

Klinik Araştırma

Adolesanlarda Polikistik Over Sendromunun Obezite ve İnsülin Direnci ile İlişkinin Değerlendirilmesi

Şervan ÖZALKAK^{1,a}, Elvan BAYRAMOĞLU², Şenay SAVAŞ ERDEVE³, Semra ÇETİNKAYA³, Zehra AYCAN⁴

¹SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³SBÜ Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan, klinik olarak hiperandrojenizm, adet düzensizliği ve kronik anovulasyonla karakterize, sıklıkla adolesan dönemde başlayan, üreme çağındaki kadınların %6-20'sinde görülen, heterojen, sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada PKOS tanılı olguların klinik özelliklerini belirlemek, PKOS'un obezite ve insülin direnci ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.01.2015-01.10.2018 tarihleri arasında başvuran ve PKOS tanısı alan 52 olgunun; klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri ile aldıkları tedavileri retrospektif olarak belirlendi.

Bulgular: Elliiki olgunun yaşları ortalama 16,12±1,21 yıl, vücut kitle indeksi(VKİ); 26,67±5,69 kg/m², VKİ SDS ortalama 1,41±1,47 bulundu. Ferriman Galwey skoru(FGS) ortalama 10,77±3,64 ve 32 olgunun (%61,5) FGskoru 8 üzeri saptandı. Kırk sekiz (%92,3) olgunun total testosteron düzeyi 50 ng/dl'nin üzerinde bulundu. İnsülin direnci olan grupta VKİ SDS, ALT ve seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri istatistiksel anlamlı farklı (sırasıyla p =0,001, p =0,031, p =0,005) olduğu görüldü. Fazla kilolu ve obez olgular (grup1), normal kilolu ve zayıf olgularla (grup2) karşılaştırıldı. Grup1'de HOMA-IR, ALT, trigliserid ve total kolesterol anlamlı yüksek iken grup 2'de LH, LH/FSH oranı, estradiol (E2) ve SHBG düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sonuç: Adolesan PKOS tanılı olguların yaklaşık yarısında insülin direnci ve obezite yoktu. SHBG düzeylerinin düşüklüğü insülin direnci, obezite ve hirsutizm ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda fazla kilolu ve obez olgular (grup1) ile normal kilolu ve zayıf olgularla (grup2) karşılaştırıldığında grup1'de SHBG düzeyleri anlamlı düşük olduğu görüldü. İnsülin direnci ve obezite adolesan PKOS tanısı için gerekli kriterler olmasa da PKOS patogenezinde rolleri olabilir. Obezite ve insülin direnci, SHBG düzeylerinin azaltıp serbest androjenleri artırarak hiperandrojenizme yol açıyor olabilir.

Anahtar Sözcükler: Adolesan, Polikistik Ovaryan Sendrom, Obezite, İnsülin Direnci.

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Polycystic Ovary Syndrome with Obesity and Insulin Resistance in Adolescents

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous, systemic disease that occurs under the influence of genetic and environmental factors, clinically characterized by hyperandrogenism, menstrual irregularity and chronic anovulation, often starting in adolescence and seen in 6-20% of women of reproductive age. In this study, it was aimed to determine the clinical features of cases diagnosed with PCOS and to evaluate the relationship of PCOS with obesity and insulin resistance.

Material and Method: Clinical, laboratory and radiological data of 52 cases diagnosed with PCOS were retrospectively evaluated by scanning patient files.

Results: Average age of 52 patients was 16.12±1.21 years, body mass index (BMI); 26.67± 5.69 kg/m², mean BMI SDS was found to be 1.41±1.47. The mean FGS was 10.77 ±3.64 and the FG score of 32 cases (61.5%) was found to be above 8. Total testosterone was found to be above 50 ng/dl in 48 cases (92.3%). BMI SDS and ALT, sex hormone binding globulin (SHBG) levels were found to be statistically significantly different in the insulin resistant group (p =0.001, p =0.031, p =0.005, respectively). Overweight and obese subjects (group1) were compared with normal weight and underweight subjects (group2). While HOMA-IR, ALT, triglyceride and total cholesterol were significantly higher in Group1, LH, LH/FSH ratio, estradiol (E2) and SHBG levels were significantly higher in Group2.

Conclusion: Insulin resistance and obesity were absent in approximately half of the adolescent PCOS cases. Low SHBG levels were found to be associated with insulin resistance, obesity and hirsutism. In our study, SHBG levels were found to be significantly lower in group 1 when compared to overweight and obese subjects (group1) and normal weight and underweight subjects (group2). Although insulin resistance and obesity are not necessary criteria for the diagnosis of adolescent PCOS, they may have roles in the pathogenesis of PCOS. Obesity and insulin resistance may lead to hyperandrogenism by decreasing SHBG levels and increasing free androgens.

Keywords: Adolescent, Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, Insulin Resistance.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Özalkak Ş, Bayramoğlu E, Savaş Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Adolesanlarda Polikistik Over Sendromunun Obezite ve İnsülin Direnci ile İlişkinin Değerlendirilmesi. Firat Tıp Dergisi 2023; 28(4): 273-279.

How to cite this article: Ozalkak S, Bayramoglu E, Savas Erdeve S, Cetinkaya S, Aycan Z. Evaluation of the Relationship of Polycystic Ovary Syndrome with Obesity and Insulin Resistance in Adolescents. Firat Med J 2023; 28(4): 273-279.

ORCID IDs: Ş.Ö. 0000-0002-1557-6040, E.B. 0000-0002-6732-8823, Ş.S.E. 0000-0002-4164-5089, S.Ç. 0000-0003-3974-2872, Z.A. 0000-0003-4584-2976.

Polikistik over sendromu (PKOS) genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan, klinik olarak hiperandrojenizm, adet düzensizliği ve kronik anovulasyonla karakterize, sıklıkla adolesan dönemde başlayan, üreme çağındaki kadınların % 6-20'sinde görülen, heterojen, sistemik bir hastalıktır (1-3). PKOS'lu olgularda obezite, dislipidemi, tip 2 diyabet, anksiyete ve depresyon riski yüksektir (4). Menarş sonrası geçici anovulatuvar döngüler, hiperandrojenemi ve polikistik over morfolojisi (PKOM) varlığı adolesan dönemde fizyolojik olarak görülebilmektedir. Bu nedenle adolesan dönemde fizyolojik PKOM ve fizyolojik anovulasyonun, PKOS ile ilişkili olan persistan anovulasyon ve PKOM'dan ayırmak kolay değildir (5). PKOS tanısı için farklı tanı kriterleri kullanılmaktadır. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health, NIH) kriterlerine göre tanı kronik anovulasyon ve biyokimyasal ve/veya kli-

nik hiperandrojenemi varlığında PKOS tanısı konulmaktadır; ancak PKOM gerekli değildir. Rotterdam tanı kriterlerine göre, oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve PKOM bulgularından ikisinin bulunması PKOS için tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir (6). 2017 yılında Uluslararası Pediatrik Endokrinoloji Konsorsiyum'un (ICPE), güncellenmiş önerilerine göre (7); adolesan dönemde PKOS tanısı için menarştan iki yıl geçmiş olması ve hiperandrojenizm yapan diğer bozuklukların (cushing sendromu, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, KAH vs) dışlanması gerekmektedir. Oligo/amenore ve biyokimyasal ve/veya klinik hiperandrojenizm (hirsutizm) PKOS tanısı için gerekli, şiddetli kistik akne ve PKOM opsiyonel kriterler olarak önerilmiştir (7) (Tablo 1).

Tablo 1. Uluslararası Pediatrik Endokrinoloji Konsorsiyum'un (ICPE), Adolesan dönem PKOS tanısı için güncellenmiş önerileri (7).

Gerekli	Opsiyonel ^a	Önerilmeyen ^b	Yorum
Düzensiz kanamalar/ oligomenore	PKOM	Obezite	Menarştan 2 yıl geçmeli
Hiperandrojenizm kanıtları	Şiddetli kistik akne	İnsülin direnci	Hiperandrojenizm yapan diğer bozukluklar dışlanmalı (cushing sendromu, non klasik KAH)
✓ Biyokimyasal		Hiperinsülinemi	
✓ Klinik(hirsutizm..)		AMH, T/DHT oranı	
		Akantozis nigrikans	

PKOS: Polikistik over sendromu PKOM: polikistik over morfolojisi, AMH: Antimüllerian hormon, T: Testosteron DHT: Dehidrotosteron, KAH: Konjenital adrenal hiperplazi, ^abu kriterler genellikle gerekli kriterlerle birlikte kullanılır, ancak tanısız özellikler olarak bağımsız olarak kullanılmamalıdır, ^bPKOS ile ilişkilendirilen bu kriterler tanısız değildir.

Adolesan PKOS tedavisinde temel prensipler; adet düzensizliği, hiperandrojenizm, cilt bulguları ve metabolik sendrom komorbiditeleridir. Yaşam tarzı değişiklikleri, kombine oral kontraseptifler, metformin, antiandrojenler, cilt bulguları için kozmetik yaklaşımlar, psikolojik destek ve bariatrik cerrahi PKOS'ta uygulanabilecek tedavi yöntemleri arasındadır (3).

SBÜ Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01.01.2015-01.10.2018 tarihleri arasında başvuran ve PKOS tanısı alan 52 olgunun; klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri ile aldıkları tedavileri retrospektif olarak belirlendi. Bu çalışmada adolesan PKOS tanısı olan olguların klinik özelliklerini belirlemek, PKOS'un obezite ve insülin direnci ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Literatürde PKOS'un obezite ve insülin direnci ile ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildiren makaleler olması nedeni ile PKOS tanılı adolesan olguların özelliklerini tanımlayarak bu konuda literatürle verilerimizin tartışılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem büyüklüğü Shi W. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan hesaplanmıştır. PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda HOMA-IR ortalamaları sırasıyla 7,44±7,86 ve 1,87±0,96 olarak gözlemlenmişlerdir (8). Bu değerler referans alındığında, %90 çalışma gücü ve %5 anlamlılık düzeyi ile hesaplanan gerekli minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 23 ve toplam 46'dır.

PKOS tanısı alan 52 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri hasta dosyaları taranarak retrospektif değerlendirildi. Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24.03.2022 tarih ve 55 sayılı numaralı etik kurul onayı alındı. İlk menarştan 2 yıl sonra; 90 günden daha uzun süre menstruasyonun olmaması; sekonder amenore, 45 günden daha uzun aralıklı sikluslar; oligomenore, klinik hiperandrojenizm; Ferriman Galwey Skorunun (FGS) 8'den büyük olması, biyokimyasal hiperandrojenizm; testosteron düzeyi 50 ng/dl'nin üzerinde olması olarak tanımlandı. PKOS tanısı; ICPE kriterlerine göre konuldu.

Folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), estradiol (E2), total ve serbest testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), 17 hidroksi Progesteron (17 OHP), antimüllerian hormon (AMH) ölçümleri için kan örnekleri; adet gören olgularda erken foliküler fazda, amenoreli olgularda başvuruda alındı. Tüm olgularda TSH, serbest T4, prolaktin, kortizol, DHEA-S, açlık glukoz, açlık insülin, karaciğer transaminazları, lipit profili alındı. Sekonder amenoreli olgularda human koryonik gonadotropin (BHCG) ile gebelik ekarte edildi.

Olgular vücut kitle indeksi (VKİ) persentiline göre, VKİ persentili >95 obez, 85-95 fazla kilolu, 15-85 normal, 5-15 düşük kilolu, <5 persentil zayıf olarak değerlendirildi.

Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)= Açlık glukoz (mg/dl) x Açlık insülin (mIU/L) / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR ≥4 insülin direnci (İR) olarak kabul edildi. Bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet riski taşıyan olgulara oral

glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT'de 0, 30, 60, 90, 120.dakikalarda glukoz ve insülin alındı.

Total kolesterol >170 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl, HDL kolesterol <40 mg/dl, trigliserid >150 mg/dl olan olgular dislipidemi olarak değerlendirildi.

Hipertansiyon; Muayene sırasındaki ölçümler ile tarandı, yaş, boy ve cinsiyete göre kan basıncı yüksek saptanan olgular ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) ile taranarak hipertansiyon açısından değerlendirildi.

Obezite veya dislipidemisi olan olgulara hepatosteatoz açısından abdominal ultrasonografi yapıldı.

Tüm olgular; klasik olmayan KAH, Cushing hastalığı, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, androjenik tümör açısından hormon tetkikleriyle değerlendirildi.

Tüm olgular pelvik ultrasonografi (US) ile polikistik over morfolojisi (PKOM) açısından değerlendirildi. US'de 10 ml'den büyük hacime sahip bir over veya over başına 12'den fazla sayıda küçük antral folikül (2-9 mm çap) içermesi PKOM olarak tanımlandı.

Tüm olgulara sağlıklı beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişikliği önerildi. Tedavi seçimleri eti-yopatoloji ve öne çıkan klinik-laboratuvar bulgular (hirsutizm, mensrual düzensizlik, insülin direnci, obezite) dikkate alınarak düzenlendi.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 25.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar, sayı, yüzde, ortalama, standart sapma (S.S.), medyan, çeyrekler arası genişlik (ÇAG) olarak sunuldu. Nümerik değişkenlerin normalliği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım sürekli değişkenler "bağımsız örneklem t testi" ile normal dağılıma uymayan değişkenler "Mann-Whitney U testi" ile analiz edildi. Total testosteron düzeyleri ile LH ve LH/FSH değerleri arasındaki ilişkinin analizinde Pearson korelasyonu, VKİ SDS ile SHBG ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkinin analizinde Spearman'nın korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi p <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

PKOS tanısı alan 52 kız olgunun yaşları, boy SDS, VKİ ve VKİ SDS ortalamaları (±SS) sırasıyla; 16,12±1,21 yıl, -0,28±0,98; 26,67±5,69 kg/m² ve 1,41±1,47 bulundu. HOMA-IR medyanı (ÇAG) 3,20 (2,50) bulundu. Olguların klinik ve laboratuvar verileri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Polikistik over sendrom'lu olguların tanımlayıcı klinik ve laboratuvar verileri.

Parametreler	Ortalama± S.S. / medyan (ÇAG)
Yaş (yıl)	16,12±1,21
Menarş yaşı (yıl)	12,00 (1,00)
Boy SDS	-0,28±0,98
VKİ (kg/m ²)	26,67±5,69
VKİ SDS	1,41±1,47
Bazal LH (mIU/ml)	14,45±7,26
Bazal FSH (mIU/ml)	6,5±1,78
LH/FSH oranı	2,21±1,08
Total testosteron (ng/dl)	74,99±21,53
Serbest testosteron (pg/ml)	2,69±1,33
HDL Kolesterol (mg/dl)	47,66±10,54
Estradiol (pg/ml)	52,65 (19,90)
SHBG (nmol/L)	21,90 (15,80)
DHEA-SO ₄ (µg/dl)	231,00 (109,00)
17OHP (ng/ml)	0,68 (0,53)
Prolaktin (ng/ml)	9,10 (5,20)
ALT (U/L)	15,50 (6,00)
AST (U/L)	18,00 (4,50)
T. Kolesterol (mg/dl)	159,00 (41,00)
Trigliserid (mg/dl)	100,00 (45,00)
HOMA-IR	3,20 (2,50)

SS.: Standart Sapma, ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, LH: Lüteinize Edici Hormon, FSH: Folikül Stimülant Hormon, SHBG: Sex Hormone Binding Globülin, DHEA-SO₄: Dehidroepiandrosteron Sülfat, 17OHP: 17 Hidroksiprogesteron, ALT: Alanin Transaminaz, AST: Aspartat Transaminaz, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

VKİ persentillerine göre yirmi beş (%48,1) olgu obez, altı olgu (%11,5) fazla kilolu, on yedi (%32,7) olgu normal kilolu ve dört (%7,7) olgu düşük kiloluydu. Hiperandrojenizm açısından bakılan FGS ortalama 10,77 ±3,64 ve 32 (% 61,5) olgunun FG skoru 8'den büyük saptandı. Kırk sekiz (%92,3) olgunun total testosteron düzeyi 50 ng/dl'nin üzerinde bulundu. Ölçüm yapılabilen 44 olgunun 30'unda (%68,2) serbest testosteron düzeyleri laboratuvar üst sınırı olan 2 pg/ml'nin üzerinde bulundu. SHBG ölçümü yapılan 41 olgunun 19'unda (%46,3) 20 nmol/L'nin altında, 26 olguda (%63,4) 25 nmol/L'nin altında bulundu. Olguların TSH, serbest T₄, DHEA-SO₄, 17OHP, prolaktin, sabah kortizol düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Cushing hastalığı, hipotiroidi, klasik olmayan KAH ve hiperprolaktinemi tanısı alan olgu olmadı. 21 (%41,2) olgunun HOMA-IR indeksi ≥ 4 bulundu. OGTT yapılan 21 olgudan diyabet tanısı alan olgu olmadı. Obez bir olguda bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

Pelvik ultrasonografide, 48 (%92,1) olguda polikistik over morfolojisi (PKOM), 41 (%82,0) olgu sağ veya sol over hacmi 10 ml'den büyük saptandı. Sağ over boyutu ortalama 11,00±4,76 ml, sol over boyutu ortalama 12,38±6,39 ml bulundu. PKOM görünümü olmayan 3 olgunun over hacimleri 9,3 ile 9,8 ml arasındaydı.

Total kolesterol düzeyleri, on dokuz (%37,3) olguda yüksek (170 mg/dl'nin üzerinde) saptandı. On bir (%21,6) olgunun HDL kolesterol düzeyleri düşük (40 mg/dl'nin altında) idi. Dislipidemi saptanan toplam 25 (%68,0) olgunun on yedisi obezdi. Abdomen US yapılan 25 olgunun on yedisinde (% 68,0) hepatosteatoz

saptandı. İki morbid obez olguda Grade 3 hepatostea-
toz saptandı.

Obez iki olguda ABPM ile hipertansiyon saptanarak
ACE inhibitörü başlandı.

İnsülin direnci olan grupta VKİ SDS (t =3,61;
p =0,001) ve ALT (t =3,98, p =0,031) istatistiksel anlamlı yüksek, SHBG düzeyleri istatistiksel anlamlı düşük bulundu (t =2,96; p =0,005). İki grup arasında menarş yaşı, FGS, LH, FSH, LH/FSH oranı, trigliserid, total kolesterol, total testosteron, serbest testosteron ve over hacimleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p >0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. İnsülin direnci olan ve olmayan PKOS'lu olguların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Parametreler	(HOMA-IR≥4) n=21	(HOMA-IR<4) n=31	t/Z	p
VKİ SDS	2,29±0,92	1,02±1,39	3,61	0,001
Menarş yaşı (yıl)	12,00 (1,20)	12,50 (1,00)	0,954	0,340*
FGS	11,29±3,42	10,61±3,81	0,64	0,523
LH mIU/ml	13,68±7,28	13,79±6,42	0,06	0,950
FSH mIU/ml	6,48±1,52	6,53±2,02	0,09	0,922
LH/FSH	2,04±1,07	2,15±0,97	0,39	0,704
Total testosteron (ng/dl)	78,93±24,34	71,24±18,91	1,25	0,219
E2 (pg/ml)	62,09±29,72	77,28±99,15	0,68	0,501
Serbest testosteron (pg/ml)	3,10±1,57	2,47±1,01	1,59	0,121
SHBG (nmol/L)	17,98±7,91	27,28±11,02	2,96	0,005
AMH (ng/ml)	15,19±9,28	13,21±9,94	0,38	0,708
ALT (U/L)	19,90±8,26	15,93±4,07	3,98	0,031
AST (U/L)	22,00±14,14	17,61±3,53	1,59	0,615
Total kolesterol (mg/dl)	172,09±48,46	166,32±27,73	0,82	0,615
Trigliserid (mg/dl)	121,29±59,59	107,36±55,65	0,73	0,421
HDL kolesterol (mg/dl)	46,41±11,83	48,70±9,43	0,08	0,477
Over hacmi (sağ) (ml)	12,28±5,16	12,16±4,46	1,59	0,934
Over hacmi (sol) (ml)	11,15 (2,95)	9,75 (7,90)	1,046	0,296*

*. Mann-Whitney test diğer analizler bağımsız gruplarda t testi ile yapıldı, SS.: Standart sapma, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, VKİ: vücut kitle indeksi, LH: lüteinize edici hormon, FSH: folikül stimulan hormon, SHBG: sex hormone binding globülin, DHEA-SO4: dehidroepiandrosteron sülfat, 17OHP: 17 hidroksiprogesteron, ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, E2: estradiol, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

Obez/fazla kilolu olan (grup 1) ve olmayan (grup 2) PKOS'lu olguların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Obez/fazla kilolu olan ve olmayan PKOS'lu olguların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Grup 1 (n=31) (obez+fazla kilolu)	Grup 2 (n=21) (Normal kilolu+zayıf)	t/Z	p
Menarş yaşı (yıl)	12,00 (1,50)	12,60 (1,00)	1,82	0,069*
HOMA-IR	5,48±3,67	2,93±1,25	3,54	0,001
FGS	12,00 (5,00)	9,00 (6,00)	0,20	0,844*
LH mIU/ml	12,20±6,71	17,78±6,88	2,91	0,005
FSH mIU/ml	6,25±1,88	6,87±1,59	1,25	0,218
LH/FSH	1,87±0,87	2,72±1,17	3,03	0,004
Total testosteron (ng/dl)	71,95±20,99	79,47±22,04	1,24	0,220
E2 (pg/ml)	50,80 (26,70)	61,00 (23,80)	2,20	0,028*
Serbest testosteron (pg/ml)	2,96±1,39	2,31±1,16	1,63	0,111
SHBG (nmol/L)	19,23±7,15	31,42±12,05	3,57	0,002
AMH (ng/ml)	13,60 (18,91)	12,30 (11,20)	0,33	0,739*
ALT (U/L)	19,03±7,23	15,00±3,74	2,63	0,012
AST (U/L)	20,65±11,92	17,62±3,12	1,13	0,262
Total kolesterol (mg/dl)	178,32±40,2	149,6±25,35	2,53	0,015
Trigliserid (mg/dl)	127,81±63,07	84,6±25,82	2,54	0,015
HDL kolesterol (mg/dl)	46,06±10,53	50,96±10,1	1,50	0,141
Over hacmi (sağ) (ml)	11,80 (7,60)	10,94 (4,85)	-0,52	0,602*
Over hacmi (sol) (ml)	13,42±6,28	10,82±6,39	1,43	1,600

*. Mann-Whitney test diğer analizler bağımsız gruplarda t testi ile yapıldı, VKİ: vücut kitle indeksi, LH: lüteinize edici hormon, FSH: folikül stimulan hormon, SHBG: seks hormone binding globülin, DHEA-SO4: dehidroepiandrosteron sülfat, 17OHP: 17 hidroksiprogesteron, ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, E2: estradiol, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

Grup 1'de HOMA-IR (t =3,54; p =0,001), ALT (t =2,63; p =0,012), trigliserid (2,54; p =0,015) ve total kolesterol (t =2,55; p =0,015) düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksek iken grup 2'de LH (t =2,91; p =0,005), LH/FSH (t =3,03; p =0,004), estradiol (Z =2,2; p =0,028) ve SHBG (t =3,57; p =0,002) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. İki grup arasında menarş yaşı, FGS, total testosteron, serbest testosteron, FSH, E2, AMH ve over hacimleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p >0,05).

VKİ SDS; SHBG ile negatif (r =-0,61; p <0,001) ve HOMA-IR ile pozitif korele saptandı (r =0,54; p <0,001). Total testosteron düzeyleri; LH ve LH/FSH oranı ile pozitif korele bulundu (sırasıyla r :0,32 p :0,020, r :0,34 p :0,014).

Tedaviye tüm olgularda yaşam tarzı değişikliği ile başlandı. Obezite ve insülin direnci belirgin olan 7 olguya (%13,5) metformin verildi. Hiperandrojenizm ve menstrüal düzensizliği ön planda olan 28 olguya (%53,8) kombine oral kontraseptif (OKS) başlandı.

TARTIŞMA

Ergenlik döneminin normal fizyolojik bulguları ile PKOS'un çakışan özellikleri nedeniyle adolesan dönemde PKOS tanısı kolay değildir (5). Oligomenore ergen yaş grubunda sık rastlanan bir bulgu olup, PKOS'a özgül değildir. Bu nedenlerle adolesan dönemde PKOS tanısı için menaştan sonra iki yıl geçmesi ve kronik anovülasyon ile klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları gereklidir (7). Bu çalışmada adolesan PKOS tanısı için ICPE tanı kriterleri (7) esas alındı.

Hirsütizm, androjene duyarlı bölgelerde, terminal kılların büyümesi olarak tanımlanmaktadır. FG skorlama sistemi, yarı-nicel bir değerlendirme yöntemi olup hirsütizm tanısını koymada yardımcıdır. Androjene duyarlı dokuz bölgede terminal kıl büyümesi değerlendirilir (9). Çalışmamızda klinik hiperandrojenizm FGS ile değerlendirildi. Kişiyeye bağlı bir değerlendirme yöntemi olması ve kozmetik nedenlerle kılların alınmış olması FGS'nin doğru değerlendirilmesini sınırlar.

Ultrasonografik olarak PKOM yetişkinlerde konsensüs kriterleri ile 10 ml'den büyük hacime sahip bir over veya over başına 12'den fazla sayıda küçük antral folikül (2-9 mm çap) içermesi olarak tanımlanmıştır (10, 11). Sağlıklı ergenlerde %33-35 oranında PKOM bulgusunun olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda sağlıklı adolesan grubu yoktu. Biz, çalışmamızda %92 PKOM bulgusu saptadık. PKOM bulgusu saptanmayan olgular mevcuttu. Adolesan PKOS tanısında PKOM bulgusunun opsiyonel olması önerisi çalışmamızın sonuçları ile uyumludur (7). Daha ileri araştırmalar kesin kriterler belirleyene kadar mevcut kanıtlar, ergenlerde ortalama over hacmi >12 ml (veya tek over >15 ml) olarak kabul edildiğini göstermektedir (13, 14).

PKOS'lu olgular HOMA-IR ≥ 4 (insülin direnci olan) ve HOMA-IR <4 (insülin direnci olmayan) olarak iki grup olarak değerlendirildiğinde; İnsülin direnci olan grupta VKİ SDS ve ALT istatistiksel anlamlı yüksek, SHBG düzeyleri istatistiksel anlamlı düşük olduğu görüldü. Diğer parametreler iki grup arasında benzerdi (Tablo 3.). VKİ SDS; SHBG ile negatif ($r = -0,61$; $p < 0,001$) ve HOMA-IR ile pozitif korele saptandı ($r = 0,54$; $p < 0,001$). Adolesan dönemde fizyolojik bir insülin direnci vardır. İnsülin seviyeleri yükseldikçe, karaciğerdeki SHBG üretimi azalır ve sonuçta dolaşımdaki serbest seks steroidleri konsantrasyonu artar (15). Çalışmamızda PKOS tanısı alan ve insülin direnci olmayan olgular, tüm olguların %59,6'sını oluşturmaktaydı. PKOS patogenezinde insülin direnci dışındaki faktörlerin daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda fazla kilolu ve obez olgular (grup 1) ile normal kilolu ve zayıf olgularla (grup 2) karşılaştırıldığında grup 1'de SHBG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü. Obezite ve insülin direnci, SHBG düzeylerinin azaltıp ve serbest androjenleri artırarak klinik hiperandrojenizme yol açıyor olabilir. Çok sayıda çalışma, obez olan ve olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemini anahtar bulgular olduğunu belirtmiştir (16-19).

PKOS'da obezite, hiperinsülinemi ve CRP yüksekliği kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). İn vitro çalışmalar, insülin infüzyonuna yanıt olarak LH ve GnRH sekresyonunun yükseldiğini göstermiştir (21). İnsülin ayrıca, LH stimülasyonuna yanıt olarak hem ovaryan teka hem de granuloza hücrelerinde steroidogenezi artırır. İlginç bir şekilde, PKOS'ta insülin direncinin sistemik durumuna rağmen, overler insüline duyarlı kalır (22). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi foliküler olgunlaşmanın durmasına yol açarak anovülasyonun altında yatan mekanizma ile ilişkilendirilir (15). Çalışmamızda, anovülasyonun bir yansıması olarak değerlendirilebilecek over hacimlerinde, insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında fark olmaması bu literatür verilerini destekler nitelikte değildi. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, adolesan dönemde sağlıklı ergenler ile PKOS'lu olgular arasında örtüşmeler gösterdiği için, adolesan PKOS tanı kriteri olarak kullanılmaması akla yatkın görünmektedir.

Çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında LH, LH/FSH oranı, serbest testosteron ve total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Fazla kilolu ve obez olgular (grup 1) ile normal kilolu ve zayıf olguların (grup 2) verilerini karşılaştırdık. Grup 1'de HOMA-IR, ALT, trigliserid ve total kolesterol istatistiksel anlamlı yüksek iken SHBG düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Grup 2'de E2, LH ve LH/FSH oranı düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. İki grup arasında FGS, total testosteron, serbest testosteron, FSH, E2, AMH ve over hacimleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 4). Obezite, eşlik eden hiperinsülinemi nedeni ile karaciğerde SHBG sentezini azaltarak serbest androjen yüksekliği ile hiperandrojenizme katkı sağlayabilir. Çalışmamızda, PKOS tanılı 52 olgunun %40,5'i ($n = 21$) normal ve düşük kilolu bulundu. Bu veriden hareketle obezitenin PKOS patogenezindeki yerinin tartışılmalı olduğu kanaatindeyiz.

Hiperandrojenizm açısından bakılan total testosteron düzeyi kırk sekiz olguda (%92) 50 ng/dl'nin üzerinde bulundu. Otuz iki olgunun (% 61,5) FG skoru 8'den büyük saptandı. Total testosteronu yüksek olan olgularda FGS'nin yüksek saptanmaması subjektif değerlendirmeye ve kılların alınmış olmasına bağlı olabilir (7). PKOS'ta hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde total testosteron düzeyi, FGS skorlamasından daha objektif bir parametre gibi görünmektedir.

PKOS tedavisinde altın standart olarak önerilen bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (3, 7). Sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz önerilerini içeren yaşam tarzı değişiklikleri tüm olgulara önerildi. Obezite ve insülin direnci belirgin olan yedi (%13,5) olguya metformin, hiperandrojenizm ve oligo/amenorezi ön planda olan yirmi sekiz (%53,8) olguya OKS başlandı. PKOS tanılı adolesanların başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları, aldıkları tedavileri ile kardiyovasküler ve metabolik sonuçlar açısından uzun dönem izlemleri önemli bilgiler sağlayacaktır.

Sonuç olarak; PKOS tanılı olgularımızın yaklaşık yarısında obezite ve insülin direnci yoktu. İnsülin direnci ve obezite adolesan PKOS tanısı için gerekli kriterler değildir. Ancak obezite ve insülin direnci, PKOS bulgularının patogeneğinde rolleri olabilir. Obez PKOS'lu olgularda gözlenen dislipidemi, hipertansiyon, hepatos-teatoz obezite ile ilişkili gibi görünmektedir. Hiperand-

rojenizm değerlendirilmesinde total testosteron ölçümü ve hirsutizm açısından FGS skorlamasının birlikte değerlendirilmesi yeterli olduğu kanaatindeyiz. PKOS tedavisi, olguların klinik durumu ve hedeflerine göre kişiselleştirilmelidir.

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 270-84.
- Sıklar Z, Berberoğlu M, Çamtosun E, Kocaay P. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 78-83.
- Baldauff NH, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 56-66.
- Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril* 2018; 110: 794-809.
- Palomba S, Daolio J, La Sala GB. Oocyte Competence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 186-98.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 371-95.
- Shi W, Zhao Q, Zhao X, Xing C, He B. Analysis of Endocrine and Metabolic Indexes in Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Its Compare with Obese Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 4275-81.
- Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C et al. American Acne and Rosacea Society. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013; 131: 163-86.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
- Balen AH, Laven JS, Tan SL et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 505-14.
- Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3786-90.
- Kenigsberg LE, Agarwal C, Sin S et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2015; 104: 1302-09.
- Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 412-19.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1035-41.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-6.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-9.
- Dunaif A, Segal KR, Shelley DR et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-66.

19. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-7.
20. Uludağ EÜ, Gözükara İ, Kucur SK et al. Polikistik over sendromunda kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak C-reaktif protein düzeyi ve obezite. *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40: 426-31.
21. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens. *Hum Reprod* 1997; 12: 53-62.
22. Rojas J, Chávez M, Olivar L et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014; 2014: 719050.