

Polikistik over sendromu tanısı konmuş 89 hastanın biyokimyasal, hormonal kan parametrelerinin ve klinik bulgularının incelenmesi

The assessment of biochemical, hormonal blood parameters and clinical symptoms of 89 polycystic ovarian syndrome patients

Turan V¹ Erdoğan M² Yeniel Ö¹ Ergenoğlu M¹ Kazandı M¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların klinik özellikleri ve metabolik değişiklikler açısından incelenmesi.

Yöntem ve Gereç: Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Ağustos 2007 ve Eylül 2010 yılları içinde başvurmuş 89 PKOS tanısı konmuş hastayı retrospektif olarak taradık. Hastalara nasıl tanı konduğu, hastaların hangi şikayetlerle polikliniğe başvurdukları, vucut kitle indeksleri, Homeostatic Model Assesment (HOMA) indeksine göre insulin direnci olup olmadığı, kan lipid ve hormon profilleri incelendi.

Bulgular: PKOS sendromlu hastaların ortalama yaşı 24,0±5,2; ortalama vucut kitle indeksi 24,1±4,4 kg / boy (m2) olarak saptandı. Hastaların %34'ünde HOMA 'ya göre insulin direnci (n=31) saptandı. Hastaların en sık başvuru nedeni adet düzensizliği idi. İnsulin direnci olan hastalardaki kan lipid düzeyleri incelendiğinde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve kolesterol düzeylerinde insülin direnci olmayanlara (n=58) göre istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken (p=0,69;p=0,14), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid düzeyleri insulin direnci olan grupta istatistiki olarak yüksek saptandı (p=0,005; p=0,01). Tüm hastalarda prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeylerine baktığımızda sırasıyla %17 ve %8 hastada yüksek saptandı.

Sonuç: Polikistik over sendromu vucutta metabolik değişikliklere yol açarak hastalarda jinekolojik şikayetlere yol açabilir. Hastalar tüm hayat boyunca karşılaşılabilecek riskler açısından iyi bilgilendirilmeli ve takip altında tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler : Polikistik over sendromu, insulin direnci, metabolik hastalıklar.

Summary

Aim: Our aim was to investigate the metabolic parameters and clinic symptoms of polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients.

Material and Methods: We retrospectively reviewed 89 PCOS patients who were admitted to the Ege University Gynecology polyclinic between August 2007 and September 2010. Patients characteristics, their complaints, ultrasonographic examination, biochemical and hormonal parameters were evaluated.

Results: The mean age of PCOS patients and mean body mass index were 24,0±5,2 and 24,1±4,4 kg / m2 respectively. Insulin resistance was established due to Homeostatic Model Assesment HOMA index and 34% of the patients had insulin resistance (n=31). The most common complaint of patients was nonregular menstruation cycles. When we compared the non insulin resistant group with insulin resistant in terms of cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and triglyceride, HDL and cholesterol levels were not considered significantly high (p=0,69;p=0,14) while an increased low density lipoprotein and triglyceride levels were found to be significantly (p=0,005; p=0,01 low). Increased Thyroid stimulating hormone and prolactin hormone levels were found in 17% and 8% patients respectively.

Yazışma Adresi: Volkan TURAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 08.12.2010 Kabul Tarihi: 09.02.2011

Conclusion: Polycystic ovarian syndrome may cause gynecologic complaints by the way of changing metabolic parameters. All PCOS patients should be followed regularly and should be informed in terms of risks that can be encountered during lifetime.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome, insulin resistance, metabolic disease.

Giriş

Polikistik Over Sendromu (PKOS), Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır. Değişik derecelerde adet düzensizliği, hirsutismus, akne ve obezite ile seyreden bir sendromdur. Reprodüktif dönem kadınlarında en sık görülen endokrinopatidir. Prevalansı %6-8 civarındadır (1,2).

1980 yılında ilk kez Burghen ve arkadaşları PKOS ile hiperinsülinizm ilişkisini rapor etmişlerdir. İnsülin rezistansı; endojen ve eksojen insüline normal biyolojik cevabın verilememesi diye tanımlanır. PKOS'lu vakaların %43-76'sında insülin rezistansı tespit edilmiştir. Bu kadınlarda Tip 2 DM sıklığında artış ve %5-30 oranında glukoz intoleransı saptanmıştır (3).

PKOS hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı ile seyredebileceği gibi uzun dönemde infertilite, rekürren spontan abortus, hiperlipidemi, Tip2 DM, HT ve koroner ateroskleroz, endometriyum hiperplazisi ve endometriyum kanseri gibi durumlara neden olabilir. Bu hastalarda tıbbi ya da cerrahi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır.

PKOS'lu kadınlarda, hiperandrojenizm ve obezite nedeni ile dislipidemi, disfibrinojenemi gelişebilir ve bundan dolayı koroner arter hastalığı riski artar. İnsülin rezistansı da dislipidemiye katkıda bulunur. HDL/LDL oranı azalır, trigliseritler artar. Çalışmalarda, PKOS olan kadınların yaklaşık % 70'inde lipid düzeylerinin sınırdan yüksek olduğu bulunmuştur (4,5).

Biz çalışmamızda polikistik over sendromlu (PKOS) hastaların klinik özelliklerini, biyokimyasal ve hormonal kan parametreleri ile insulin direnci arasındaki ilişkileri inceledik.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Ağustos 2007 ve Eylül 2010 yılları arasında başvurmuş 89 PKOS tanısı konmuş hastayı retrospektif olarak taradık. Hastalara polikistik over sendromu tanısı 2003 Rotterdam kriterlerine (6) göre koyulmuş olup; hastaların yaşları, vücut kitle indeksleri, başvuru şikayetleri, soygeçmişleri, ultrasonografik bulguları, kan hormon profilleri (Folikül stimulan hormon-FSH, Luteinizan hormon-LH, total ve free testesteron, prolaktin, tiroid stimulan hormon-TSH) ve biyokimyasal parametreler (düşük dansiteli lipoprotein-LDL, yüksek dansiteli lipoprotein-HDL, trigliserid, kolesterol ve açlık

kan şekeri-AKŞ) kaydedildi. Tüm olguların kilogram / boy (m^2) formülüne göre vücut kitle indeksi hesaplandı. Fazla kiloluluk sınırı $25 \text{ kg}/m^2$ ve üzeri olarak kabul edildi. İnsulin rezistansı Homeostatic Model Assesment - HOMA indeksi- (açlık insülin x açlık glukoz) / konstant) ile hesaplandı. Açlık glukoz değeri mg/ dl olarak hesaplandığından konstant 450 olarak alındı ve sınır değer 2,4 olarak alındı (7). Hastaların insulin direnciyle kan lipid profilleri arasındaki ilişki hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS 15 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki değerlendirme-lerde Student T Test analiz yöntemi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı alındı.

Bulgular

PKOS tanılı hastaların ortalama yaşı $24,0 \pm 5,2$ /yıl, ortalama vücut kitle indeksi $24,1 \pm 4,4 \text{ kg}/\text{boy} (m^2)$ olarak saptandı. Hastaların %34'ünde HOMA 'ya göre insulin direnci saptandı.

PKOS'lu hastaların minör tanı kriterlerinden biri olan LH/FSH>2 oranı, bizim çalışmamızda hastaların %54'ünde mevcuttu. Tüm hastalarda prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeylerine baktığımızda sırasıyla %17 ve %8 hastada yüksek saptandı. Ultrasonografik olarak hastaların %67 sinde bilateral polikistik over görünümü mevcut iken, %31'inde tek taraflı görünüm mevcuttu. Yüzde 2'sinde ise ultrasonografik bulgu mevcut değildi.

Vücut kitle indeksine (VKİ) göre hastalara göz attığımızda bu hastaların %21'ini VKİ'ni $30 \text{ kg}/m^2$ den yüksek hastalar oluştururken, %64'ünü $25-30 \text{ kg}/m^2$ arasındaki hastalar oluşturmaktaydı. İnsülin direnci olmayan hastalarda VKİ'i $22,8 \pm 4,2 \text{ kg}/m^2$ iken insulin direnci olanlarda $25,7 \pm 4,8 \text{ kg}/m^2$ olarak saptandı ($p=0,007$)

PKOS' lu hastaların doktora başvuru şikayetleri, evli olup olmamalarına göre değişiklik gösteriyordu. Evli olmayan hastaların %60'ında hem tüylenme hem de adet düzensizliği şikayeti mevcutken, %25 hasta sadece adet düzensizliği, %15 hasta ise sadece tüylenme artışı mevcuttu. Evli olan hastalarda ise en sık başvuru nedeni çocuk istemi olup, hastaların sadece %25'i spontan gebe kalmıştı. Doğum yapan hastalardan 2 hasta klomifen sitrat kullanılarak ovulasyon indüksiyonuyla intrauterin inseminasyon sonrasında gebe kalmıştı.

PKOS'lu hastaların %58'inin soygeçmişinde hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve kalp

hastalıklarından en az birisi mevcuttu. Hipertansiyon %38 sıklıkla en fazla izlenirken bunu %24 ile diabetes mellitus, %18 ile kalp ve damar hastalıkları ve %9 ile tiroid hastalıkları izlenmekteydi. Ailesinde diabet öyküsü bulunan hastaların %71'ini insülin dirençli polikistik over sendromlu hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların genel özellikleri Tablo-1'de izlenmektedir.

Tablo-1. Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı konmuş 89 hastanın genel profili (Kısaltmalar: FSH, Folikül stimulan hormon; LH, Luteinizan hormon; PKO, polikistik over).

n=89	Olgu sayısı (n)
Ortalama yaş (yıl)	24,0±5,2
Ortalama vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24,1±4,4
Başvuru şikayeti	
Adet düzensizliği	21/89
Tüyenme artışı	17/89
Adet düzensizliği ve tüyenme artışı	31/89
İnfertilite	20/89
Soygeçmiş (1.derece yakın)	
Hipertansiyon	34/89
Diabet	21/89
Kalp ve Damar Hastalıkları	16/89
Tiroid Hastalıkları	8/89
Ultrasonografik olarak PKO varlığı	87/89
LH/FSH >2	48/89
Free testesteron yüksekliği	43/89
Prolaktin yüksekliği	15/89
Tiroid Stimulan Hormon yüksekliği	7/89
İnsülin direnci varlığı	31/89

Tablo-2. Polikistik over sendromlu hastaların kan lipid düzeylerinin insülin direncine göre analizi.

PKOS Hastaları (n=89)	İnsülin direnci olmayan (n=58)	İnsülin direnci olan (n=31)s	P Değeri
Yaş/yıl	23,4±5,1	25,7±4,9	p=0,294
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	22,8±4,2	25,7±4,8	p=0,007
LDL (mg/dl)	133,9±9,3	139,2±4,4	p=0,005
HDL (mg/dl)	65,0±6,3	65,8±10	p=0,690
Trigliserid (mg/dl)	153,4±10,1	158,9±6,2	p=0,010
Kolesterol (mg/dl)	183±15,1	188,3±9	p=0,140

İnsülin direnci olan hastalardaki kan lipid düzeyleri incelendiğinde HDL ve kolesterol düzeylerinde sırasıyla 65,8±10 mg/dl ve 188,3±9 mg/dl saptanırken insülin direnci olmayan hastalarda sırasıyla 65,0±6,3 mg/dl ve 183±15,1 mg/dl olarak saptandı (p=0,69; p=0,14). LDL ve trigliserid düzeyleri değerlendirdiğimizde ise insülin direnci olan grupta belirlenen yükseklik istatistiki olarak anlamlı saptandı (p=0,005; p=0,01). Kan lipid düzeylerinin insülin direnciyle olan ilişkisi Tablo-2'de izlenmektedir.

Tartışma

PKOS kesin patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte değişik hipotezler ortaya atılmaktadır. PKOS'lu hastalarda yüksek oranda obezite, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, hiperandrojenemi, dislipidemi, plazminojen aktivator inhibitörü artışı, kan basıncı artışı izlenebilmesi, hem endokrinolojik hem de metabolik bir hastalık olduğunu göstermektedir. PKOS'u olan kadınların %15'inde başlangıç çalışmasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diabete dönüş görülmektedir (8). Diet ve egzersiz polikistik over sendromlu hastalarda mevcut obezite, oligomenore, hiperandrojenizm ve infertilite tedavisinde jinekologlar ve kadın hastalıkları hekimleri tarafından yapılan ilk öneriler arasında bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda Bağış T. ve arkadaşları (9) 235 polikistik over sendromu tanısı konmuş hastayı incelemiş ve en sık başvuru nedenini oligomenore olarak saptamışlardır. LH/FSH >2 sadece %15 hastada belirlenirken %46 hastada HOMA indeksine göre insülin direnci saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise en sık başvuru nedeni yine adet düzensizliği ve sıklıkla oligomenore ile uyumlu iken, LH/FSH>2, %54 hastada; insülin direnci ise %34 hastada saptanmıştır. Bizim çalışmamızda serbest testosteron yüksekliği %48 hastada mevcut iken diğer çalışmada bu oran sadece %14 olarak saptanmıştı. Yıldız BO. ve Pişkinpaşa O. (10) ise hirsutizmin ve oligomenorenin hastaların %60-90'ında, infertilitenin ise hastaların %55-75'inde görüldüğünü belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise sadece %25 hasta spontan olarak gebe kalmıştı.

Metabolik sendrom (MS) ve polikistik over sendromu birbirlerinden belirgin olarak farklı olmalarına rağmen birbirleriyle ilişkilidirler. PKOS' lu kadınların endokrin ve üreme özellikleri üzerine metabolik sendrom etkilemektedir. Klinik incelemeler, elde edilen veriler her iki sendromda görülen klinik sonuçlarla PKOS ve MS arasında respirokale patofizyolojik ilişki olduğunu göstermiştir (11). Obeziteyle her iki sendrom arasındaki ilişki daha belirgindir.

PKOS tedavisi farmakolojik (oral kontraseptifler, antiandrojenler, gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri, steroidler ve insulin sensitizörleri) ve nonfarmakolojik (diet, egzersiz, kilo verme) olarak kategorize edilmektedir. Hastalar farmakolojik tedavi alsalar bile mutlaka nonfarmakolojik tedavi önerilmelidir (12). Düzenli egzersiz yapan kişilerde çalışmalar yapılmış ve sık, düzenli yapılan egzersizlerin kardiovasküler sistem ve immun sistemi üzerine olan iyi etkileri gösterilmiştir (13). Ayrıca egzersiz insulin sensitivitesini arttırarak insanları diabetten korumaktadır. Egzersizin diğer organ sistemleri için de birçok yararlı etkisi sayılabilir.

PKOS çalışmasında nonfarmakolojik çalışmanın önemini vurgulayan bazı çalışmalar yapılmıştır, Giallauria ve arkadaşları (14) 120 PKOS'lu hastayı iki gruba bölerek bir gruba 3 aylık düzenli egzersiz programı uygulamışlar ve üç ay sonunda egzersiz grubunda düzelmiş otonomik fonksiyon ve inflamatuvar patern saptamışlardır. Yine Vigorito ve arkadaşları (15) benzer çalışmayı 90 hasta içeren bir seride gerçekleştirmişler ve hastaları 12 hafta boyunca düzenli egzersiz yapan ve yapmayan grup olarak ayırmışlardır. Üç ay sonra düzenli egzersiz yapan

grupta diğerine göre kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitede artma izlenmiştir.

Otta ve arkadaşları (16) hiperandrojenizm ve insulin resistansının düzelmesinde metforminin egzersiz ve diete aditif etki yaptığını belirtmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 40 polikistik over sendromlu hasta 4 ay boyunca yaşam stili modifikasyonu ve metformin ya da plasebo olarak iki gruba ayırmışlar. Çalışmanın sonunda metformin, diet ve egzersiz ile kombine edildiğinde oldukça faydalı bulunmuştur.

Biz çalışmamızda polikistik over sendromu tanısı koyulan hastaların yanı sıra, insulin direnci, vücut kitle indeksi ve kan lipid profilleri arasındaki ilişkileri inceledik. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı genç bir popülasyona denk geldiğinden metabolik sendrom kriterleri tam yerleşmemiş gibi gözükmekteydi. Bu nedenle diğer çalışmalara oranla biyokimyasal ve hormonal parametreler daha regüle izlendi.

Sonuç olarak polikistik over sendromlu hastalar jinekoloji ve endokrinoloji hekimleri arasında multidisipliner ve sabırlı bir çalışmayı gerektirir. Hastalar gelecekte kendilerini bekleyen riskler açısından bilgilendirilmeli ve buna göre yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
2. Ojaniemi M, Pugeat M. An adolescent with polycystic ovary syndrome. Eur J. Endocrinol. 2006;155(1):149-152.
3. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome. Mol Cell Endocrinol. 2006;25:146-153.
4. Talbott EO, et al. 1995. Coronary heart disease risk factors in women with PCOS. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15: 821-826
5. Talbott EO et al. Cardiovascular risk in women with PCOS. Obstet Gynecol. 2001;28:111-133
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;81:19-25
7. Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism. 2003;7(2):23-6
8. Dunaif A, Graf M, Mandeli J et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:499-507.
9. Bagis HT, Hacivelioglu S, Haydardedeoğlu B, Şimşek E, Çok T, Parlakgümüş A, Poçan G. Polikistik Over Sendrom'lu Kadınlarda İnsulin Rezistansı, Bozulmuş Oral Glukoz Testi Ve Diabetes Mellitus Sıklığı; 235 Hastanın Analizi TJOD 2008;5(2):99-104
10. Pişkinpaşa S, Yıldız BO Polikistik over sendromu Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36:168-174.
11. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JOL, Mengel A, Schmitz O, Alberti KGMM, Moller N, Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1993;77:1636
12. Hoeger KM., Exercise therapy in polycystic ovary syndrome, Semin Reprod Med. 2008;26(1):93-100
13. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 2007;30:471-8.
14. Giallauria F, Palomba S, Maresca L, Vuolo L, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Vigorito C and Orio F. Exercise training improves autonomic function and inflammatory pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) Clinical Endocrinology 2008;69:792-798
15. Vigorito C, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Lucci R, De Lorenzo A, Tafuri D, Lombardi G, Colao A and Orio F. Beneficial Effects of a Three-Month Structured Exercise Training Program on Cardiopulmonary Functional Capacity in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007;92:1379-1384
16. Otta C, Wior M, Iraci GS, Kaplan R, Torres D, Gaido MI, Wyse PE Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, and placebo control trial Gynecological Endocrinology, 2010;26(3):173-178