

Obez ve Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu Adolesanların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of The Clinical and Laboratory Characteristics of Obese and Non-Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome

Aynur BEDEL¹, Hale TUHAN², Eren İSMAİLOĞLU³, Deniz ÖZALP KIZILAY², Sezer ACAR⁴

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

2 Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

3 Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Aynur BEDEL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

bedelaynur@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Aralık 24, 2020

Kabul tarihi / Accepted : Mart 04 2021

Elektronik yayın tarihi : Ocak 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf:

Cite this article as:

Bedel A, Tuhan H, İsmailoğlu E,
Özalp Kızılay D, Acar S.

Obez ve Obez Olmayan Polikistik
Over Sendromlu Adolesanların Klinik
ve Laboratuvar Özelliklerinin
Karşılaştırılması.

Akd Tıp D 2022; 8(1):75-81.

Aynur Bedel

ORCID 0000-0001-6074-7606

Hale Tuhan

ORCID 0000-0002-7637-9630

Eren İsmailoğlu

ORCID 0000-0001-9998-6081

Deniz Özalp Kızılay

ORCID 0000-0003-4529-4404

Sezer Acar

ORCID 0000-0002-0768-835X

ÖZ

Giriş/Amaç:

Bu çalışmanın amacı, obez ve obez olmayan Polikistik Over Sendromu tanılı kız çocuklarındaki klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Yöntem:

Çalışmaya yaşları 13-18 arasında değişen 54 Polikistik Over Sendromu tanılı adolesan olgu dahil edildi. Obez ve obez olmayan Polikistik Over Sendromu tanılı olguların klinik, demografik, laboratuvar ve pelvik ultrasonografi bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular:

Obez ve obez olmayan gruplar karşılaştırıldığında serum; folikül stimule edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, 17-OH progesteron, androstenedion, açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ve pelvik ultrasonografi iki grupta benzer bulundu. Obez olgularda, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksek iken, yüksek dansiteli lipoprotein ise düşük saptandı. Androjen düzeyleri ile bel çevresi, kol çevresi, derialtı yağ kalınlığı, vücut yağ oranı ve over volümleri arasında ilişki saptanmaz iken LH/FSH oranı ile serbest testosteron, 17-OH progesteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç:

Adolesan dönemde Polikistik Over Sendromu tanısı konulduğunda mutlaka metabolik sendrom açısından değerlendirme yapılmalıdır. Metabolik sendrom riski saptanan olgularda bu dönemde dengeli diyet ve düzenli egzersiz alışkanlığı edinmek erişkinlik döneminde eşlik edebilecek komorbid hastalıklar sıklığının azaltılmasında anahtar rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over sendromu, Adolesan, Obezite, Hirsutizm

ABSTRACT

Objective:

The present study aimed to evaluate the clinical and laboratory findings in obese and non-obese girls diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome.

Methods:

The total sample size was obese and non-obese 54 adolescents diagnosed with Polycystic Ovary

DOI: 10.53394/akd.1037762

Syndrome aged between 13-18 years. Demographic, clinic, laboratory, and pelvic ultrasonography findings of both groups were compared.

Results:

Both obese and non-obese adolescents with PCOS features have shown similarities in the levels of serum Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-OH progesterone, androstenedione, fasting blood glucose, low-density lipoprotein levels and pelvic ultrasonography. Fasting insulin level, HOMA-IR score, and triglyceride level were significantly higher in obese patients, though high-density lipoprotein was found to be low. There was no correlation between androgen levels and waist circumference, arm circumference, subcutaneous fat thickness, body fat ratio, and ovarian volume. A positive correlation was found between LH / FSH ratio and free testosterone, 17-OH progesterone and androstenedione levels.

Conclusions:

Adolescents diagnosed with the Polycystic Ovary Syndrome should be evaluated in terms of metabolic syndrome. In cases with metabolic syndrome risk, healthy balanced diet accompanied by regular exercise play an important role in reducing the frequency of comorbid diseases that can occur in adulthood.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Adolescent, Obesity, Hirsutism

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) sıklıkla adolesan dönemde başlayan başlıca ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterize heterojen kliniğe sahip bir hastalıktır (1). Buna ek olarak, bu hastalık artmış metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom riski ile ilişkilendirilmektedir (2). Adolesanlarda sıklığı %6-18 aralığında bildirilmektedir (3). Polikistik over sendromunun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık ve androjen fazlalığı hastalığın patogenezinde önemli rol oynar (1).

Adolesan dönemde erişkin dönemden farklı olarak menarştan iki yıl sonra devam eden adet düzensizliği, klinik ve/veya laboratuvar olarak kanıtlanmış hiperandrojenizm bulguları PKOS tanı kriterleri olarak kullanılırken, polikistik over morfolojisinin pubertal dönemde gözlenen fizyolojik değişikliklerle karışması sebebiyle tanı kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir (1).

Polikistik over sendromu tanımlanan adolesanlarda insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet ve obezite birlikteliğinin sık olduğu bilinmektedir. PKOS'lu olgulardaki obezite sıklığı %30 ile %75 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (4). Obezitenin eşlik ettiği PKOS'lu olgularda metabolik sendrom riskinin 14 kat arttığı gösterilmiştir (5). Obeziteye ek olarak, vücut yağ dağılımı da önem arz etmektedir. Öyle ki, PKOS'lu olgulardaki abdominal yağlanma ile metabolik sendrom gelişimi arasındaki yakın ilişki pek çok çalışmada

gösterilmiştir (6). Bu nedenle, PKOS'lu olgularda obezite gelişimi ve özellikle visseral yağlanmanın ortaya çıkması mortalite ve morbiditeyi artırıcı yönde etki etmektedir.

Polikistik over sendromlu olgularda obeziteden bağımsız olarak artan insülin düzeyi adrenal ve gonadal steroidogenezis ve dolayısıyla androjen sekresyonunu (testosteron) artırır (1). İnsülin mitojenik özellikteki bu etkisini hipotalamo-hipofizer-gonadal aksının çeşitli dokularında bulunan insülin reseptörleri üzerinden gerçekleştirir ve bu yolla steroidogenezisi etkiler. Hiperinsülinizm etkisi ile artan serum androjen düzeyleri cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezinin azalmasına ve hiperandrojenizm kliniğinin derinleşmesine yol açar. İlginç olarak, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda insülin direnci gözlenirken steroid üreten dokular ve hipofiz insülin duyarlılığını korur (insülin sinyal paradoksu) (1,7).

Bu çalışmanın amacı, PKOS tanımlanan kız çocuklarının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve obezitenin PKOS üzerine etkisinin değerlendirmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma tek merkezli yapılmış olup yaşları 13-18 arasında olan 54 PKOS tanımlanan adolesan içermektedir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde, Çocuk Endokrinoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 13-18 yaş arasında olma, ilk adet tarihinden sonra en az iki yıl geçmiş olması ve i) oligo- ve/veya amenore, ii) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularının varlığı (1). Pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü (over volümünün >10ml olması, periferik yerleşimli 2-9 mm çapında 12 den fazla folikül kisti varlığı) destekleyici bulgu olarak kullanılmıştır. Kronik hastalığı olan olgular, herhangi bir ilaç kullanan olgular çalışmadan çıkarıldı. Serum tiroid stimüle edici hormon düzeyi ile tiroid disfonksiyonu, serum bazal 17-OH progesteron düzeyi ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, serum prolaktin düzeyleri ile hiperprolaktinemi dışlandı.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2019 tarihinde 2019/294 protokol numarası ile izin alınmış ve Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür.

Tüm olguların boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı giysilerle sabah 12 saatlik açlık sonrası ölçüldü. Boy ölçümleri çıplak ayakla, ayakta dik durumda ve derin inspirasyonda yapıldı. Beden kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranları ile elde edildi ($\text{ağırlık/boy}^2 = \text{kg/m}^2$). Kan basıncı ölçümleri 10 dakika oturarak dinlendikten sonra uygun manşon ile yapıldı. Olguların vücut yağ analizi "TANİTA MC 780 P" marka BIA kullanılarak sabah 12 saatlik açlık sonrası ölçüldü. Olguların hirsutizm skoru modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlaması yöntemi ile yapıldı. Ferriman-Gallwey puanı < 8 olanlar normal kabul edildi (8). Ferriman-Gallwey puanı 8-15 arasında olanlar hafif hirsutizm; 16-25 arasında orta hirsutizm; 25-36 arasında şiddetli hirsutizm olarak değerlendirildi (8,9).

Hastaların kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00 ile 09:00 saatleri arasında alındı. Lüteinleştirici hormon, fsh ve 17-OH progesteron foliküler fazda değerlendirildi. Olguların açlık serum glukoz düzeyi hegzokinaz yöntemi ile; alanin amino transferaz (ALT) ve lipitleri [HDL (high density lipoprotein), LDL (Low-density lipoprotein), trigliserid] spektrofotometrik yöntem ile; folikül stimule edici hormon (FSH), lüteinleştirici hormon (LH), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), androstenedion, prolaktin, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol düzeyleri kemilüminesans immunoassay yöntemi ile; açlık insülin, serbest testosteron, 17-OH progesteron radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü.

‘Homeostasis Model 17 Assesment-Insulin Resistance’ (HOMA-IR) skoru, açlık insülini ($\mu\text{U/ml}$) x açlık serum glukozu (mg/dl)/405 formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR skoru $>3,5$ olanlar insülin direnci olarak kabul edildi (10). Hastaların yapılan pelvik ve üst batin ultrasonografi bulguları kaydedildi. Over hacminin 10 ml'nin üzerinde olması veya iki-dokuz mm çaplı, 12 veya daha fazla kistin varlığı durumunda polikistik over morfolojisi olarak değerlendirildi.

İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SS) veya ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) olarak verildi. Verilen homojen dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student T testi, homojen dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Parametrelerin birbiri ile olan ilişkisi, normal dağılım durumuna göre, Pearson ya da Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. P değeri $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 54 PKOS tanılı adölesan (22 obez, 32 obez olmayan) dahil edildi. Olguların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo I’de belirtilmiştir.

Tablo I. Hastaların antropometrik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tam yaş	16,0 (15,0-16,7)*
Menarş yaş	12,0 (11,0-13,0)*
Ağırlık SDS	0,91 \pm 1,74**
Boy SDS	0,19 \pm 1,0**
VKI SDS	0,71 \pm 1,57**
Obez/Obez olmayan	22 (%40,7)/32 (%59,3)
Tansiyon sistolik (mm/Hg)	110 (100-111,3)*
Tansiyon diyastolik (mm/Hg)	67,5 (60-71,3)*
FGS	9 (3-12)*
Hirsutizm (var/yok)	31 (%57,4) / 23 (%42,6)*
Akne (var/yok)	13 (%24,1) / 41 (%75,9)*
Akantozis (var/yok)	8(%14,8) / 46 (%85,2)*
Stria (var/yok)	5 (%9,3) / 49 (%90,7)*
VYO (%)	28,5 \pm 7,6**
VYO (düşük /normal/yüksek)	2 (%3,8) /13 (%25) / 37 (%71,2)***
Bel çevresi (cm)	82,3 \pm 13,1*
Kol çevresi (cm)	25,9 \pm 3,3*
Deri altı yağ kalınlığı (mm)	25,6 \pm 7,73*
Açlık kan şekeri (mg/dL)	87,3 \pm 7,7*
İnsülin ($\mu\text{IU/ml}$)	12 (9,1 - 17,9)**
HOMA-IR (mmol/L)	2,75 (2,1 - 3,98)**
IR (var/yok) (n=52)	13 (%25) / 39 (%75)*
LH/FSH	2,25 (1,07 - 2,79)*
DHEAS (ug/dL)	364 (271 - 422)*
Serbest testosteron (pg/mL)	2,20 (1,70 - 2,78)*
Total testosteron ng/ml	0,50 (0,40 - 0,63)*
17-hidroksiprogesteron(pg/mL)	1,79 \pm 0,64**
Androstenedion (ng/mL)	3,91 \pm 1,65**
Toplam over hacmi (ml)	30,6 (12 - 20,7)*

*Ortalama \pm standart sapma (SS), ***ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) ve n (%) olarak verilmiştir. VKİ: Vücut kütle indeksi, FGS: Ferriman-Gallwey skoru, VYO: Vücut yağ oranı, FSH: folikül stimule edici hormon, LH: lüteinizan hormone, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, IR: İnsülin direnci, DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat.

Obez grup ile obez olmayan grup karşılaştırıldığında yaş, boy, menarş yaş, FGS skoru, hirsutizm, akne varlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, obez olgularda vücut kitle indeksi SDS ve vücut yağ oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo II).

Tablo II. Obez ve obez olmayan hasta gruplarının antropometrik ve klinik özellikleri

	Obez Olmayan	Obez	P
Yaş (yıl)	15,8 \pm 1,2	15,6 \pm 1,5	0,412*
Menarş yaş (yıl)	12,0 (11,1 - 13,0)	12,0 (11 - 13)	0,978**
VKI SDS	-0,1 \pm 1,5	1,9 \pm 0,7	$<0,001$ *
FGS	9,5 (4 - 11,8)	9 (3 - 14,2)	0,866**
Hirsutizm	18/14	13/9	0,836***
Akne (var/yok)	8/24	5/17	0,848***
VYO (%)	24,9 \pm 7,3	33,4 \pm 4,8	$<0,001$ *
VYO (d/n/y)	2/13/15	0/0/22	$<0,001$ ***
SKB (mmHg)	110 (100 - 114)	110 (110 - 111)	0,201**
DKB (mmHg)	67,5 (60 - 73,8)	67,5 (60 - 71,2)	1,0**

Ortalama±standart sapma (SS), ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) ve n (%) olarak verilmiştir. *Student's t testi, **Mann-Whitney U testi, ***Chi-Square testi, VKİ: Vücut kütle indeksi, FGS: Ferriman Gallvey skoru, VYO (d/n/y): Vücut yağ oranı (düşük/normal/yüksek), SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Serum FSH, LH, serbest testosteron, DHEAS, 17-OH progesteron, androstenedion, açlık kan şekeri ve LDL düzeyleri iki grupta benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo III). Gruplar arasında pelvik ultrasonografi bulguları karşılaştırıldığında over boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo III). Obez olgularda, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, trigliserid düzeyi anlamlı olarak daha yüksek iken, HDL ise anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla; $p=0,019$, $p=0,014$, $p=0,006$ ve $p=0,001$) (Tablo III).

Tablo III. Obez ve obez olmayan hasta gruplarının laboratuvar özellikleri

	Obez Olmayan	Obez	P
AKŞ (mg/dl)	86 ± 6,7	89,2 ± 8,7	0,145*
TG (mg/dl)	81 (59 - 98)	110 (78 - 140)	0,006**
LDL (mg/dl)	92 (70,2 - 102)	85,5 (77,2 - 100)	0,533**
HDL (mg/dl)	55,7 ± 12,1	45,0 ± 7,8	0,001*
İnsülin (µIU/mL)	11,7 (8,6 - 11,7)	15,2 (10,8 - 26,5)	0,019**
HOMA-IR (mmol/L)	2,3 (1,7 - 3,0)	3,4 (2,4 - 5,7)	0,014**
İnsülin direnci (+/-)	3/28	10/11	0,002***
FSH (mIU/mL)	5,5 ± 1,2	5,3 ± 1,1	0,679*
LH (mIU/mL)	13,9 (5,5 - 19)	12,1 (4,8 - 14,1)	0,149**
LH/FSH	2,3 (1,1 - 3,3)	2,2 (1,0 - 2,6)	0,263**
DHEAS (ug/dL)	353 (288 - 397)	389 (249 - 436)	0,438**
Serbest testosteron (pg/mL)	2,2 (1,6 - 2,57)	2,4 (1,8 - 3,57)	0,200**
17-Hidroksiprogesteron(ng/ml)	1,7 (1,2 - 2,1)	1,5 (1,6 - 2,1)	0,716**
Androstenedion (ng/mL)	3,7 (3,0 - 4,7)	4,2 (2,7 - 4,7)	0,597**
Toplam over hacmi (ml)	31,8 ± 8,5	34,5 ± 11,2	0,164*
Hepatosteatoz (var/yok)	1/29	4/15	0,067***

Ortalama±standart sapma (SS), ortanca (interquartile range (IR)-çeyrekler açıklığı (ÇA)) ve n (%) olarak verilmiştir. *Student's t testi, **Mann-Whitney U testi, ***Chi-Square testi. AKŞ: Açlık kan şekeri, TG: trigliserid, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, FSH: Folikül stimule edici hormon, LH: Lüteinizan hormone, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance, DHEAS: dehidroepiandrosteron sülfat.

LH/FSH oranı ile serbest testosteron, 17-OH progesteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, $r=0,424$, $p=0,002$; $r=0,313$, $p=0,036$; $r=0,374$, $p=0,016$). Androjen düzeyleri ile bel çevresi, kol çevresi, derialtı yağ kalınlığı, vücut yağ oranı ve over volümleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Prepubertal ve peripubertal obezitenin, PKOS gelişiminde katkıda bulunan faktörler arasındaki önemi gittikçe artmak-

tadır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde, özellikle beslenme gibi birçok çevresel faktörler PKOS'un klinik ve biyokimyasal fenotipini etkilemektedir (1,11). Polikistik over sendromunun hiperinsülinemi, metabolik disfonksiyon ve hiperandrogenemi gibi özellikleri aşırı yağ dokusunun birikmesi ile ilişkilendirilmektedir. Polikistik over sendromu tanısını alan adolesanların üçte birinin, genel popülasyondaki adolesanların ise %5'inin metabolik sendrom kriterlerine uyduğu bildirilmiştir (risk faktörleri; obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) (12-14). Artmış abdominal obezite ve adipoz doku dağılımı vücut kitle indeksinden bağımsız olarak PKOS ile ilişkili metabolik bozuklukları arttırmaktadır (15). Çalışmamızda PKOS tanılı olguların % 40,7'sinin obez olduğu, % 71,2'sinin vücut yağ oranının yüksek olduğu görülmüştür. Ezech ve ark. (16) PKOS tanılı bir grup yetişkin kadın hastayı incelemiş ve artan yağ / kas oranıyla karakterize, olumsuz bir vücut kompozisyonu bulmuşlardır. Gruplar arasında sadece VKİ'yi karşılaştıran çalışmalarda, PKOS tanılı adolesanların, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek VKİ'ye sahip oldukları bildirilmiştir (17). Buna karşılık Geronikolou ve ark. (18) adolesan PKOS'lu hastalar ve sağlıklı gruplar arasında biyoimpedans yöntemi kullanılarak ölçülen vücut kitle bileşiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, olguların %71,2'i yüksek yağ oranı, %25'i normal yağ oranı ve %3,8'i ise düşük yağ oranına sahipti.

Polikistik over morfolojisi, artan stroma ve daha küçük periferik kistlere sahip genişlemiş overler olarak tanımlanır. Bu tanım PKOS için erişkin dönemde tanı kriterlerinden biri olarak kullanılmaktadır (19). Fakat bu kriterin adolesan yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir (1). Bunun sebebi, pubertede fizyolojik olarak overlerin polikistik görünümüne sahip olabilesidir. İkinci sınırlayıcı faktör olarak adolesan kızlarda transabdominal ultrasonografi tercih edilmesi sayılabilir. Transabdominal ultrasonografi tekniğinin güvenilirliği kilolu ve obez olgularda sınırlıdır. Polikistik over morfolojisi, adolesan kızlarda tutarsız bir bulgudur ve anovülasyon veya metabolik anormallikler ile ilişkili değildir (1,20). Bu nedenle, adolesan kızlarda pelvik ultrasonografi yol gösterici değildir. Bizim çalışmamızda da, obez ve obez olmayan gruplar arasında over morfolojisi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Polikistik over sendromunun patofizyolojisinde androjen fazlalığı önemli rol oynamaktadır (1). Adolesanlarda hirsutizm veya akne gibi artmış androjen klinik bulguları PKOS'un değerlendirilmesinde katkı sağlayabilir. Bu yaş grubunda ciddi akne varlığı özellikle DHEAS düzeyleri ile ve daha az derecede total ve serbest testosteron düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (1,21). Çalışmamızdaki olguların %24,1'inde akne saptanmış olup %75,9 olguda akne yakınması yoktu. Hiperandrogenizm klinik semptomlarının güvenilirliğinin düşük olması sebebiyle serum androjen düzeyleri adolesanlarda hiperandrogeneminin en iyi göstergesi kabul edilir. Normal pubertal gelişimde androjen seviyelerinde fizyolojik artış beklense de, biyokimyasal hiperandrogenemi PKOS tanısı koymada önemini korumaya devam etmektedir (1,22). Serum total testosteron (T), SHBG, serbest androjen indeksi (T/SHBGx100), serbest testosteron, androstenedion ve DHEAS biyokimyasal olarak hiperandrogeneminin değer-

lendirilmesinde kullanılır (23). Çalışmamızda her iki gruptaki olgularda biyokimyasal hiperandrojenemi saptanmış olup obez ve obez olmayan olgular karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Polikistik over sendromu patogenezinde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınım sıklığının artması ile LH ve FSH sekresyon sıklığında değişiklikler meydana gelir. Buna bağlı olarak teka hücrelerinde androjen sentezi artar (1,24,25). Polikistik over sendromu patogenezinde bir diğer önemli nokta ise insülin direncidir. İnsülin, PKOS'ta ortaya çıkan hiperandrojeneminin patogenezinde iki farklı rol oynar. Polikistik over sendromunda insülin invitro teka hücrelerinde LH ile sinerjik etki yaparak androjen üretimini uyarır. Aynı zamanda hepatik SHBG sentezinin inhibisyonuna sebep olur (25). Bu etkileri ile plazmada dolaşan serbest testosteron seviyelerinin artmasına neden olur. Polikistik over sendromu tanılı olguların önemli bir kısmında tespit edilen hiperinsülinemi, total testosteron miktarı normal veya hafif yüksekken bile serbest testosteronun yüksek olmasına neden olur (26). Çalışmamızda, bu bulgular ile uyumlu olarak, LH/FSH oranı ile serbest testosteron, 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Obez ve obez olmayan olgular karşılaştırıldığında ise FGS, hirsutizm varlığı, LH/FSH oranı, serbest testosteron, DHEAS, 17-OH progesteron düzeyleri ve over boyutları arasında fark yoktu. Klinik hirsutizm açısından değerlendirildiğinde tüm olguların %57,4'ü klinik hirsutizm tanısı alırken %42,6 olguda klinik hirsutizm tanısı yoktu.

Polikistik over sendromu tanısız yaklaşımında LH, LH/FSH oranının kullanımıyla ilgili fikir birliği yoktur. Cho ve ark. (27), kadınlarda LH/FSH oranının doğurganlıkla ilişkisinin PKOS tanılı olan veya olmayan kadınlarda zayıf olduğunu göstermiştir. Escobar Morreale ve ark. (28) ise menstrüel siklustan bağımsız olarak rastgele zamanlarda alınan LH, FSH düzeylerinin PKOS'ta tanısız bir değerinin olmadığını göstermiştir. Bunlara karşılık Barth ve ark. (29) erken foliküler fazda bakılan LH/FSH oranlarının PKOS tanılı kadınlarda anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermişlerdir ve bunun obez ile obez olmayan olgularda farklı patolojilere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yazarlar, LH/FSH oranındaki yüksekliği obez olmayan olgularda hipofizer LH hipersekresyonuna, obez olgularda ise insülin direncine bağlı geliştiğini savunmuşlardır. Çalışmamızda da her iki grupta foliküler fazda değerlendirilen LH/FSH oraları yüksek olarak tespit edildi ve obez olgularla obez olmayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı.

Obezitenin metabolik disfonksiyon gelişiminde önemi bilinse de PKOS'ta hiperandrojeneminin obeziteden bağımsız olarak metabolik sendrom riskini arttırdığı gösterilmiştir (30,31). Polikistik over sendromunda obezite sıklığı %40-60 olarak bilinmektedir (12,32). Farklı coğrafyalarda toplumlarda görülen genel obezite prevalansı değişkenlik gösterir. Buna bağlı olarak PKOS olgularında obezite prevalansı ülkelere göre farklılık gösterebilir. Polikistik over sendromu tanılı olgularda obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup beraberinde ek riskler getirmektedir. Artmış insülin direncinin PKOS gelişiminde anahtar rol oynaması sebebiyle birinci basamak tedavi

yaklaşımında mevcut normal kilonun korunması veya fazla kilolu / obez olgularda kilo kaybı yer almaktadır (12). Yapılan çalışmalarda, tanı anındaki vücut ağırlığında %10 kaybın düzenli menstrüel döngünün sağlanmasında, fertilitenin artmasında ve dokulardaki insülin duyarlılığının artmasına bağlı olarak metabolik parametrelerde iyileşmede yardımcı olduğu gösterilmiştir (32,33).

Polikistik over sendromu tanılı kadınlarda obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi olarak tanımlanan metabolik sendrom prevalansı yaklaşık üç kat daha yüksektir (34). Adölesanlarda, uzlaşılan metabolik sendrom pediatrik tanı kriterleri yetişkin kriterlerine dayanmaktadır ve yüksek trigliserid konsantrasyonu, yüksek LDL kolesterol konsantrasyonu, açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dL olması, artmış bel çevresi ve hipertansiyonu içermektedir (33). Bizim çalışmamızda açlık insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, dislipidemi (trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü) obez grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Roe ve ark. (17) PKOS tanılı adölesan olgularda önemli ölçüde artmış metabolik sendrom riski geliştiğini ve beraberinde genç erişkinlik döneminde asemptomatik koroner ve aortik ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığını arttırdığını göstermiştir.

SONUÇ

Polikistik over sendromu hayatın erken dönemlerinde başlayan ve erişkinlik döneminde devam eden karmaşık bir kadın endokrinopatidir. Adölesan dönemde PKOS tanısı alan hastaların metabolik sendrom açısından değerlendirilmesi gereklidir. Çocukluk çağı obezitesinin gün geçtikçe artıyor olması, PKOS semptomlarını şiddetlendirebilir. Adölesan dönemde dengeli diyet ve düzenli egzersiz alışkanlığı edinmek erişkinlik döneminde eşlik edebilecek komorbid hastalıklar sıklığının azaltılmasında anahtar rol oynamaktadır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2019 tarihinde 2019/294 protokol numarası ile izin alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olarak yürütülmüş olup hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Yazar Katkıları : Fikir – H.T., S.A.; Tasarım – A.B., D.Ö.K.; Denetleme – H.T., D.Ö.K.; Kaynaklar – A.B., E.İ., S.A., H.T.; Malzemeler - A.B., E.İ., H.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.İ., A.B.; Analiz ve/veya Yorum - H.T., A.B., D.Ö.K., E.İ.; Literatür Taraması - A.B., E.İ., S.A., H.T.; Yazıyı Yazan - A.B., H.T.; Eleştirel İnceleme – E.İ., D.Ö.K., S.A.

Çıkar çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ibáñez L, Oberfield S.E, Witchel S, Auchus R.J, Chang R.J, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary N.S, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger K.M, López-Bermejo A, Ong K, Peña A.S, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Yildiz B.O, Alkhayyat H, Deeb A, Joel D, Horikawa R, de Zegher F, Lee P.A. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Pediatr* 2017; 88:371-395.
2. 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* 2004; 89:2745-2749.
3. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, Koebnick C. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril* 2013; 100(2):470-477.
4. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223-1236.
5. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:48-53.
6. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M, Spiazzi G, Zanolin ME, Bonora E. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:628-637.
7. Wu S, Divall S, Wondisford F, Wolfe A. Reproductive tissues maintain insulin sensitivity in diet-induced obesity. *Diabetes* 2011; 61:114-123.
8. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Eng J Med* 2005; 353:2578-2588.
9. Martin K, Chang J, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swigloet BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1105-1120.
10. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115:e500-e503.
11. Littlejohn EE, Weiss RE, Deplewski D, Edidin DV, Rosenfield R. Intractable early childhood obesity as the initial sign of insulin resistant hyperinsulinism and precursor of polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:41-51.
12. Vatopoulou A, Tziomalos K. Management of obesity in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(2):207-211.
13. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:492-497.
14. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:1093-1099.
15. Goss AM, Chandler Laney PC, Ovalle F, Lee Goree L, Azziz R, Desmond RA, G. Bates GW, Goweret BA. Effects of a eucaloric reduced-carbohydrate diet on body composition and fat distribution in women with PCOS. *Metabolism* 2014; 63:1257-1264.
16. Ezeh U, Pall M, Mathur R, Azziz R. Association of fat to lean mass ratio with metabolic dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2014; 29:1508-1517. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu096>
17. Roe AH, Prochaska E, Smith M, Sammel M, Dokras A. Using the androgen excess-PCOS society criteria to diagnose polycystic ovary syndrome and the risk of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2013; 162:937-941.
18. Geronikolou SA, Bacopoulou F, Cokkinos D. Bioimpedance measurements in adolescents with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Adv Exp Med Biol* 2017; 987:291-299.
19. The 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.
20. Codner E, Villaruel C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, German Iniguez G, Cassorla F. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011; 95:702-706.
21. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997; 130:30-39.

22. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83:1717-1723.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
24. Caldwell ASL, Edwards MC, Desai R, Jimenez M, Gilchrist RB, Handelsman DJ, Walters KA. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114:3334-3343.
25. Dabaghao P. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(3):101272.
26. Nestler JE, Jakubowicz DJ, De Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2001-2005.
27. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Atkin SL. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem* 2006; 43:217-219.
28. Escobar Morreale HF, Asuncion M, Calvo RM, Sancho J, San Milla JL. Receiver operating characteristic analysis of the performance of basal serum hormone profiles for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in epidemiological studies. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:619-624.
29. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography–tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:611-615.
30. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009; 92:626-634.
31. Rossi B, Sukalich S, Droz J, Griffin A, Cook S, Blumkin A, Guzick DS, Hoegeret KM. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4780-4786.
32. Diamanti Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24:173-183.
33. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369(9579):2059.
34. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16:347-363.