tanımlaması için, objektif bir klinik veya biyokimyasal tanı metodu bulunmamaktadır. Bu yüzden hirşutizm, polikistik over sendromu sıklığının saptanması amacıyla yapılan prevalans çalışmalarında hiperandrojenizm tanısı için kullanılan en sık kullanılan yöntemdir. Hirşutizm İspanya'da yapılan bir çalışmada %7,1 (86), Yunanistan'da %29 (84), ABD'de yapılan 2 kohort çalışmasında %7,6 ve %6,8 (1, 6), Avustralya'da yapılan bir kohort çalışmasında da %21,6 (91), İran'da yapılan çalışmada da %10,8 (92) olarak saptanmıştır. Türkiye'de polikistik over sendromu prevalansının saptanması amacıyla yapılan bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma Yıldız ve ark tarafından 2012 yılında yapılmış ve hirşutizm sıklığı 10,2 olarak saptanmıştır. Türkiye'de polikistik over sendromu sendromunun sıklığını saptamak üzere yapılan ikinci çalışma bizim çalışmamız olup, biz de sadece hirşutizm görülme sıklığını %8,4 olarak bulduk.

Ovulatuvar disfonksiyon, polikistik over sendromu prevalans çalışmalarında oligo-anovulasyon olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında ovulatuvar disfonksiyon polikistik over sendromunun en önemli komponenti olarak görülmektedir. Ovulatuvar disfonksiyonun sıklığı %14,6 (84), %19,5 (87), %20,3 (8), %22,8 (1), %23,8 (91) olarak saptanmıştır. Birbirinden bu kadar farklı sonuçların elde edilmiş olması ovulatuvar disfonksiyon tanımlamasının farklı olmasında kaynaklanıyor olabilir. Örneğin Diamanti-Kandrakis ve ark yapmış olduğu çalışmada ovulatuvar disfonksiyon olarak yılda 8 veya daha az adet görülmesi baz alınmış ve oran %14,6 olarak saptanmış; Ancak Azziz ve ark yapmış olduğu çalışmada 26 günden daha uzun sürede adet görenler ovulatuvar disfonksiyon olarak olarak tanımlandığı için oran %22,8 olarak bulunmuştur. Bizde çalışmamızda yılda 8 veya daha az adet görülmesini ovulatuvar disfonksiyon olarak değerlendirdik ve sıklığını %24 olarak saptadık.

Metabolik sendrom ve komponentlerinin polikistik over sendromlu hastalarda sıklığının arttığı daha önce literatürde Moran ve ark tarafından belirtilmiştir. NIH kriterlerine hiperandrojenik polikistik over sendromu olan grupta artmış total ve abdominal obezite nedeniyle kardiometabolik risk artmaktadır (95). Ancak biz çalışmamızda metabolik sendrom sıklığını sağlıklı gönüllerle polikistik over sendromu tanısı koyulan hastalar

arasında farklı bulmadık. Metabolik sendrom bileşenlerinin sıklılığı da polikistik over hastaları veya hiperandrojenemi saptanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında farklı değildi. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış 8800 den fazla hastayı kapsayan bir tarama çalışmasında 20-29 yaş grubunda polikistik over sendromu olan kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %45 bildirilmiştir (96). Polikistik over sendromu sıklığı mevcut literatüre benzer bulunurken metabolik sendromlu gönüllü sayısı düşüktü. Bu fark bir ölçüde çalışmamızda obezite oranın düşük olmasına bağlıdır. Bu sonuçların PCOS ve metabolik sendromun farklı hastalıklar olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Biz çalışmamızı planlarken hastalarımıza oral glukoz testi yapmadık. Ancak insülin rezistanslarının varlığını yada yokluğunu saptayabilmek amacıyla açlık kan şekeri ve insülin seviyelerini saptadık ve HOMA-IR formülüne göre insülin rezistansını hesapladık. İnsülin rezistansı vardır diyebilmek için de HOMA-IR≥ 2,73 kabul ettik. Buna göre normal olan hastalar arasında ve hiperandrojenizmi olan hastalar arasında anlamlı fark saptadık. Hiperandrojenizmin mi insülin rezistansına neden olduğu, yoksa insülin rezistansının mı hiperandrojenizm neden olduğunun belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Adolesanlarda (15-19 yaş arası) polikistik over sendromu sıklığını saptamak üzere Christensen ve ark (9) 2013 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların %1,1'inde NIH kriterlerine göre polikistik over sendromu saptanmıştır. Ancak çalışmada hastalar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre 3 gruba ayrılmıştır. Fazla kilolu olanlarda %3,8, Hafif obez olanlarda %10,25 ve morbid obez olanlarda %23 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada genel popülasyona göre daha düşük oranlarda polikistik over sendromu saptanması bu hastalığın ilerleyen yaşlarda ortaya çıkıyor olmasının bir kanıtı olabilir. Yıldız ve ark 2008 (97) de yapmış olduğu bir çalışmada da zayıf (VKİ≤18,9 kg/m^2) olan polikistik over sendromu'lu hastalarda obezite sıklığını %8,2, normal kilolu olanlarda (VKİ:19-24,9 kg/m^2) %9,8, fazla kilolu olanlarda (VKİ:25-29,9 kg/m^2), hafif obezlerde (VKİ: 30-34,9 kg/m^2) %5,2, orta derecede obezlerde (VKİ: 35-39,9 kg/m^2) %12,4, ve aşırı obezlerde (VKİ: ≥ 40 kg/m^2) %12,4 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da görüldüğü üzere VKİ arttıkça polikistik over sendromu sıklığı yaştan bağımsız olarak artmaktadır. Biz çalışmamızda hangi tanı krtiteri kullanılırsa kullanılsın polikistik over sendromu tanısı koyulan hastaların tamamında obezite prevalansını normal popülasyona göre yüksek oranda saptadık. NIH kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konan 29 hastanın 7'sinde (%24), AE-PCOS kriterleine göre polikistik over sendromu tanısı konan 63 hastanın 14'ünde (%22),

Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konan 68 hastanın 14'ünde (%21) obezite (VKİ≥30 kg/m^2) tespit edildi. Tüm bu veriler göstermektedir ki obezite ve polikistik over sendromu arasında poztif bir korelasyon mevcuttur.

SONUÇLAR

Polikistik over sendromu sıklığını saptamak üzere 2013 yılının Haziran ve Aralık ayları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencileri arasında yürütmüş olduğumuz çalışmanın sonuçları:

1. Polikistik over sendromunun NIH kriterlerine göre sıklığı %5,8, Rotterdam kriterlerine göre %13,6, AE_PCOS kriterlerine göre %12,6 olarak saptandı.
2. Polikistik over sendromu Rotterdam kriterlerine göre alt tiplerinin sıklığı: HA+PCO %10, HA+PCO+OD %3,2, OD+PCO %4,2, HA+OD %5,8 olarak saptandı
3. Metabolik Sendrom polikistik over hastalarında normal popülasyondan farksızdı. Metabolik sendrom ve polikistik over muhtemelen aynı hastalık değildir.
4. İnsülin Rezistansı sadece hiperandrojenemisi olan grupta diğer gruplardan yüksek oranda saptanı. Hiperandrojenemi ve insülin rezistansı birbirleriyle ilişkilidir.
5. Polikistik over sendromu'lu hastalarda obezite görülme sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, Non-U.S. Gov't

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 Jun;89(6):2745-9.

2. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. [Research Support, Non-U.S. Gov't

Review]. 2004 Jan;19(1):41-7.

3. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2007 Aug;51(6):972-9.

4. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 Oct;27(10):3067-73.

5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertility and sterility. 2009 Feb;91(2):456-88.

6. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Sep;83(9):3078-82.

7. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. Gynecol Obstet Invest. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;69(4):274-80.

8. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jul;139(1):59-64.

9. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. Fertil Steril. [Research Support, N.I.H., Extramural

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Aug;100(2):470-7.

10. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Human reproduction. 1997 Dec;12(12):2641-8.

11. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jan;84(1):38-43.

12. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003 May;88(5):2031-6.

13. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2002 May;87(5):2134-8.

14. Pau C, Saxena R, Welt CK. Evaluating reported candidate gene associations with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2013 May;99(6):1774-8.

15. Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss JF, 3rd, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005 Dec;90(12):6623-9.

16. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Jan;66(1):165-72.

17. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. J Clin Endocrinol Metab. [Clinical Trial

Controlled Clinical Trial

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1998 Jul;83(7):2343-9.

18. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. Frontiers of hormone research. 2013;40:22-7.

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

20. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Mar;81(3):942-7.

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

22. Buyalos RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, et al. Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril. 1992 Apr;57(4):796-803.

23. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1983 Aug;57(2):356-9.

24. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1991 Jan;72(1):83-9.

25. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Sep;67(3):460-4.

26. Conover CA, Lee PD, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1992 Jun;74(6):1355-60.

27. Cataldo NA, Giudice LC. Insulin-like growth factor binding protein profiles in human ovarian follicular fluid correlate with follicular functional status. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Apr;74(4):821-9.

28. Cataldo NA, Giudice LC. Follicular fluid insulin-like growth factor binding protein profiles in polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1992 Mar;74(3):695-7.

29. Atwa M, Emara A, Balata M, Youssef N, Bayoumy N, Sherif A, et al. Serum leptin, adiponectin, and resistin among adult patients with acanthosis nigricans: correlations with insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease. International journal of dermatology. 2013 Oct 29.

30. Dong Z, Huang J, Huang L, Chen X, Yin Q, Yang D. Associations of acanthosis nigricans with metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. The Journal of dermatology. 2013 Mar;40(3):188-92.

31. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clinical epidemiology. 2013;6:1-13.

32. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. The New England journal of medicine. 1998 Jun 25;338(26):1876-80.

33. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. Hum Reprod. 2000 Jan;15(1):24-8.

34. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstetrics and gynecology. 2003 May;101(5 Pt 1):995-1007.

35. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab. 1961 Nov;21:1440-7.

36. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981 Aug 1;140(7):815-30.

37. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. Steroids. 2013 Aug;78(8):755-60.

38. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence--a therapeutic conundrum. Human reproduction. 2004 May;19(5):1039-42.

39. Dramusic V, Rajan U, Chan P, Ratnam SS, Wong YC. Adolescent polycystic ovary syndrome. Ann N Y Acad Sci. [Review]. 1997 Jun 17;816:194-208.

40. Purdy S, de Berker D. Acne. Bmj. 2006 Nov 4;333(7575):949-53.

41. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2006 Jun;20(2):221-34.

42. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. Eur J Endocrinol. 2003 Nov;149(5):439-42.

43. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes. [Comparative Study

Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1992 Oct;41(10):1257-66.

44. Panidis D, Skiadopoulos S, Rousso D, Ioannides D, Panidou E. Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. The British journal of dermatology. 1995 Jun;132(6):936-41.

45. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Frontiers of hormone research. 2013;40:40-50.

46. Deutsch MI, Mueller WH, Malina RM. Androgyny in fat patterning is associated with obesity in adolescents and young adults. Ann Hum Biol. 1985 May-Jun;12(3):275-86.

47. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med. 1992 Nov 5;327(19):1350-5.

48. Mitu F, Cobzaru R, Leon MM. Influence of metabolic syndrome profile on cardiovascular risk. Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi. 2013 Apr-Jun;117(2):308-14.

49. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1999 Jan;84(1):165-9.

50. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. The American journal of medicine. 1995 Jan 16;98(1A):33S-9S.

51. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. Reproductive biomedicine online. 2004 Jun;8(6):649-56.

52. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. American journal of obstetrics and gynecology. 2006 May;194(5):1266-72.

53. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol. 1998 May;51(5):415-22.

54. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. Am J Med. 2001 Dec 1;111(8):607-13.

55. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1175-80.

56. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Feb;86(2):517-20.

57. Mokhlesi B, Scoccia B, Mazzone T, Sam S. Risk of obstructive sleep apnea in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome and healthy reproductively normal women. Fertility and sterility. 2012 Mar;97(3):786-91.

58. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. Obstet Gynecol. [Comparative Study]. 2005 Jul;106(1):131-7.

59. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocrine reviews. 2003 Jun;24(3):302-12.

60. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. American journal of obstetrics and gynecology. 1992 Apr;166(4):1191-6; discussion 6-7.

61. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. Fertility and sterility. 2000 Jan;73(1):150-6.

62. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Rumley A, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Jul;87(7):3287-90.

63. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Tauchmanova L, Nardo LG, Di Biase S, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? Reproductive biomedicine online. 2004 Nov;9(5):505-10.

64. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Aug;87(8):3871-5.

65. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1986 Aug 9;293(6543):355-9.

66. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. Obstet Gynecol. 2003 May;101(5 Pt 1):959-67.

67. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. Hum Reprod. 1993 Jun;8(6):829-33.

68. Homburg R. Adverse effects of luteinizing hormone on fertility: fact or fantasy. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1998 Dec;12(4):555-63.

69. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG. Follicular development and early luteal function of conception and non-conceptional cycles after human in-vitro fertilization: endocrine correlates. Hum Reprod. 1987 Jan;2(1):17-21.

70. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Human reproduction. 1997 Feb;12(2):387-9.

71. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril. 2001 Jan;75(1):46-52.

72. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Feb;87(2):524-9.

73. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet. 2005 May 21-27;365(9473):1807-16.

74. Yildiz BO. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. Expert opinion on investigational drugs. 2004 Oct;13(10):1295-305.

75. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VH, Reed MJ, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. Clinical endocrinology. 1989 Dec;31(6):757-63.

76. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013 Dec;98(12):4655-63.

77. Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. Minerva ginecologica. 2003 Oct;55(5):425-39.

78. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. Fertil Steril. 2001 Sep;76(3):517-24.

79. Yarali H, Yildiz BO, Demirol A, Zeyneloglu HB, Yigit N, Bukulmez O, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Hum Reprod. 2002 Feb;17(2):289-94.

80. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Sep;16(9):1995-8.

81. Mayenga JM, Grzegorczyk Martin V, Belaisch-Allart J. [The place of ovarian drilling in the management of polycystic ovarian syndrome (PCOS)]. Gynecologie, obstetrique & fertilite. 2011 Sep;39(9):518-20.

82. Sumner AE, Cowie CC. Ethnic differences in the ability of triglyceride levels to identify insulin resistance. Atherosclerosis. 2008 Feb;196(2):696-703.

83. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. Reproductive biomedicine online. [Review]. 2004 Jun;8(6):644-8.

84. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Nov;84(11):4006-11.

85. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinol (Oxf). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1999 Dec;51(6):779-86.

86. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Jul;85(7):2434-8.

87. Sanchon R, Gambineri A, Alpanes M, Martinez-Garcia MA, Pasquali R, Escobar-Morreale HF. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. Human reproduction. 2012 Apr;27(4):1209-16.

88. Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome: a cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:47.

89. Kumarapeli V, Seneviratne Rde A, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dodampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka. Am J Epidemiol. [Research Support, Non-U.S. Gov't

Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2008 Aug 1;168(3):321-8.

90. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2562-9.

91. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;25(2):544-51.

92. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. Reprod Biol Endocrinol. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011;9:39.

93. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Aug;37(8):1020-6.

94. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar;91(3):781-5.

95. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. [Review]. 2009 Jul-Aug;15(4):477-88.

96. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):356-9.

97. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2008 Jan;93(1):162-8.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNDE PREVALANSI

Dr. Buket KARATAŞ ASLAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 31.08.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.02.2014

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 24.02.2014

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Jüri üyesi : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Prof. Dr. Metin İNGEÇ

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ

Jüri üyesi : Prof. Dr. İsa ÖZBEY

Prof. Dr. Yakup KUMTEPE
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

ŞUBAT 2014
ERZURUM