T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA ADRENAL VE OVARYAN STEROİD HORMONLARLA FENOTİPİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Seda KILIÇSOY ASLAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA ADRENAL VE OVARYAN STEROİD HORMONLARLA FENOTİPİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ

Dr. Seda KILIÇSOY ASLAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Raziye DESDİCİOĞLU

ANKARA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleriyle yetişmeme büyük katkı sunan ve her daim yanımda olduğunu hissettiren Sayın Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz hocam başta olmak üzere tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Ankara Şehir Hastanelerinde çalışma sürem boyunca desteğini hissettiren ve eğitimime katkıda bulunan Başhekimimiz Prof Dr. Özlem Moraloğlu Tekin hocamıza,

Çalışmaya başladığımız süre boyunca hep yanımda olan eğitimimle ilgili her konuda yardımını eksik etmeyen ve hep varlığını hissettiren çok kıymetli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Raziye Desdicioğlu'na,

Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Her kararımda, başarılarımda ve başarısızlıklarımda daima yanımda olan babam, annem ve ablama, desteğini eksik etmeyen eşim İbrahim Aslan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi kendisine yeterince vakit ayıramadığım biricik oğlum Ahmet Alp Aslan'a ithaf ediyorum.

Dr. Seda KILIÇSOY ASLAN

İÇİNDEKİLER

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA ADRENAL VE OVARYAN STEROİD HORMONLARLA FENOTİPİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ

BEYAN ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Prevelansı 3

2.1.3. Tarihçe 4

2.1.4. PKOS Tanısı 4

2.1.5. Polikistik Over Morfolojisi (PKOM) 5

2.2. ETYOPATOGENEZ 6

2.2.1. Genetik Faktörler 7

2.2.2. Gonodotropin Anormallikleri 8

2.2.3. Steroidogenez Bozukluğu 9

2.2.4. Granüloza Hücre Disfonksiyonu 9
2.2.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi 9
2.2.6. Obezite 9
2.2.7. Enzimatik Defektler 10
2.3. KLİNİK BULGULAR 10
2.3.1. Menstrüel Anormallikler 11
2.3.2. Hiperandrojenizm (Hirşutizm, Akne) 11
2.3.2.1. Hirşutizm 11
2.3.2.2. Hirşutizm Tanısı 12
2.3.2.3. Akne 13
2.3.3. İnfertilite 13
2.3.4. İnsülin Direnci ve Tip 2 DM 14
2.3.5. Endometriyal Neoplazi Gelişimi 14
2.3.6. Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları 14
2.3.7. Dislipidemi 15
2.4. STEROİDLER 15
2.4.1. Steroidogenez 16
2.4.2. Androjen Metabolizması 17
2.4.3. Östrojen Metabolizması 19
2.4.5. Ovaryan Androjen Sekresyonu 20
2.4.6. Adrenal Androjen Sekresyonu 22

3. MATERYAL ve METOD 23
3.1. HASTA SEÇİMİ 23
3.1.1. Dışlanma Kriterleri 23
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 23
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 24

4. BULGULAR.....26

4.1. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ 26

4.2. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI ..27

4.3. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN FENOTİPİK ÖZELLİKLERİ İLE KLİNİK BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK BULGULAR .29

5. TARTIŞMA.....34

6. SONUÇ.....38

7. KAYNAKLAR.....39

9. EKLER.....45

EK–1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 45

EK–2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU DEĞERLENDİRME FORMU 47

EK–3. ETİK KURUL ONAYI 49

10. ÖZGEÇMİŞ 50

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. PKOS tanısı almış hastaların demografik özelliklerinin ve antropometrik ölçümlerinin tanımlayıcı analizi 26

Tablo 2. PKOS tanısı almış hastaların klinik bulgularına ilişkin tanımlayıcı analizi 28

Tablo 3. PKOS tanısı almış hastaların Steroid hormon bulguları 28

Tablo 4. PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile klinik bulgularına yönelik Spearman Korelasyon analizi sonuçları 29

Tablo 5. PKOS tanısı almış hastaların VKİ ile Steroid Hormon bulgularının karşılaştırılması.....30

Tablo 6. PKOS tanısı almış hastaların adet düzensizliği olan ve siklusları düzenli olan kadınlarla Karşılaştırılması 31

Tablo 7. PKOS tanısı almış hastaların Hirsutism olma durumu ile Steroid Hormon bulgularının karşılaştırılması 32

Tablo 8. PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile Steroid Hormon bulgularına yönelik Spearman Korelasyon analizi sonuçları 33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Polikistik Over Morfolojisinin ultrasonografik görünümü 6

Şekil 2. Ferriman-Gallwey Hirşutizm skorlama sistemi.....13

Şekil 3. Seks Steroidlerinin gruplandırılması.....16

Şekil 4. Steroid sentez basamakları 17

Şekil 5. PKOS'lu kadınlarda artmış androjen düzeyleri.....19

Şekil 6. Kadınlarda androjenlerin kaynağı.....19

Şekil 7. PKOS'lu kadınlarda östrojen düzeyleri 20

Şekil 8. Teka Hücrelerinde Androjen Üretimi (İki hücre teorisi) 21

Şekil 9. Adrenal Steroid Sentezi.....22

Şekil 10. Semptomların sıklığı.....27

Şekil 11. PKOS tanısı almış hastaların VKİ yüzde oranları 27

KISALTMALAR DİZİNİ

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PKOM : Polikistik Over Morfolojisi

DM : Diyabetes Mellitus

LH : Lüteinizan Hormon

DHEA : Dehidroepiandrosteron

DHT : Dehidrotestosteron

DHEAS : Dehidroepiandrosteronsülfat

17-OHP : 17 Hidroksiprogesteron

LC-MS/MS : Likid Kromotografi Ardışık Kütle Spektrometresi

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon

E2 : Östradiol

TNF-ALFA : Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TGF-BETA : Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta

SHBG : Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

TG : Trigliserit

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ACTH : Adrenokortikotropin Hormon

Ferr-Gal : Ferriman-Galwey

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Adrenal ve Ovaryan Steroid Hormonlarla Fenotipik ve Klinik Özelliklerin İlişkisi

Amaç: Çalışmamızda Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda fenotipik özelliklerle overyan ve adrenal steroid hormonların ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2003'te Rotterdam konsensusunda düzenlenen tanı kriterlerine göre PKOS tanısı alan 50 hasta (obez-fazla kilolu(n:21)/normal kilolu(n:29)), ortalama yaş: 22,80±4,84(18-39) çalışmaya alındı. Tüm gönüllülerin fizik muayene ve antropometrik ölçümleri yapıldıktan menstrüel sıklusun 2-5. günleri arası 8-10 saatlik açlığı takiben alınan serum örneklerinden overyan ve adrenal steroid hormonları, lipid profil düzeyleri çalışıldı. Obez/fazla kilolu -normal kilolu olan hastaların, hirşutizmi olan-hirşutizmi olmayan hastaların, adet düzensizliği (oligomenore/amenore) olan ve olmayan olguların steroid hormon profilleri ve lipid profilleri Spearman korelasyon testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular: PKOS tanısı almış hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ile kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL), trigliserit (TG) değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, (sırasıyla p=0,003 p=0,001 p=0,002) hastaların kol çevresinin kolesterol, LDL VE TG değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. (p=0,004 p=0,008 p=0,001) .Hastaların bel çevresi ve kalça çevresinin LDL ile pozitif korelasyon gösterdiği (sırasıyla p=0,029 p=0,038)saptanmıştır. VKİ ve kalça çevresinin Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.(sırasıyla p:0,048 p=0,019). VKİ'ne göre normal kilolu kabul edilen kadınlar ile fazla kilolu-obez kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada ise Estron, 17-OH Pregnenolon, Dehidrotestosteron (DHT), 1,4 Delta Androstenedion, Dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) seviyeleri fazla kilolu-obez olan grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fazla kilolu-obez olan hastaların Serbest Testosteron seviyesi normal kilolu hastalara göre

daha yüksekti.(p=0,037) Adet düzensizliği olan grupta DHEAS, serbest Testosteron Estron, 17-OH pregnenolon, seviyeleri daha yüksek olup, istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Adet düzensizliği olan hastaların DHT,1,4 Delta Androstenedion ve Toplam Testosteron seviyesi diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,021 p=0,010 p=0,049). PKOS tanısı almış hastalar hirşutizmi olma-olmama durumuna göre incelendiğinde Pregnenolon, Kortikosteron, 11-Deoksikortikosteron, Estron, 17-OH Pregnenolon, DHT, DHEA, Aldosteron, 1,4 Delta Androstenedion, 17-OH Progesteron, DHEAS, Serbest Testosteron ve Total Testosteron seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hirsutizm olmayan hastaların androsteron seviyeleri hirsutizm olan hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti (p=0,024) ve Ferr-Gal skoru ile steroid hormon bulguları ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PKOS tanılı hastalarda vücut kitle indeksi yüksek olan grupta serbest testosteron, Dehidroepiandrosteron sülfat, düşük yoğunluklu lipoprotein, kolesterol ve trigliserit değerleri yüksek ve anlamlı saptanmıştır. Hirşutizmi olan hastaların biyokimyasal bulguları ile hirşutizm arasında korelasyon saptanmamıştır. Obezite ve insülin direnci tedavisinin PKOS tedavisinde halen önemini koruduğunu ayrıca hirşutizme yaklaşımda ve tedavi modülasyonunda tek başına laboratuvar bulgularının anlam ifade etmediğini söyleyebiliriz. PKOS multifaktöriyel bir hastalık olduğundan fenotipik ve klinik özellikleri belirlemek için genetik faktörler, laboratuvar bulguları ve enzim çalışmalarını da içeren daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: PKOS, steroid hormonlar, obezite, hirşutizm, LC-MS/MS

ABSTRACT

The Relationship Of Ovarian-Adrenal Steroid Hormones with Phenotypic And Clinical Features in Women With Polycystic Ovarian Syndrome

Aim: In our study, we aimed to evaluate the relationship between phenotypic features and ovarian and adrenal steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome.

Materialand Methods: Fifty patients with PCOS (obese-overweight/non-obese: 21/29, mean age 22 (18-39) years) were included in the study. After physical examination and anthropometric measurements of all volunteers, the menstrual cycle is 2-5. Ovarian and adrenal steroid hormones, lipid profiles and levels were studied from serum samples taken between 8-10 hours after days. Steroid hormones were analyzed by liquid chromatography sequential mass spectrophotometry (LC-MS/MS) method.

Results: Patients diagnosed with PCOS were found to have a positive correlation with body mass index (BMI) and cholesterol, low density lipoprotein (LDL), triglyceride (TG) values (p=0.003 p=0.001 p=0.002, respectively). It was determined that the arm circumference of the patients showed positive correlation with cholesterol, LDL and TG values. (p=0.004 p=0.008 p=0.001). In the comparison between women considered normal weight according to BMI and overweight-obese women, Estron, 17-OH Pregnenolone, DHT, 1,4 Delta Androstenedion, DHEAS levels were higher in the group with overweight-obese and there was no statistically significant difference. Free Testosterone levels of overweight-obese patients were higher than normal weight patients and this was statistically significant. (P=0.037) DHEAS, free Testosterone Estron, 17-OH pregnenolone levels were higher in the group with menstrual irregularities no difference was observed. Patients with menstrual irregularities had higher levels of DHT, 1,4 Delta Androstenedione and Total Testosterone compared to other patients, which was statistically significant (p=0.021 p=0.010 p = 0.049, respectively). When patients diagnosed with PCOS are examined according to the absence of hirsutism,

Pregnenolone, Corticosterone, 11-Deoxycorticosterone, Estron, 17-OH Pregnenolone, DHT, DHEA, Aldosterone, 1,4 Delta Androstenedione, 17-OH Progesterone, DHEAS, Free Testosterone and Total Testosterone there was no statistically significant difference in the levels. Androsterone levels of patients without hirsutism were higher than patients with hirsutism, and this was statistically significant.(p=0,024) It was found that Ferr-Gal score did not correlate with steroid hormone findings.

Conclusion: In our study, free testosterone, Dehydroepiandrosterone sulfate, low density lipoprotein, cholesterol and triglyceride values were found high and significant in the group with high body mass index in patients with PCOS. There was no correlation between the biochemical findings of patients with hirsutism and hirsutism. We can say that obesity and insulin resistance treatment still maintains its importance in the treatment of PCOS, and that laboratory findings alone do not make sense in histutism approach and treatment modulation. Since PCOS is a multifactorial disease, more comprehensive research is needed, including genetic factors, laboratory findings, and enzyme studies.

Keywords: PCOS, Steroid hormones, obesity, hirsutism, LC-MS/MS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda sık görülen, kronik anovülasyon, polikistik over morfolojisi (PKOM) ve androjen hormonların artışı ile karakterize, endokrin ve metabolik bir hastalıktır. (1) Kadın populasyonda %5-12 sıklıkta görülmektedir. İlk olarak 1935 yılında Stein-Leventhal tarafından polikistik overlere bağlı gelişen amenore tanımlanmıştır. (2)Kronik anovulatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reprodüktif metabolik bir sendrom olarak tip 2 Diyabetes Mellitus (DM),dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, infertilite ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmıştır. (3)

Hastalığın klinik ve biyokimyasal parametrelerle tanısını koymak için çeşitli topluluklarca çalışılmış, tartışılmış ve ortak görüş oluşturulmak istenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda alınan kararlar içerisinde en yaygın kullanıma sahip olan Rotterdam (2003) tanı kriterleridir.

Rotterdam'da 2003 yılında (ESHRE/ASRM) düzenlenen toplantıda, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyona yol açan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterinin ikisinin sağlanması ile konulması önerilmiştir.

1. Oligo-anovülasyon.

2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları.

3. Ultrasonografide polikistik over morfolojisi; tek overde 12 ve üzerinde 2-9 mm kist ve/veya over volümünün 10 ml den fazla oluşu.

2003 Rotterdam kriterlerinden yola çıkılarak 2004 yılında PKOS'un dört fenotipi tanımlanmıştır. (4)

İnsülin direnci ve obezite PKOS 'da sık rastlanan bulgulardır ancak tanı kriterleri arasında bulunmamaktadır. Ek olarak gonadotropin salınımındaki değişiklikler de tanı kriteri kabul edilmemektedir. İnsülin direnci, obezite ve

Lüteinizan Hormon (LH) yüksekliğinde etnik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. (5) (6) (7) (8)

PKOS'lu kadınlarda günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artmıştır. Bu durum tabloya serum testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-alfa Hidroksiprogesteron (17 OHP) ve estron hormonlarında yükselme olarak yansıtılır. (9)

Hiperandrojenizm PKOS'un önemli bir özelliğidir, overlerden aşırı androjen üretimi ve daha az oranda adrenal bezlerden androjen üretimi ile karakterizedir. PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androstenedion ve testosteronun %60'ı overlerden kalanı da adrenal bezlerden ve periferik dönüşümden elde edilmektedir. (10)

PKOS patogenezi farklı faktörlerden oluşarak çeşitlilik göstermektedir. Ancak hiperandrojenizm PKOS patofizyolojisinde temel bir unsur olarak karşımıza çıkar. İnsülin direnci ve eşlik eden obezite, PKOS'ta androjen fazlalığının patogenezinde hem doğrudan hem de dolaylı rol oynar. Her ne kadar PKOS'ta androjen fazlalığının ana kaynağı overler olarak düşünülse de, PKOS hastalarında aşırı adrenal androjen seviyeleri ve adrenal disfonksiyon da gözlenmiştir. (11)

Bazı durumlarda, hiperandrojenizm bulguları hafif olup sadece kozmetik tedavi gerektirirken, bazı durumlarda şiddetli semptomlara neden olarak daha kapsamlı müdahale gerektirmektedir. Hiperandrojenizm tedavisinde anti-androjen tedavi, adrenal overyan supresyon tedavisi ve kozmetik tedavi gibi seçenekler kullanılmaktadır.

Serum steroid hormon düzeylerini analiz etmek için farklı metodlar olsa da bizim araştırmamızda kullanılan LC-MS/MS yöntemi steroid hormon ölçümünde bir çok ticari yönteme göre yüksek spesifite ve sensitivite oranına sahip olması açısından günümüzde altın standart olarak tanımlanmaktadır. (12)

Biz bu çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda LC-MS/MS yöntemi ile çalışılan adrenal ve ovaryan steroid hormonlarla fenotipik ve klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve elde ettiğimiz sonuçlarla bu kadınlarda tanı ve tedaviye katkıda bulunmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

2.1.1. Tanım

PKOS hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide overlerin polikistik görünümü ile karakterize edilen kompleks bir metabolik ve endokrinolojik bozukluktur. Kliniğe yansıma şekli kıllanma artışı, akne, alopesi gibi kozmetik sorunlar, menstrüel disfonksiyon ya da infertilite şeklinde olmakla birlikte, PKOS aslında görülme sıklığı ve uzun dönem riskleri nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. (13)

2.1.2. Prevelansı

Anovulasyon ve hirşutizmi olan kadınlarda PKOS en sık rastlanan sebeptir. Ülkemizde PKOS'un prevalansı net olarak bilinmemektedir.PKOS prevalansı Güneydoğu Amerikada %6,6, (14) Yunanistanda %6,8, (15) İspanyada %6,5, (16) Amerika'daki Meksikalı göçmen kadınlarda %13, (17) Britanya'daki Güney Asyalı göçmen kadınlarda %5,2, (18) olarak bildirilmektedir. Günümüzde PKOS sıklığı üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık olarak %5-10, adölesan dönemindeki kızlarda ise %3 olarak bildirilmektedir. (19) Bu hastaların yüzde 50-65'i obezdir, yüzde 35-45'inde insülin direnci ve yüzde 7-10'unda insülinden bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur. (20) Hiperandrojenizm, anovulasyon ve PKOS'ların klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan birkaç araştırmada PKOS'nun birinci derece akrabalar arasındaki prevalansı araştırılmış ve PKOS tanısı alan kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin sağlıklı kadınlarınkinden yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada normal kadınların kız kardeşlerinin %22'sinde PKOS, %24'ünde hiperandrojenemi tespit edilmiştir. PKOS'lu kadınlarda ise kız kardeşlerinin %66'sında, annelerinin %52'sinde PKOS saptanmıştır. Bu oranların kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. (21)

2.1.3. Tarihçe

PKOS ilk kez 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından anovulasyona bağlı belirtiler (Semptom kompleksi) olarak sunuldu. (22) Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsütizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tarif edilmiştir ve uzun yıllar Stein Leventhal sendromu olarak anlatılmıştır (Stein-Leventhal ovary). (23) Stein ve Leventhal, bu sendromlu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görmüşler ve bunun sonucunda hastalığın nedeninin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdi. Mc Arthur, Ingersoll, Worcester 1958'de, tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak, idrarda LH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuş; sonraki yıllarda, yüksek LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlamıştır. (24) Yen 1980'de, polikistik over görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş ve 1980'li yıllarda serum LH ve folikül uyaran hormon (FSH) oranının LH lehine bozulması, tanıda kullanılmaya başlanmıştır . (25) Daha sonraki yıllarda, polikistik over sendromunun, metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir. (26) (27)

2.1.4. PKOS Tanısı

Genellikle PKOS'un belirli bir endokrin hastalık olmadığı kabul edilmiş, ancak belirtiler ve bulguların bir araya gelmesi ile temsil edilen bir sendrom olarak düşünülmüştür. PKOS klinik özellikleri çeşitlilik göstermekle beraber hastayı sağlık kuruluşuna başvuruya iten sebep genellikle adet düzensizliği veya androjen fazlalığına ait bulgulardır.

Daha önce de ifade edildiği gibi Rotterdam'da 2003 yılında (ESHRE/ASRM) düzenlenen toplantıda, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyona yol açan diğer hastalıklar dışlandıktan sonra PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterinin ikisinin sağlanması ile konulması önerilmiştir.

1. Oligo-anovülasyon.

2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları.

3. Ultrasonografide polikistik over morfolojisi; tek overde 12 ve üzerinde 2-9 mm kist ve/veya over volümünün 10 ml den fazla oluşu.

2003 Rotterdam kriterlerinden yola çıkılarak 2004 yılında PKOS'un dört fenotipi tanımlanmıştır. (4)

A. Ultrasonografide polikistik overler (PKO) + Oligo-anovülasyon (ANOV) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) =Fenotip 1

B. Oligo-anovülasyon (ANOV) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA)=Fenotip 2

C. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + Ultrasonografide polikistik overler (PKO)=Fenotip 3

D. Oligo-anovülasyon (ANOV) + ultrasonografide polikistik overler (PKO)=Fenotip 4

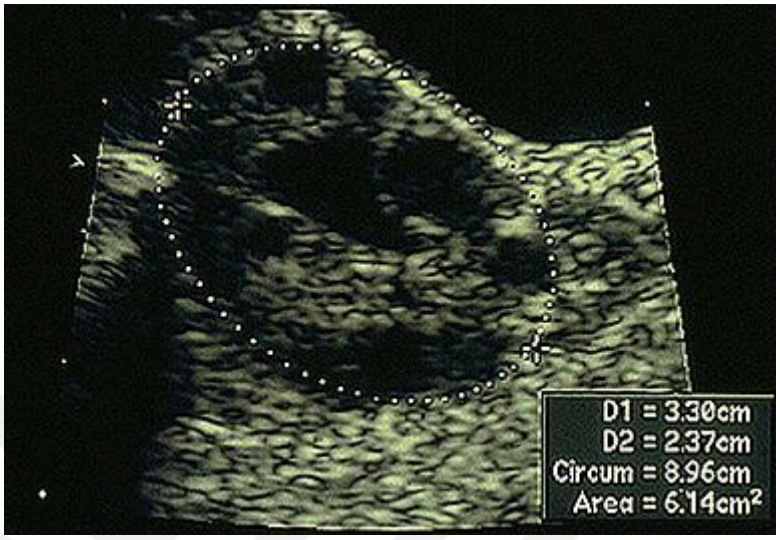
Fenotip 1-2 klasik PKOS olup %40-45 oranında görülür. Fenotip 3 Ovulatuvar tip PKOS tur ve %35 oranında görülür. Fenotip 4 ise non hiperamndrojenik PKOS tur ve oranı %20 olarak görülür.

İnsülin direnci ve obezite PKOS'da sık rastlanan bulgulardır ancak tanı kriterleri arasında bulunmamaktadır. Ek olarak gonadotropin salınımındaki değişiklikler de tanı kriteri kabul edilmemektedir. İnsülin direnci, obezite ve LH yüksekliğinde etnik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. (5) (6) (7) (8)

2.1.5. Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)

PKOS'lu kadınlarda gözlemlenebilen ultrasonografik olarak over görünümündeki değişimi ifade eder. Overden sentezlenen androjen miktarındaki artış, dominant folikülün optimal boyuta ulaşana kadar, overdeki non-dominant foliküllerin büyümesine neden olmaktadır. Bununla birlikte intraovaryan androjen fazlalığı foliküllerin zamanından önce luteinizasyonu sonucu foliküllerde tekal, stromal ve kortikal hiperplaziye de neden olmaktadır. Böylece anovulatuar

semptomlara ve overlerde polikistik görünüme de neden olur. (28) ŞEKİL 1 Birçok çalışma, folikül sayısı, serum testosteron ve androstenedionun serumdaki seviyeleriyle doğru orantılı olduğunu göstermektedir. (29)



Şekil 1. Polikistik Over Morfolojisinin ultrasonografik görünümü (30)

Rotterdam konferansında ultrasonda çapları 2-9 mm arasında değişen 12 ve daha fazla sayıdaki foliküllerin kistik görünümün olması veya over hacminin 10 ml'den daha büyük olması ya da her ikisinin beraber bulunması polikistik over görünümü olarak tariflenmiştir. Bu tariflenen özelliklerin tek bir overde bulunması bile tanı almasında yeterli görülmüştür. Over stromasında hiperekojenite ve foliküllerinin periferik, sıralı yerleşimi ultrasonografik tanı kriterleri olarak değerlendirilmemektedir. (31) (32) PKOM, normal populasyonda %6-14 arası görülmektedir. PKOM olan kadınlarda PKOS hangi oranda görülür net bilinmemekle beraber %20 civarında, yani normal populasyonun 3 katına kadar görüldüğü tahmin edilmektedir. PKOM daha çok genç populasyonda görülür ve yaşla birlikte görülme sıklığı düşmektedir. Tek başına polikistik over görünümünün olması azalmış fertilite ile ilişkili değildir, fakat insülin sensitivitesi, glukoz metabolizması ve androjen salgısında bir miktar farklılıklar ile ilişkili olabilir. (33)

2.2. ETYOPATOGENEZ

Kompleks bir hastalık olan PKOS etyopatogenezi hastalığın klinik özelliklerinde olduğu gibi karmaşıktır.

Son yıllarda PKOS etyopatogenezini açıklamaya yönelik pek çok araştırma yapılmasına rağmen moleküler düzeydeki belirsizlikler tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastalığı açıklayan mekanizmalar arasında hipotalamo-hipofizer aksta meydana gelen değişiklikler, overlerde steroidogenez sürecinde meydana gelen biyokimyasal moleküler defektler ve metabolik etkinlik gösteren insülin salgılanmasında ve etki mekanizmasındaki bozukluklar ön plana çıkmaktadır. (34)

Sağlıklı kadınlarla PKOS'lu kadınlar kıyaslandığında pek çok araştırma göstermiştir ki PKOS'lu kadınlarda artmış LH konsantrasyonu saptanmaktadır. FSH düzeyleri düşük veya normal iken LH/FSH oranı artmıştır.

Etyopatogenezi tamamıyla aydınlatılmış olmamakla birlikte, bu multifaktöriyel hastalığa aşağıdaki süreçlerle ilgili bozukluklar eşlik etmektedir. (35)

1- Genetik faktörler

2- Gonodotropin anormallikleri

3- Steroidogenez bozukluğu

4- Granüloza hücre disfonksiyonu

5- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

6- Obezite

7- Enzimatik defektler

2.2.1. Genetik Faktörler

PKOS, kardiyovasküler hastalık, tip 2 DM ve metabolik sendrom gibi hastalıkların eşlik edebildiği, genetik ve çevresel faktörleri de içeren multisitemik bir hastalıktır. PKOS'un kalıtsal dayanağı, etkilenen kadınların birinci derece kadın akrabalarında PCOS prevalansının arttığını gösteren ikiz çalışmalar ve raporlarla ortaya konulmuştur. En büyük ikiz çalışmasında çalışma yazarları, genetik etkilerin PKOS patogenezindeki varyansın yüzde 70'ini oluşturduğunu tahmin etmişlerdir. (36)

PKOS'lu kadınların annelerinde %52 ve kız kardeşlerinde %66 oranında PKOS prevalansı saptanmıştır ve bu oranlar genel popülasyonda görülenden oldukça yüksektir ve PKOS'un genetik temelini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Potansiyel genetik hedefler arasında gonadotropin sekresyonunu ve etkisini düzenleyen genler, yumurtalık folikülogenezi, insülin sekresyonu ve eylemi, ağırlık ve enerji düzenlemesi ve androjen biyosentezi ve eylemi bulunur. (36) PKOS'a yatkınlığı anlamak için yapılan genetik çalışmalarda insülin reseptör ve substratı ile ilişkilendirilen kromozom 19p13.3 ile ilgili bir bölgeye dikkat çekilmektedir. Bu bölge henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da steroid sentezi ve insülin sekrosyonunda etkili gen ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti yolağında görev aldığı düşünülmektedir. Ek olarak steroidogenezde görevli CYP 11A ve p450 CYP17 enzimlerini kodlayan genlerdeki bozukluğunda hiperandrojenizmle ilgili olabileceği üzerine odaklanılmıştır. (37)

Yapılan araştırmalar ışığında görüyoruz ki PKOS'lu kadınların kardeşleri ve ebeveynlerinde hiperinsülinemi ve hipertrigliserideminin artmış ve erkek kardeşlerde de prematür kellik oranlarının artmıştır. Ayrıca PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin de yüksek total ve serbest testosteron düzeyleri saptanmıştır. Sonuçlar PKOS'ta genetik yatkınlığın söz konusu olduğunu göstermektedir. (38)

2.2.2. Gonodotropin Anormallikleri

Hipotalamustan salgılanan Gonodotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofizden LH ve Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) salgılanmasını sağlar. LH androjen sentez ve salınımını sağlarken FSH ında reseptör sayısını artırır. FSH ise granüloza hücrelerine etki ederek androjenlerin estrodiole dönüşmesini sağlar. FSH aynı zamanda LH reseptör sayısını da artırır.

PKOS'lu kadınlarda hipotalamo-hipofizer aksın bozulmasına bağlı olarak yüksek GnRH düzeyleri ve bunun sonucunda da hiperandrojenemi bulguları görülmektedir. GnRH ın artması hipofizden LH ın daha yüksek ve sık olarak salgılanmasına sebep olur. LH seviyelerinin artışı ile teka hücrelerinden aşırı androjen sentezi görülür ve bunun sonucunda ovaryan androjenlerde artış söz konusu olur. Artan androjenler daha fazla Östradiol (E2) ye dönüşerek FSH üzerine negatif feed back etki gösterip FSH ın yükselmesine engel olur. LH/FSH oranının

yükselmesi anovulasyona neden olmaktadır ve bu durumun ardışık sikluslarda tekrarlanması sonucu her iki ovaryumda milimetrik kistler oluşmaktadır. (34)

2.2.3. Steroidogenez Bozukluğu

PKOS'ta tüm over steroidojenik kaskadının genelleştirilmiş aşırı aktivitesi söz konusudur. Bu durumdan özellikle CYP17 tarafından kodlanan sitokrom P450c17 etkinliklerinin anormal regülasyon göstermesi sorumlu tutulmaktadır. Sitokrom P450c17, hem 17-hidroksilaz hem de 17,20 liyaz aktivitesine sahiptir ve androjen oluşumunda hız kısıtlayıcı basamakta yer almaktadır. Aynı zamanda İnsülin ve enflamatuar sitokinler (örn., Tümör nekroz faktörü [TNF] -alfa ve dönüştürücü büyüme faktörü [TGF] -beta) da P450c17 aktivitelerini düzenler. (39)

2.2.4. Granüloza Hücre Disfonksiyonu

PKOS'ta androjenlerin yüksek olması granuloza hücre disfonksiyonuna ve sonuç olarak da anovulasyon ve polikistik over morfolojisinin oluşmasına yol açarlar. (39)

2.2.5. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

PKOS hastalarının yaklaşık yarısı hiperinsülinemi ile kendini gösteren insülin direncine sahiptir. İskelet kası ve karaciğerde insülin direnci oluşurken overler insüline duyarlı kalır. Overlerde, hiperinsülinizm teka hücrelerini LH'a duyarlı hale getirerek androjen üretimini artırır. Artmış insülinin meydana getirdiği bu olaylar hiperandrojenizmi, polikistik yumurtalıkların gelişimini ve anovülasyonu şiddetlendirir. (39)

2.2.6. Obezite

PKOS hastalarının yarısından fazlası obezdir ve obez olmayan PCOS hastalarının en az üçte biri karın içi yağ artış gözlenmektedir. Bu tablonun oluşmasındaki en önemli faktör insülin direncininden dolayı görülen hiperinsülinemidir. İnsülin, yağ dokusu deposunun büyüklüğü ve fonksiyonu için

büyük önem taşır: lipolizi inhibe ederken adipogenezi (preadipositlerin adipositlere gelişmesi) ve lipogenezi uyarır. (39)

Obezite farklı yolaklarla anovulasyona yol açar. Hepatik Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) üretimini azaltarak serbest testosteron ve östradiol milktarında artışa yol açar, androjenlerin periferik aromatizasyonunu artırarak yüksek östrojen konsantrasyonu oluşmasına neden olur ayrıca insülin düzeyinde artışa sebep olan insülin direnci oluşur. Yüksek insülin düzeyi ovarian stromadaki androjen üretimini uyararak foliküler gelişimi olumsuz etkiler. (38).

2.2.7. Enzimatik Defektler

PKOS'a yatkınlığı anlamak için yapılan genetik çalışmalarda insülin reseptör ve substratı ile ilişkilendirilen kromozom 19p13.3 ile ilgili bir bölgeye dikkat çekilmektedir. Bu bölge henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da steroid sentezi ve insülin sekresyonunda etkili gen ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti yolağında görev aldığı düşünülmektedir. Ek olarak steroidogenezde görevli CYP 11A ve p450 CYP17 enzimlerini kodlayan genlerdeki bozukluğunda hiperandrojenizmle ilgili olabileceği üzerine odaklanılmıştır. (37)

2.3. KLİNİK BULGULAR

PKOS klinik açıdan peripuberte döneminde bulgu vermeye başlayan bir hastalıktır. Başlıca yakınmalar menstrüel düzensizlikle alakalı olarak oligomenore, amenore, anormal ve disfonksiyonel uterin kanamalardır. Hiperandrojenizm bulguları olan hirşutizm, alopesi, ciltte aşırı yağlanma ve akne yine sık şikayetlerdendir. Bazı hastalar infertilite şikayeti ile hastaneye başvurmaktadır ve obezite hastaların bir kısmında kliniğe eşlik eden bulgudur. (34)

PKOS'lu hastaların yönetiminde hem kısa hem uzun dönem klinik sonuçları kontrol etmek gereklidir. Bu klinik sonuçlar:

1. Menstrüel anormallikler
2. Hiperandrojenizm (hirşutizm, akne, alopesi)
3. İnfertilite

4. İnsülin Direnci

5. Endometrial neoplazi gelişimi

6. Depresyon ve Duygu durum bozuklukları

7. Dislipidemi olarak sıralanabilir. (10)

2.3.1. Menstrüel Anormallikler

Menstrüel düzensizlik tipik olarak peripubertal dönemde başlar ve menarşta gecikme gözlenebilir. Menstrüel patern sıklıkla oligomenore ve daha az sıklıkla amenore şeklinde izlenir. (30)

Kronik anovulasyon ve buna bağlı menstrüel bozukluklar PKOS için temel bulgudur.

PKOS lu hastaların ancak %20 sinde düzenli menstrüel siklus olabileceği saptanmıştır. PKOS ta subklinik oligo-anovülasyon dediğimiz düzenli siklusların da görülebildiği ovulatuar fonksiyon bozukluğu olabilir. PKOS'lu hastalar genellikle ilerleyen yaşlarda düzenli menstrüel siklusa kavuşurlar. (34)

2.3.2. Hiperandrojenizm (Hirşutizm, Akne)

Hiperandrojenizm tanım olarak kadınlarda androjenik etkinin artmış olarak gözlenmesidir. Klinik olarak en sık hirşutizm olarak kendini gösterir. Bununla birlikte akne ve erkek tipi alopesi şikayeti ile de hastalar sıklıkla klinik başvuruda bulunmaktadır. (34)

2.3.2.1. Hirşutizm

Hiperandrojenizmin en sık klinik bulgusu hirşutizmdir ve toplumdaki en yaygın nedeni de PKOS'tur. Hiperandrojenizm bulguları PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaktadır.

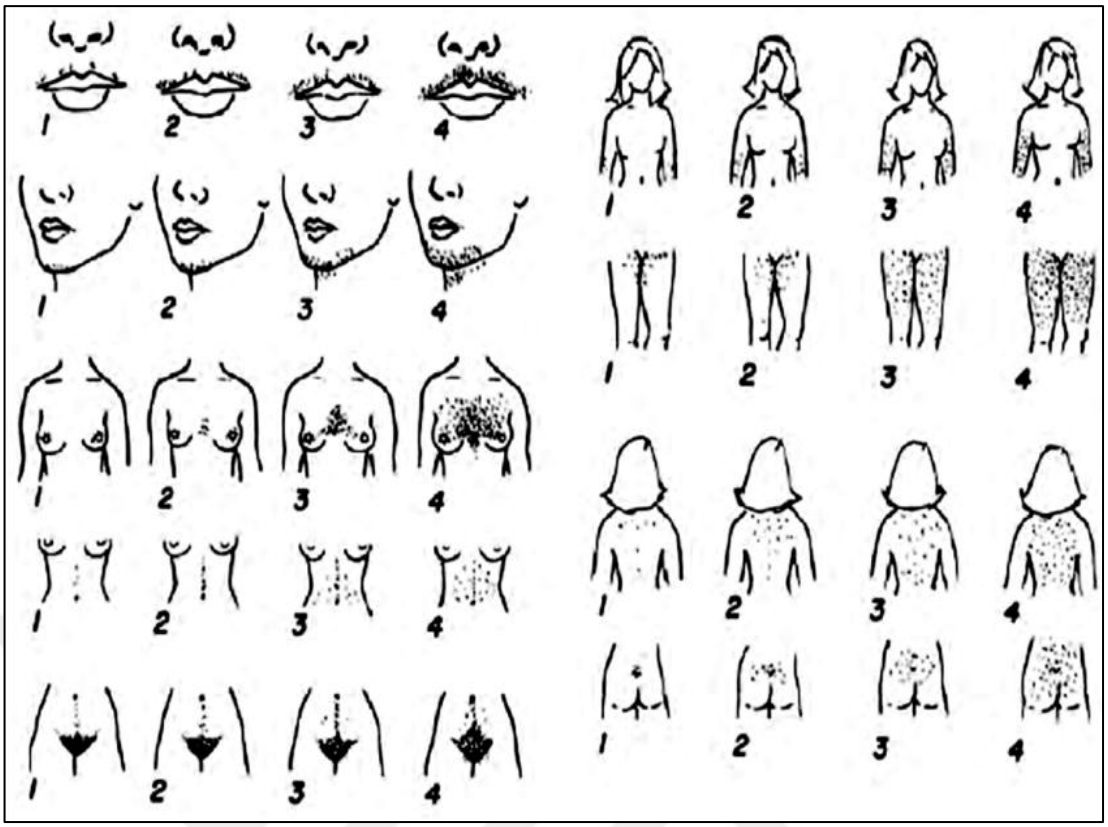
Hirşutizm kadınlarda androjen fazlalığının sonucu olarak erkek tipi dağılım bölgelerindeki kılların aşırı büyümesi ile oluşur. Bu bölgeler dudak üstü, dudak altı, çene, orta hat, favoriler, memelerin arası, bacak iç kısmı sırt alt kısmı ve intergluteal

bölgelerdir. Kadınlarda bu bölgelerde normalde kısa ince ve pigmente olmayan kıllar bulunmaktadır ancak bu bölgeler androjene hassas bölgeler olduğundan hiperandrojenizm durumunda bu vellöz kıllar terminal yani erkek tipi kalın sert ve pigmente uzun kıllara dönüşebilir. Hirşutizmde hem artmış androjen fazlalığı hem de ciltte artmış androjen duyarlılığı söz konusu olabilir. 5 alfa redüktaz ın genetik olarak belirlenmiş aktivitesi ile derinin duyarlılığınında belirleyi rol üstlenir. 5 alfa redüktaz ise kıl foliküllerinde testosteronu biyoaktif androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür. (40)

Hirşutizm kadınlarda değişen algılarla oluşan bir tanımlamadır. Sosyal ve klinik cevaplar etnik değişiklikleri yansıtacak şekilde çeşitlilik gösterir. Androjen bağımlı kıllar Kuzey Amerikalı beyaz bazı kadınlarda anormal algısı yaratırken yüzde vb. kıllanma bölgelerdeki erkek tipi kıllanma Akdeniz kökenli kadınlarda ve Eskimolarda normal kabul edilebilir. Japonya'da PKOS'lu kadınların %10 ila 20 sinde hirşutizm görülürken Amerika Birleşik Devletlerinde %70 oranında görülmektedir. Bu uyumsuzluklar 5 alfa redüktaz aktivitesinin genetik değişkenliği ile açıklanabilmektedir. (40)

2.3.2.2. Hirşutizm Tanısı

Hirşutizmin değerlendirilmesi tam olarak objektif bir şekilde yapılamasa da skorlama sistemi olarak en yaygın kullanılan Ferriman-Gallwey sistemidir. Bu skorlama sisteminde vücudun androjen bağımlı dokuz bölgesi kıl yoğunluğuna göre 0 ila 4 arasında puanlanır. Sekiz ve üzeri puanlar hirşutizm olarak kabul edilir. Bu skorlama sistemi Şekil 2'de gösterilmiştir. (41) Hirşutizmin derecesine karar verirken hastanın tıraş olup olmadığı lazer epilasyon durumu kimyasal veya mekanik tüy giderici kullanıp kullanmadığını hekim mutlaka sormalıdır. Aile öyküsü alınmalıdır. Ayırıcı tanı açısından PKOS harici idiopatik hirşutizm, konjenital adrenal hiperplazi, diyabet, kardiyovasküler hastalık, cushing sendromu ve hipotiroidi gibi hastalıklar mutlaka sorgulanmalıdır.



Şekil 2. Ferriman-Gallwey Hirşutizm skorlama sistemi (41)

2.3.2.3. Akne

Aşırı akne vulgaris, özellikle adölesanda hiperandrojeneminin sık görülen bir cilt lezyonudur. Komedonal akne ergen kızlarda yaygındır ancak, perimenarşeal yıllar boyunca şiddetli inflamatuar akne varlığı hiperandrojenemiyi akla getirmelidir. Hirsutizm olmayan fakat orta veya şiddetli boyutta akne vulgarisi olan bir grup genç kadında yapılan çalışmada, yüzde 25'inde plazma serbest testosteron düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu nedenle, topikal veya oral antibiyotik tedavisine zayıf yanıt veren veya yanıt vermeyen orta ila şiddetli akne vulgaris varlığında hiperandrojenemi test etmek konusunda ortak görüş söz konusudur. (42)

2.3.3. İnfertilite

İnfertilite dünya çapında çiftlerin yaklaşık %12'sini etkilemektedir. PKOS infertil kadın hastalar arasında en yaygın endokrin problemdir. (43)

Folikülogenezisin doğru ilerlemesi için over ile over dışı faktörler arasında bozulmamış bir denge olması gerekir. Bu bağlamda PKOS'lu kadınlarda, FSH yetersizliği, LH'ın hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, foliküllerdeki mediatörlerin dengesinin bozulması ovulasyonu veya implantasyon sürecini olumsuz etkilemektedir. Tüm bu mekanizmalara etkili olsa da PKOS da infertilitenin en sık nedeni kronik anovulasyon olarak karşımıza çıkar. (35)

2.3.4. İnsülin Direnci ve Tip 2 DM

PKOS hastalarının yaklaşık yarısı hiperinsülinemi ile kendini gösteren insülin direncine sahiptir. Bu kadınlarda iskelet kası ve karaciğerde insülin direnci oluşurken overler insüline duyarlı kalır. Overlerde, hiperinsülinizm teka hücrelerini LH'a duyarlı hale getirerek androjen üretimini artırır. Sonuçta hiperinsülinizme bağlı olarak hiperandrojenizm, polikistik overlerin gelişimini ve anovülasyon şiddetlenir. (39)

2.3.5. Endometriyal Neoplazi Gelişimi

PKOS tanılı hastalarda endometriyal neoplazili hastalarda endometriyum kanseri gelişme riski 3 kat artmıştır. PKOS'lu kadınlar, kronik hiperinsülinemi, artmış serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) konsantrasyonları, hiperandrojenemi ve obezite dahil olmak üzere endometriyal kanser için başka risk faktörlerine sahiptir. (44)

Endometriyal neoplazi gelişimi PKOS hastalarının uzun dönem riskleri arasındadır ve endometriumdaki neoplastik değişikliklerin, kronik östrojen stimulasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. (45)

2.3.6. Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları

PKOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon ve bozulmuş beden algısı sıkça görülmektedir. Bu durumun hastalığın kendisine mi yoksa klinik bulgulara mı (obezite, hirsutizm vs) bağlı olduğu açık değildir. (45)

PKOS'lu 16.000'den fazla hasta ve 16.000 kontrol grubunun olduğu yapılan retrospektif bir çalışmada (yaş ve obezite için uygun), PKOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyete sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür. (sırasıyla 23'e karşı 19, %11.5'e karşı yüzde 9,3). (46)

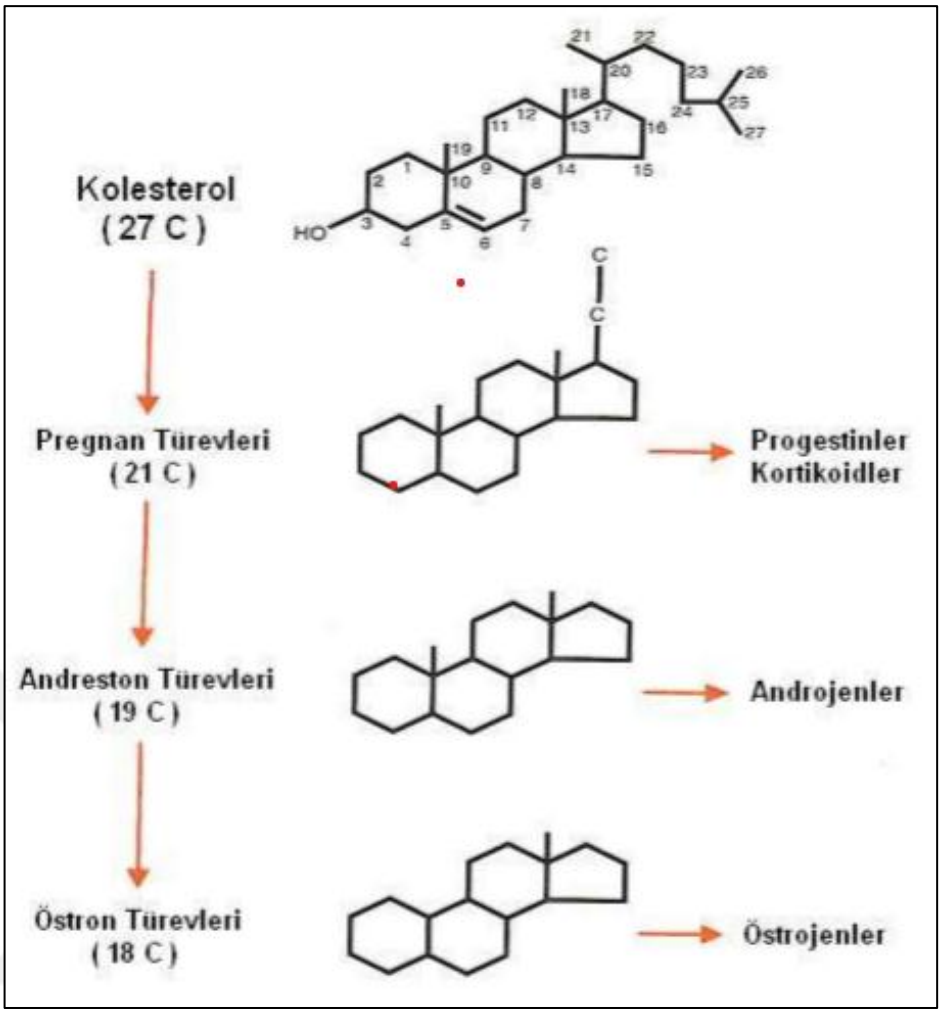
2.3.7. Dislipidemi

PKOS'lu kadınlar dislipidemi ve koroner kalp hastalığı açısından risk altındadırlar. (30) PKOS'lu 195 obez ve obez olmayan kadının incelendiği bir araştırmada, hem obez hem de obez olmayan PKOS gruplarında serum Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) kolesterol, kontrollerle karşılaştırıldığında artmıştır (ortalama 16 ve 32 mg/dL farklılıkları, sırasıyla). Ek olarak, kardiyovasküler hastalıklara karşı bir dereceye kadar koruma sağlayabilen Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) kolesterol, PKOS'lu obez kadınlarda mütevazı fakat önemli ölçüde yükselmiştir (6 mg/dL). Serum trigliserit konsantrasyonları PKOS hastalarında daha yüksek görünse de, istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi.

Benzer vücut kitle indeksine (VKİ) ve insülin direncine sahip PKOS'lu ve PKOS'suz kadınlar karşılaştırıldığında küçük, LDL düzeylerinde bir artış olması daha beklenen bir sonuçtur. LDL, artmış koroner kalp hastalığı riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. (44)

2.4. STEROİDLER

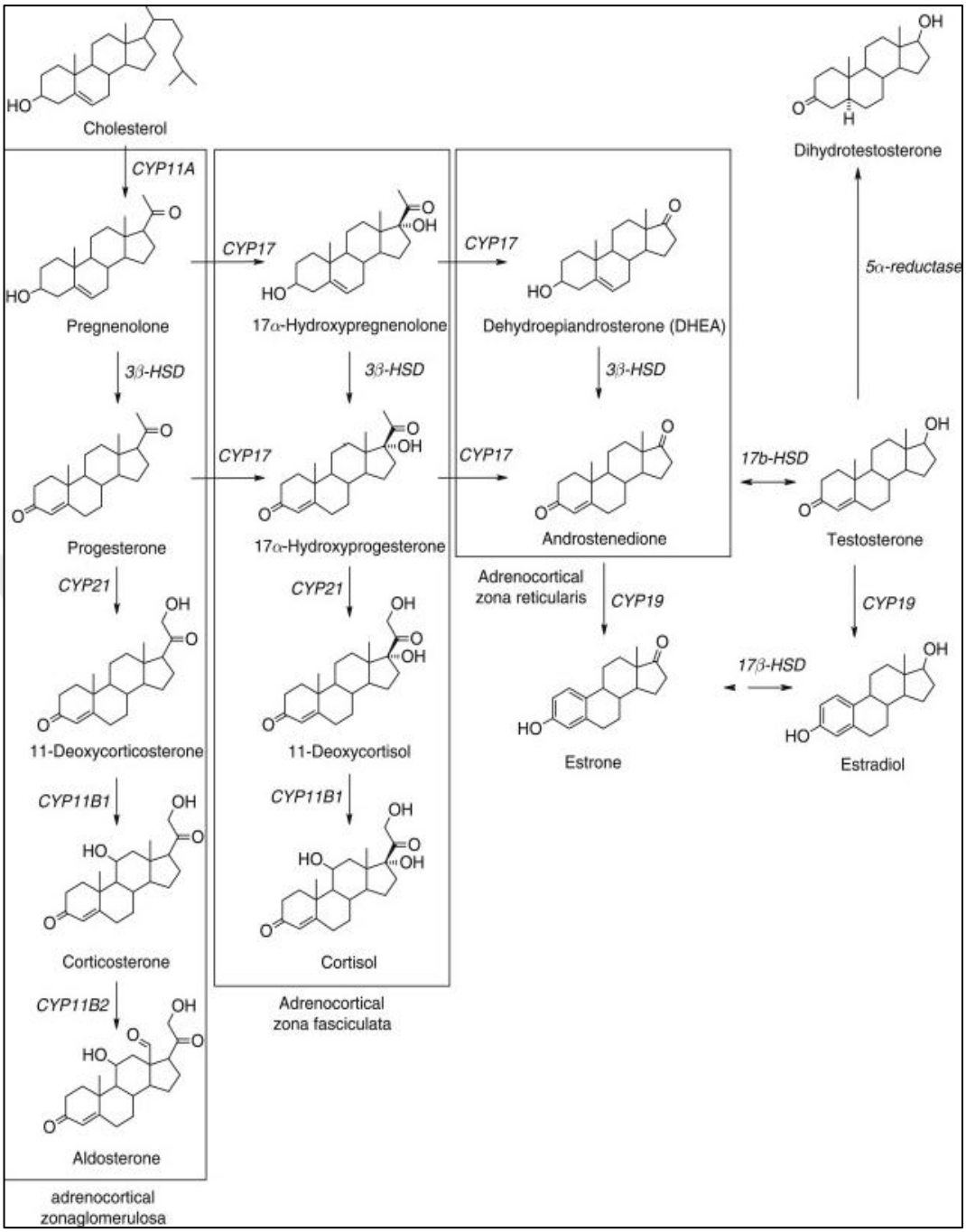
Seks steroidlerinin gruplandırılması içerdikleri karbon atomu sayısına göre olmaktadır. 21 karbon içerikliler progestinlerdir ve temel yapı pregnan çekirdeğidir. 16 karbonlu olanlar androjenlerken bunların temeli androstan çekirdeğidir. Östrojenler ise 18 karbonludur ve temeli estran çekirdeği olarak adlandırılmaktadır. (47).



Şekil 3. Seks Steroidlerinin gruplandırılması (48)

2.4.1. Steroidogenez

Şekilde görülen steroid sentez basamakları Kenneth J. Ryan ve arkadaşlarının çalışmalarından temel almaktadır. Overyan androjenler büyük önem taşır. Çünkü hem östrojenlerin öncü maddeleri iken hem de kendileri de sekretuar ürünlerdir. Over testisten farklı olarak tamamlayıcı kritik enzimler nedeniyle sekretuar ürünlerin dağılımında da görevlidir. Overde adrenal bezde bulunan 21-Hidroksilaz ve 11b-hidroksilaz reaksiyonları bulunmaz. Bu reaksiyonlarla üretilen glukokortikoid ve mineralokortikoid üretimi adrenal bezle sınırlıdır. Steroidojenik enzimler çoğunlukla sitokrom p450 ailesine ve dehidrogenazlara dahildir. (47). Şekil 4'te steroid sentez basamakları gösterilmiştir.



Şekil 4. Steroid sentez basamakları (49)

2.4.2. Androjen Metabolizması

Over kaynaklı ana androjenler teka hücreleri stromal dokularından salgılanan DHEA, androstenedion ve az miktarda testosterondur. PKOS'lu kadınlarda daha yüksek oranda total testosteron, serbest testosteron, DHEA, (DHEAS) düzeylerine sahiptir. (50) (Şekil 5)

Adrenal bez tarafından seks steroidlerinin üretimi, androjenlerin ve östrojenlerin gonadal üretiminden daha az orandadır. Kadınlarda androjenler, adrenal bezler ve overler tarafından ve ayrıca daha az güçlü olanın daha güçlü androjenlere dönüşümü ile de üretilmektedir. PKOS'taki ana androjenlerin kaynağı şekilde gösterilmiştir (Şekil 6). PKOS'ta androstenedion ve testosteron esas olarak overler ve daha az derecede adrenaller tarafından salgılanır. (47)

Testosteron: Dolaşımdaki en güçlü androjendir. Etkisi serbest fraksiyonuna ve güçlü hücre içi androjen olan DHT dönüşüm oranına bağlıdır. Biyolojik aktivitesini SHBG bağlanarak gösterir. Serum SHBG konsantrasyonu androjenler, östrojenler ve insülin oranıyla ilişkilidir. Bu nedenle PKOS'lu hiperandrojenik kadınlar düşük SHBG konsantrasyonuna sahiptirler. Ve böylece PKOS'lu kadınlarda serum serbest testosteron miktarındaki artış total testosteron miktarındaki artıştan daha beklenen bir durumdur. (51)

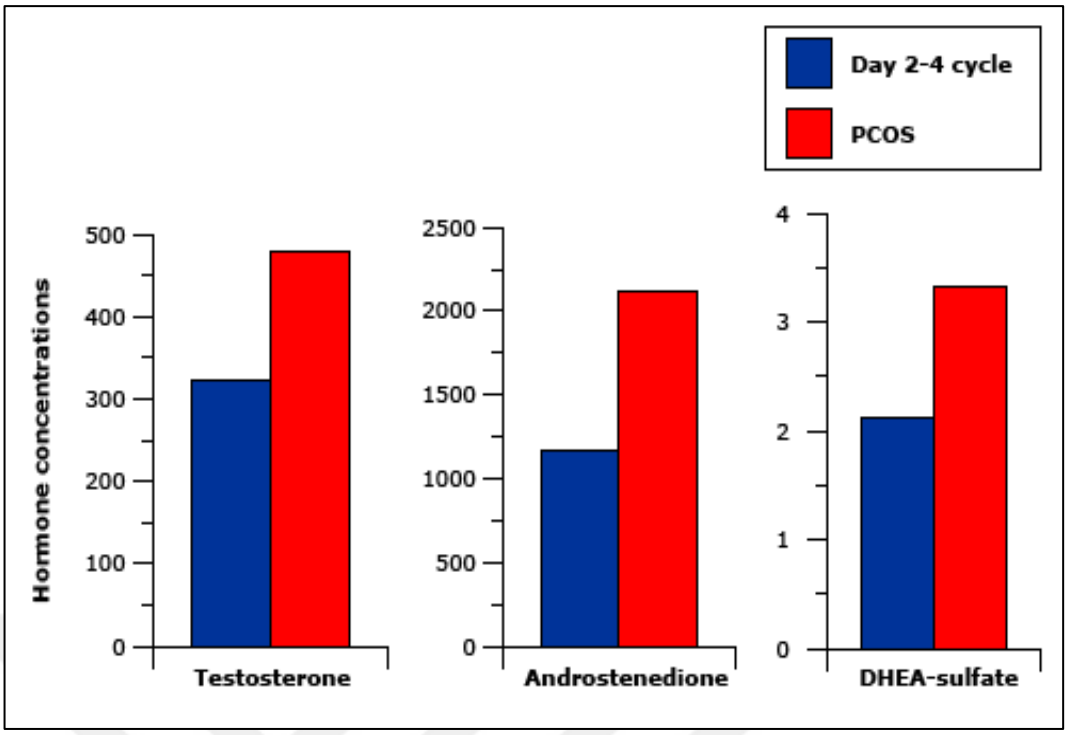
Vücut kitle indeksi (VKİ) total testosteronla doğru orantılı iken SHBG ile ters orantılıdır. (37)

Androstenedion: Overin teka hücrelerinde LH'a yanıt olarak üretilir. PKOS'lu kadınlarda LH artışına bağlı artışına bağlı olarak artmış konsantrasyonu söz konusudur.

Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEAS): DHEAS büyük oranda adrenal bezlerde üretilir. Dolayısıyla DHEAS adrenal kaynaklı hiperandrojenizmin önemli bir belirtecidir.

Dihidrotestosteron (DHT): Androjene duyarlı dokularda, hücre içi 5-alfa redüktaz testosteronu DHT'ye dönüştürür. PKOS'lu kadınlarda 5-alfa redüktaz artmıştır. Bu da özellikle pilosebase bezler üzerine etkinliği olan DHT artışı ile kendini gösterir.

Androsteanediol: 3-beta redüktaz aktivitesi ile DHT'den dönüşür. Hirşutizmli hastalarda yüksek saptanması beklenmektedir.



Şekil 5. PKOS'lu kadınlarda artmış androjen düzeyleri (52)

Androgen	Ovary	Adrenal	Peripheral conversion
DHEA-S	<5	>95	0
Androstenedione (A)	60	35	5 (from DHEA-S)
Testosterone (T)	60	5	35 (from A)
DHT	0	0	100 (from A and T)
3-Androstanediol glucuronide	0	0	100 (from DHT)

Values are percent of total production at the different sites.

A: androstenedione; DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate; DHT: dihydrotestosterone; PCOS: polycystic ovarian syndrome; T: testosterone.

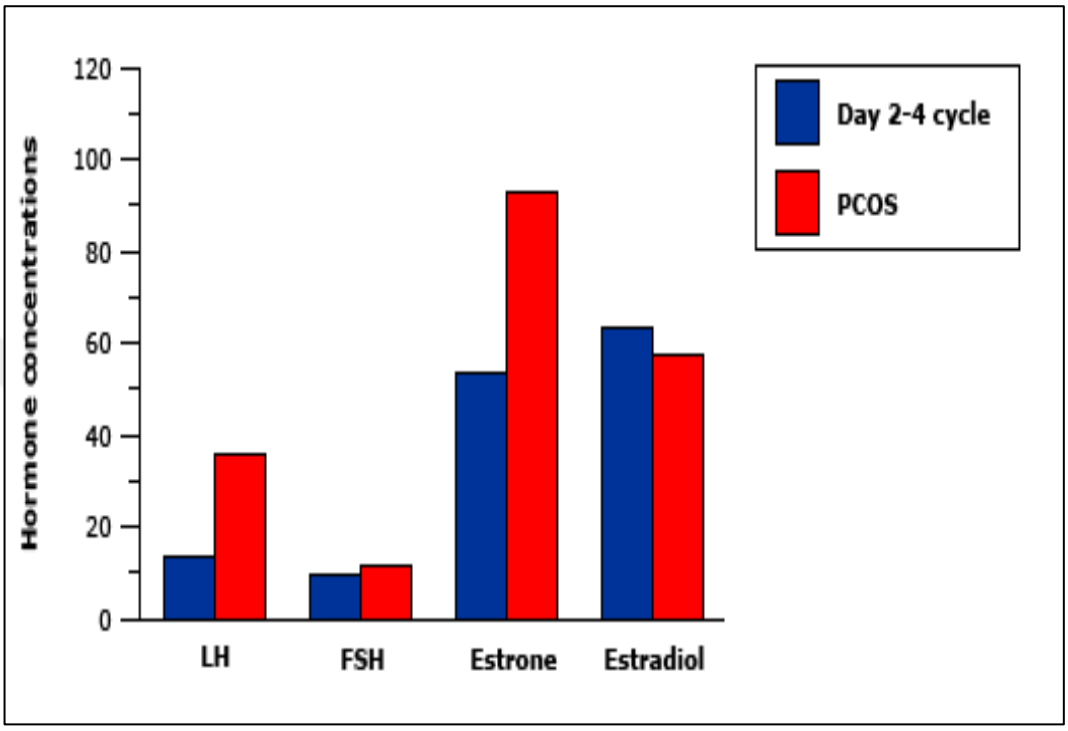
Şekil 6. Kadınlarda androjenlerin kaynağı (37)

2.4.3. Östrojen Metabolizması

Östrojenlerin öncül maddeleri androjenlerdir. 17-beta hidroksi dehidrogenaz enzimi androstenedionu testosterona çevirir. Testosteron demetillenir ve overden salgılanan östrojen olan östradiole aromatize edilir. Androstenediondan p450 aromataz ile östron elde edilir. Östriol ise östron ve östradiolün periferdeki metaboliti olup overin sekretuar bir ürünü değildir.

Periferik dokularda androjenler serbest östrojenlere dönüşür. Santral obezitesi olan kadınlar daha fazla androjen ve dolayısıyla daha çok östrojen üretirler. (47)

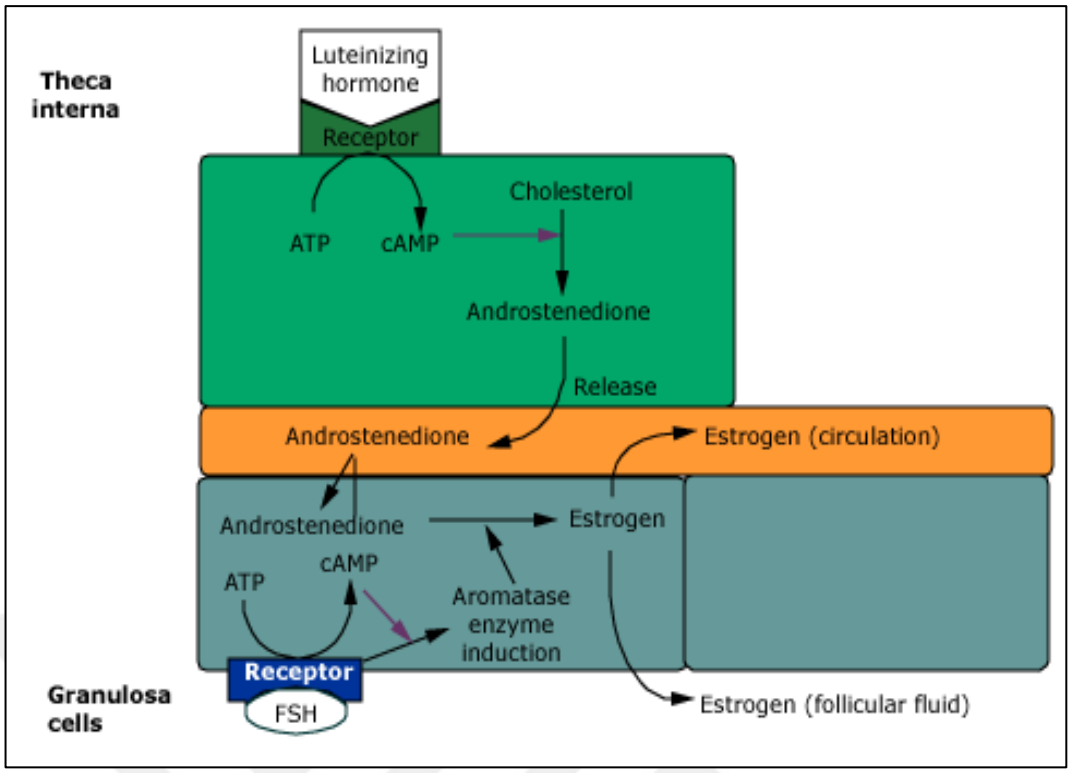
PKOS'lu kadınların çoğunda ovulatuar sikluslara ve sahip PKOS tanısı olmayan kadınların erken foliküler fazına benzer serum estradiol konsantrasyonları ve yüksek serum estron konsantrasyonları bulunur. (37) (Şekil 7)



Şekil 7. PKOS'lu kadınlarda östrojen düzeyleri (52)

2.4.5. Ovaryan Androjen Sekresyonu

Ovaryan androjenler teka hücrelerinde üretilirler. Ovaryan androjen üretimi teka hücrelerinin LH'a cevabı olarak üretilir. Teka hücreleri Androstenedion üretimini sağlar ve granüloza hücrelerinin bazal membranı boyunca uzanır. Granüloza hücreleri FSH uyarısına cevap olarak androstenediondan östrojen üretimini sağlayan aromataz enzimini üretir. (Şekil 8)



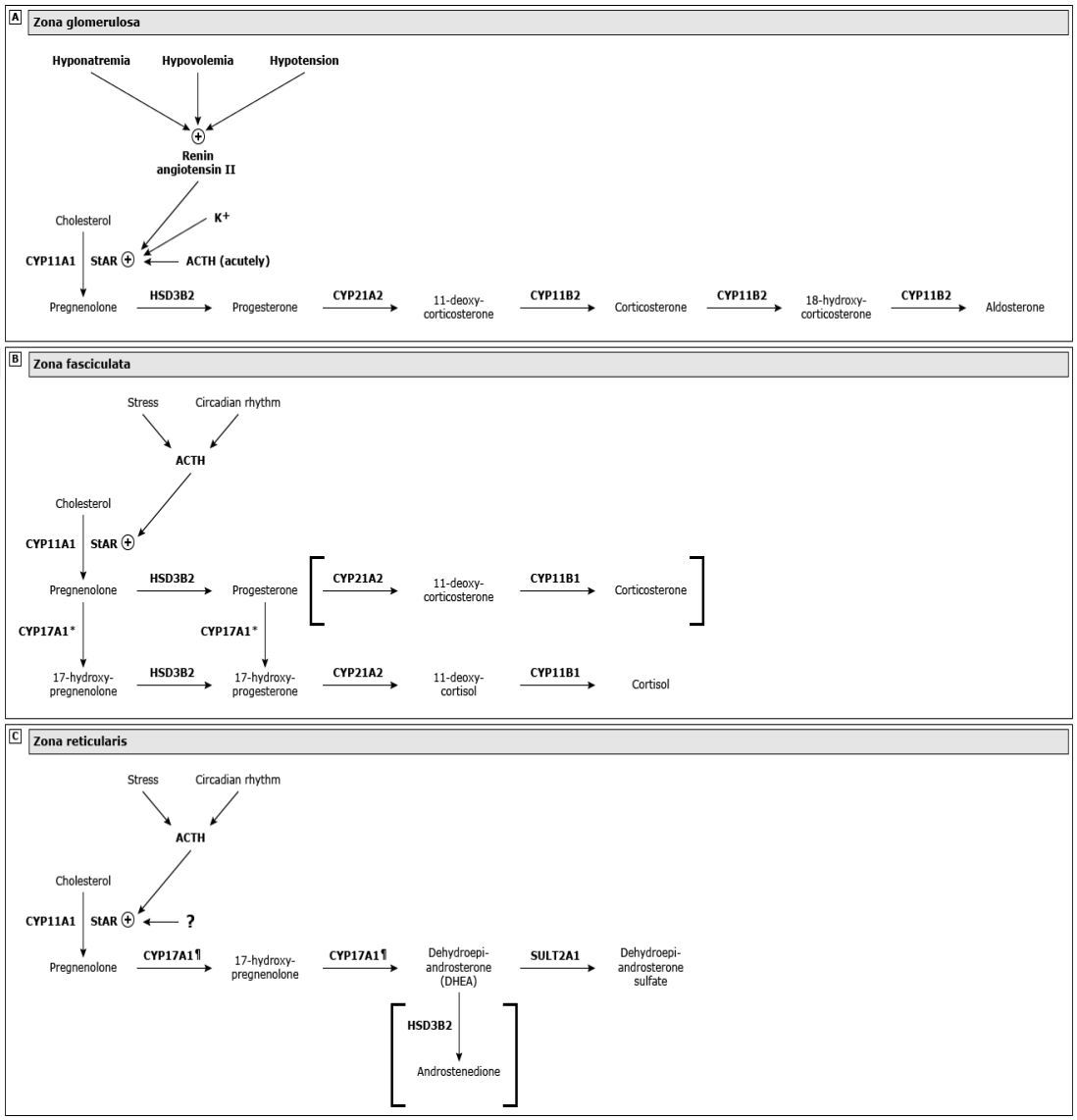
Şekil 8. Teka Hücrelerinde Androjen Üretimi (İki hücre teorisi) (37)

PKOS'lu kadınlarda aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının sebep olduğu androjen artışı söz konusudur: (37)

- Teka hücrelerinin hacimce artmış olması.
- Hiperinsülinemi nedeniyle LH etkisinin güçlenmesi.
- Teka hücrelerinin LH stimülasyonuna duyarlılığının artması.
- Teka hücrelerinde artan LH stimülasyonu.
- Polimorfik bir genin sonucu olarak LH'ın beta subünitinin farklı biyolojik aktivite göstermesi. Bu durumda LH'ın reaktif olması için daha fazla artması gerekmeyebilir. Bazı PKOS'lu kadınlarda LH düzeyi normal seviyelerde olabilir.
- Teka hücrelerinde LH reseptörü CYP11A ve CYP17 Mrna larının ekspresyonunun artması.

2.4.6. Adrenal Androjen Sekresyonu

Adrenal steroid sentezi esas olarak Adrenokortikotropin Hormon (ACTH) kontrolü altında olan karmaşık bir süreçtir. (Şekil 9)



Şekil 9. Adrenal Steroid Sentezi (37)

PKOS'lu kadınların yaklaşık yarısında ekzojen ACTH uygulamasına aşırı duyarlılık ve artmış adrenal androjen sekresyonu vardır. Bu artmış yanıt CYP21'deki defektlerden kaynaklanmaktadır. İnsanlarda normal yaşlanma sürecinde adrenal androjen üretimi azalır. Ancak bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda menapoz başlangıcında yaşa bağlı adrenal androjen üretiminin azalmadığı ve diğer kadınlara göre yüksek olduğu saptanmıştır. (53)

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Rotterdam 2003 PKOS tanı kriteri taşıyan kadınlarda, fenotipik ve klinik özelliklerin adrenal ve ovaryan steroidlerle ilişkisini araştırmak amacıyla prospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamız, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 26379996/114 sayı numarasıyla onaylanmıştır ve çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu okutularak, imzaları ve onamları alınmıştır. Çalışmaya katılan gruplar 1 Kasım 2019- 31 Ocak 2020 tarihleri arasında, jinekoloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçilmiştir.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza 18-40 yaş arası PKOS tanısı almış gönüllü 50 hasta dahil edilmiştir. Araştırmamıza ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS özelliği taşıyan, oral kontraseptif veya başka bir hormonal ilaç kullanmayan kadınlar kabul edildi. (4) Kriterler içinde bulunan hirsutizmin şiddeti vücudun 9 bölgesinin kıl dağılımını inceleyen Modifiye Ferriman-Gallwey (Ferr-Gal) skorlama sistemi ile değerlendirildi. Ferr-Gal skoru 8'in üzerinde olan kadınlar klinik olarak hirsutizm kabul edildi. (41)

3.1.1. Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmak istemeyen, 18-40 yaş dışında kalanlar, insülin salınımını veya duyarlılığını düzenleyen medikal tedavi kullanan, lipoprotein metabolizmasını düzenleyen ilaç kullanan, aşikar diyabeti, Cushing sendorumu, androjen salgılayan tümörü olan, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazisi bulunan, tiroid disfonksiyonu olan, hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik bozukluğu olan, herhangi bir depilasyon yöntemi kullanan kadınlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Her hastanın jinekolojik öyküsü, demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalara genel fizik muayene ve pelvik muayene yapıldı. Hastaların yaşı, VKİ, bel

çevresi ölçümleri, kalça çevresi ölçümleri, kol çevresi ölçümleri, tedavi alıp almadığı, menstrüel düzenleri, Ferriman-Gallwey skorları kayıt edildi.

VKİ Hesaplanması: Hastaların boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları profesyonel olarak kalibre edilmiş cihazlar kullanılarak ölçüldü. VKİ=ağırlık (kg)/boy uzunluğu $(m)^2$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Serum örneklerinin toplanması: Çalışmaya dahil edilen PKOS hastalarının kan örnekleri düzenli siklusları olan kadınlarda siklusun 2-5. günleri oligo-amenoreik hastalarda progesteron çekilme kanamasının 2-5. günleri arasında 8-10 saatlik açlığı takiben alınmıştır.

TSH, LH, FSH ve lipid profiline (kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) bakıldı. Steroid hormon analizi LC-MS/MS yöntemi ile yapıldı. Serbest Testosteron, Total Testosteron, Pregnanolon, Kortikosteron, 11-Deoksikortikosteron, Androsteron, Estron, 17-Hidroksi Pregnanolon, DHT, DHEA, DHEA-S, 17-OH-Progesteron, Aldosteron, 1,4-Delta Androstenedion çalışılarak sonuçları kaydedildi. Steroid hormon analizi için tüm kanlar bir gecelik açlık sonrası, antekübital venden EDTA içeren tüplere alınarak toplanmıştır. Örnekler 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi, elde edilen plazma analiz yapılana kadar -20 C derecede bekletildi. Steroid hormon analizi için AB Sciex marka 4500 model LC-MS/MS cihazı (Foster City, CA) ve Eureka marka (Chiaravalle, Italy) Steroid hormon kiti kullanılmıştır. Bu kit 5 seviye kalibratör ve 3 seviye kontrol içermektedir. Internal standart olarak Testosteron-d3,Aldosterone –d7,Kortizol-d4 kullanılmıştır. Analitik kolon C18 (50x2.1 mm,1.8 um) idi. Tüm kalibratörler ve kontrol numuneleri depolama sıcaklıklarında tutuldu ve numuneler kullanım talimatlarına uygun olarak çalışıldı. Tüm analizler hastanemiz rutin biyokimya laboratuarında yapılmıştır.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 25.0.0; SPSS IBM., Chicago, IL, ABD) programı ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren nominal veriler tablolarda ortalama±standart sapma olarak gösterilirken normal dağılmayan veriler ortanca (en az-en çok) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir.

Araştırmada verilerin normal dağılım varsayımına uyup uymadığı ilk önce Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelenmiş, daha sonrasında da çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakarak belirlenmiş olup verilerin normal dağılıma sahip olmadığı saptanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılırken üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Daha sonra PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri incelenmiştir. Son olarak değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile incelenmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar istatistiksel anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmanın verileri, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne jinekoloji polikliniklerine başvuran hastaların, fenotipik özelliklerinden, klinik bulgularından ve steroid hormon bulgularından oluşmakta olup verilerin analizi bu bölümde yapılmıştır. Bu bölümde yapılan analizlerde; PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özelliklerine, klinik bulgularına ve steroid hormon bulgularına yönelik tanımlayıcı bilgiler ve fenotipik özellikleri ile klinik ve steroid hormon bulguları arasında fark ve ilişki testleri yer almaktadır.

4.1. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ

Araştırmanın bu bölümünde PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri incelenmiş olup fenotipik özelliklerin ve antropometrik ölçümlerin tanımlayıcı analizi Tablo 1'de sunulmuştur.

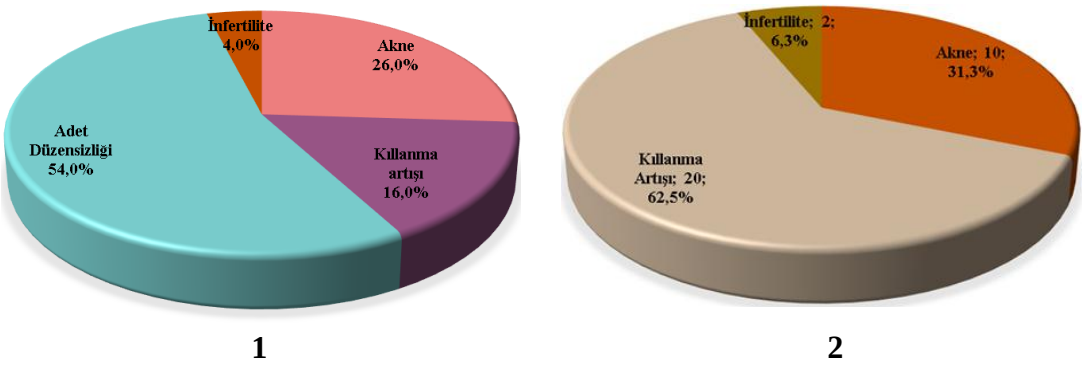
Tablo 1. PKOS tanısı almış hastaların demografik özelliklerinin ve antropometrik ölçümlerinin tanımlayıcı analizi

Değişken (n: 50)	Ortalama ($\bar{X}$) ± SD	Min-Max
Yaş	22,80±4,84	18-39
VKİ	24,81±5,13	16,56-42,24
Bel Çevresi	80,32±12,84	62-120
Kalça Çevresi	102,72±11,23	87-138
Bel/Kalça Oranı	0,78±0,07	0,66-0,95
Kol çevresi	28,32±4,18	21-39
FERR-GAL	14,92±6,75	1-29

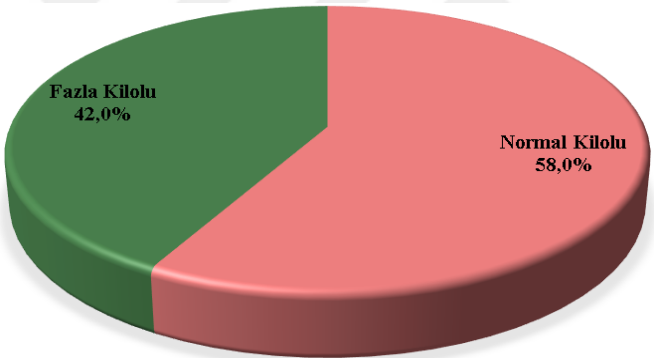
* $\bar{X}$:Ortalama, SD: Standart Sapma

PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri incelendiğinde; hastaların yaş ortalaması 22,80±4,84'dir. Araştırmada katılmaya gönüllü olan hastaların VKİ ortalamasının 24,81±5,13, bel çevresi ortalamasının 80,32±12,84, kalça çevresinin

102,72±11,23 olduğu görüldü. Bel çevresinin kalça çevresine oranı 0,78±0,07 idi. Bununla birlikte hastaların FERR-GAL skor ortalaması 14,92±6,75 'tır.



Şekil 10. Semptomların sıklığı



Şekil 11. PKOS tanısı almış hastaların VKİ yüzde oranları

4.2. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI

Araştırmanın bu bölümünde PKOS tanısı almış hastaların klinik bulguları incelenmiş olup klinik bulgularına yönelik betimsel analiz sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. PKOS tanısı almış hastaların klinik bulgularına ilişkin tanımlayıcı analizi

Değişken(n:50)	Ortalama X̄(±SD)	Min-Max
Kolesterol(mg/dL)	169,52±32,73	122,00-260,00
LDL(mg/dL)	96,06±27,21	59,00-161,00
HDL(mg/dL)	53,42±12,50	35,00-91,00
TG(mg/dL)	101,30±47,59	33,00-250,00
TSH(uIU /mL)	2,04±1,33	0,44-7,43
PRL(ng/mL)	12,94±7,39	4,40-42,70
FSH(mIU/mL)	6,13±1,44	3,30-9,60
LH (mIU/mL)	7,13±4,40	1,70-19,80
E2(pg/mL)	48,10±25,18	20,96-137,00

* X̄:Ortalama, SD: Standart Sapma

Araştırmamızdaki hastaların steroid hormon düzeylerine yönelik sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. PKOS tanısı almış hastaların Steroid hormon bulguları

Değişken(n:50)	Ortalama(X̄)±SD	Min-Max
Pregnanolon(ng/dL)	87,10±69,55	11,67-298,71
Kortikosteron(ng/dL)	213,55±208,67	15,55-930,12
11 Deoksikortikosteron(ng/dL)	5,31±13,76	0,73-99,85
Androsteron(µg/L)	2,66±14,03	0,22-99,85
Estron(pg/mL)	73,10±97,16	2,49-582,93
17-OH Pregnenolon(ng/dL)	133,09±96,14	5,89-434,17
DHT(pg/mL)	110,06±78,83	18,91-392,10
DHEA(ng/mL)	10,34±32,14	0,82-211,43
Aldosteron(ng/dL)	12,70±18,18	0,61-99,85
1,4 Delta Androstenedion(ng/dL)	114,63±68,05	11,48-346,74
17 OH Progesteron(ng/dL)	55,29±34,25	7,43-169,14
DHEAS(µg/L)	256,46±142,07	53,37-962,44
Serbest Testosteron(pg/mL)	2,33±0,91	0,94-4,59
Total Testosteron(ng/dL)	36,99±11,76	11,00-71,32

* X̄:Ortalama, SD: Standart Sapma

4.3. PKOS TANISI ALMIŞ HASTALARIN FENOTİPİK ÖZELLİKLERİ İLE KLİNİK BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİLERE YÖNELİK BULGULAR

Tablo 4. PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile klinik bulgularına yönelik Spearman Korelasyon analizi sonuçları

Değişken		Kolesterol	LDL	HDL	TG	TSH	PRL	FSH	LH	E2
Yaş	r_s	,219	,124	,135	,087	-,123	,101	-,139	,234	,142
	p	,126	,390	,351	,549	,396	,486	,335	,102	,324
VKİ	r_s	,414	,443	-,186	,435	,115	-,237	-,282	-,103	,057
	p	**,003**	**,001**	,195	**,002**	,428	,097	**,048**	,479	,696
Bel Çevresi	r_s	,251	,310	-,011	,251	,122	-,250	-,139	-,202	-,134
	p	,078	**,029**	,941	,078	,398	,080	,337	,160	,352
Kalça Çevresi	r_s	,276	,294	-,007	,289	,254	-,297	-,330	-,189	,015
	p	,052	**,038**	,960	**,042**	,076	**,036**	**,019**	,189	,918
Bel Kalça Oranı	r_s	,147	,219	-,030	,143	-,128	-,103	,121	-,128	-,197
	p	,308	,126	,835	,323	,374	,476	,403	,377	,171
Kol Çevresi	r_s	,397	,370	-,092	,459	,154	-,113	-,262	-,066	,118
	p	**,004**	**,008**	,526	**,001**	,284	,435	,066	,651	,413
Ferr-Gal	r_s	-,070	,019	-,137	-,181	-,035	,016	-,248	,026	,100
	p	,628	,894	,343	,208	,812	,910	,082	,855	,488

PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile klinik bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde PKOS tanısı almış hastaların VKİ ve kol çevresinin kolesterol, LDL ve TG ile bel çevresi ve kalça çevresinin LDL ile pozitif korelasyon gösterdiği VKİ ve kalça çevresinin FSH ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ferr-Gal skoru ile klinik bulgular arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 5. PKOS tanısı almış hastaların VKİ ile Steroid Hormon bulgularının karşılaştırılması[a]

	Normal Kilolu (VKİ<25)		Fazla Kilolu-obez (VKİ≥25)		
Değişken	**Ortanca**	**SD**	**Ortanca**	**SD**	**p**
Pregnenolon	72,16	103,34	60,80	77,41	0,101
Kortikosteron	153,90	244,07	112,17	195,05	0,517
Deoksikortikosteron 11	3,86	2,75	2,75	2,07	0,058
Androsteron	,61	,29	,54	,47	0,746
Estron	38,06	52,94	39,60	63,57	0,937
Oh Pregnenolon 17	103,10	165,89	105,79	99,76	0,149
DHT	81,63	109,38	111,08	105,19	0,562
DHEA	3,87	3,88	2,75	3,24	0,376
Aldosteron	9,41	11,65	6,26	8,48	0,101
1,4 DeltaAndrostenedion	101,83	85,11	109,50	87,63	0,350
Hidroksi Progesteron 17	52,23	17,49	52,18	34,09	0,415
DHEAS	254,90	96,60	257,30	127,92	0,673
Serbest Testosteron	1,88	,85	2,11	1,19	**0,037**
Toplam Testosteron	35,85	12,95	34,00	21,48	0,852

* X̄:Ortalama, SD: Standart Sapma

[a] Mann-Whitney U Testi Kullanılmıştır

PKOS tanısı almış kadınların VKİ'ne göre normal kilolu kabul edilen kadınlar ile fazla kilolu-obez kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada Estron, 17-OH Pregnenolon, DHT, 1,4 Delta Androstenedion, DHEAS seviyeleri fazla kilolu-obez olan grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fazla kilolu-obez olan hastaların Serbest Testosteron seviyesi normal kilolu hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 6. PKOS tanısı almış hastaların adet düzensizliği olan ve siklusları düzenli olan kadınlarla Karşılaştırılması[a]

	Adet Düzensizliği Olan		Adetleri Düzenli Olan		
Değişken	**Ortanca**	**ÇAG**	**Ortanca**	**ÇAG**	**p**
Pregnenolon	82,33	108,55	47,67	63,86	0,397
Kortikosteron	153,90	208,89	108,71	246,93	0,992
Deoksikortikosteron 11	3,07	2,62	3,09	3,02	0,697
Androsteron	,61	,33	,54	,40	0,419
Estron	44,40	81,09	36,76	33,84	0,823
Oh Pregnenolon 17	112,60	123,64	99,54	156,27	0,454
DHT	116,00	113,96	56,89	72,41	**0,021**
DHEA	2,90	6,62	2,90	2,56	0,448
Aldosteron	7,75	6,94	9,41	16,52	0,946
Delta 1 4	123,90	85,62	80,00	63,73	**0,010**
Hidroksi Progesteron 17	53,90	21,10	50,10	31,80	0,063
DHEAS	257,30	150,72	253,67	108,03	0,527
Serbest Testosteron	2,08	1,33	1,89	,71	0,224
Toplam Testosteron	39,00	14,60	32,50	15,70	**0,049**

* X̄:Ortalama, SD: Standart Sapma

[a] Mann-Whitney U testi

Adet düzensizliği olan grupta pregnenolon, kortikosteron, androsteron, estron, 17-OH pregnenolon, DHEAS, 17-hidroksi progesteron, serbest Testosteron seviyeleri daha yüksek olup, istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Adet düzensizliği olan hastaların DHT, 1,4 Delta Androstenedion ve Toplam Testosteron seviyesi diğer hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 7. PKOS tanısı almış hastaların Hirsutism olma durumu ile Steroid Hormon bulgularının karşılaştırılması[a]

	Hirsutism Olmayan (FERR-GAL<8)		Hirsutism Olan (FERR-GAL≥8)		
Değişken	**Ortanca**	**ÇAG**	**Ortanca**	**ÇAG**	**p**
Pregnenolon	80,70	104,78	57,10	77,69	0,870
Kortikosteron	217,78	123,06	99,85	236,46	0,161
Deoksikortikosteron 11	3,86	2,76	3,07	2,71	0,173
Androsteron	,75	,61	,55	,35	**0,024**
Estron	30,75	94,65	44,40	56,40	0,177
Oh Pregnenolon 17	140,18	155,62	99,85	123,89	0,230
DHT	82,49	127,61	92,86	102,94	0,810
DHEA	4,01	7,09	2,90	3,63	0,631
Aldosteron	8,90	11,06	7,75	11,30	0,472
Delta 1 4	103,60	88,86	101,83	88,55	0,487
Hidroksi Progesteron 17	53,89	14,95	51,67	31,35	0,398
DHEAS	286,91	101,36	253,67	125,09	0,071
Serbest Testosteron	1,93	,53	2,00	1,05	0,733
Toplam Testosteron	34,70	25,70	35,32	14,95	0,705

* $\bar{X}$:Ortalama, SS: Standart Sapma

[a] Mann-Whitney U testi

Tablo 7'de gerçekleştirilen Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre; araştırma grubunu oluşturan PKOS tanısı almış hastaların Hirsutizm olma durumuna göre Pregnenolon, Kortikosteron, 11-Deoksikortikosteron, Estron, 17-OH Pregnenolon, DHT, DHEA, Aldosteron, 1,4 Delta Androstenedion, 17-OH Progesteron, DHEAS, Serbest Testosteron ve Total Testosteron seviyesi seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hirsutizm olmayan hastaların androsteron seviyeleri hirsutizm olan hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 8. PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile Steroid Hormon bulgularına yönelik Spearman Korelasyon analizi sonuçları

Değişken		Pregnenolon	Kortikosteron	Deoksikortikosteron 11	Androsteron	Estron	Oh Pregnenolon 17	DHT	DHEA	Aldosteron	Delta 1 4	Hidroksi Progesteron 17	DHEAS	Serbest TESTOSTERON	Toplam TESTOSTERON
Yaş	r_s	,070	,137	,004	-,052	,341	-,101	-,251	-,022	-,066	-,090	-,009	-,245	,233	-,082
	p	,630	,342	,977	,719	,015	,483	,079	,881	,649	,536	,950	,087	,103	,572
VKİ	r_s	-,295	-,183	-,304	-,047	-,016	-,189	,111	-,154	-,325	,186	-,113	-,086	,298	-,061
	p	**,038**	,204	**,032**	,748	,910	,188	,445	,285	**,021**	,196	,434	,553	**,035**	,674
Bel Çevresi	r_s	-,347	-,154	-,322	-,008	-,070	-,118	,053	-,099	-,283	,044	-,185	-,036	,223	-,061
	p	**,013**	,286	**,023**	,954	,629	,416	,714	,494	**,046**	,760	,198	,806	,120	,674
Kalça Çevresi	r_s	-,364	-,142	-,251	-,023	-,015	-,208	,025	-,136	-,258	,158	-,137	-,031	,210	-,086
	p	**,009**	,326	,079	,872	,918	,147	,866	,347	,071	,274	,344	,829	,144	,552
Bel Kalça Oranı	r_s	-,252	-,104	-,261	-,025	-,177	-,051	,075	-,035	-,130	-,073	-,167	-,058	,135	-,031
	p	,078	,471	,067	,862	,219	,726	,607	,810	,367	,614	,247	,689	,349	,831
Kol Çevresi	r_s	-,297	-,172	-,256	-,015	-,040	-,073	-,019	-,251	-,162	-,016	-,156	-,195	,279	-,066
	p	**,036**	,231	,073	,915	,785	,616	,897	,078	,261	,914	,280	,175	**,050**	,651
Ferr-Gal	r_s	,085	-,301	-,078	-,161	,035	-,145	-,011	-,097	-,174	,098	-,081	-,230	,030	-,026
	p	,557	**,034**	,591	,265	,811	,314	,939	,503	,227	,497	,577	,108	,836	,859

PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile steroid hormon bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde PKOS tanısı almış hastaların VKİ ile Serbest Testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon varken VKİ ile Pregnenolon, Deoksikortikosteron 11 ve Aldosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu, bel çevresi ile Pregnenolon, 11-Deoksikortikosteron ve Aldosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu, kalça çevresi ile Pregnenolon seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu, kol çevresi ile Serbest Testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon varken hastaların kol çevresi ile Pregnenolon seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu, Ferr-Gal skoru ile Kortikosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu ve Ferr-Gal skoru diğer steroid hormon bulguları ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

PKOS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. PKOS etyopatogenezine bakıldığında steroidogenez bozuklukları ilgili çalışmaların halen yetersiz olduğu önemli bir basamaktır.

Biz de çalışmamızda, PKOS tanılı hastaların fenotipik özellikleri ile overyan ve adrenal steroid hormonlar arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı amaçladık.

Çalışmamıza PKOS tanılı ve gönüllü olan 50 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 22,8 idi. Bu hastaların 29 tanesi normal kilolu (VKİ<25) iken, 21 tanesi fazla kilolu veya obezdi. (VKİ≥25). Ve hastaların %54'ü polikliniğe adet düzensizliği(oligo-amenore) ile başvurmuştu. Adet düzensizliği ile başvuran hastaların yapılan muayenesinde hastaların %62,5'inde hirşutizm saptandı.

PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri ile klinik bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde PKOS tanısı almış hastaların VKİ ve kol çevresinin kolesterol, LDL ve TG ile bel çevresi ve kalça çevresinin LDL ile pozitif korelasyon gösterdiği (VKİ sırasıyla p=0,003 p=0,001 p=0,002/ kol çevresi sırasıyla p=0,004 p=0,008 p=0,001) saptanmıştır. VKİ ve kalça çevresinin FSH ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.(sırasıyla p:0,048 p=0,019). Ferr-Gal skoru ile klinik bulgular arasında korelasyon saptanmamıştır.

Obez PKOS hastaları ile normal kilolu PKOS hastalarının steroid hormon profilinin araştırıldığı Yuying Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da obez olan grup normal kilolu PKOS hastalarına göre daha yüksek lipit (Kolesterol, LDL, TG) oranlarına sahip idi. (11)

PKOS tanısı almış kadınların VKİ'ne göre normal kilolu kabul edilen kadınlar ile fazla kilolu-obez kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada ise Estron, 17-OH Pregnenolon, DHT, 1,4 Delta Androstenedion, DHEAS seviyeleri fazla kilolu-obez olan grupta daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Fazla kilolu-obez olan hastaların Serbest Testosteron seviyesi

normal kilolu hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,037)

Obez PKOS hastaları ile normal kilolu PKOS hastalarının steroid hormon profilinin araştırıldığı Yuying Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal kilolu PKOS hastaları daha yüksek DHEAS,17-Hidroksi pregnanolon, 17-Hidroksiprogesteron, Estron düzeyine sahipken, daha düşük Serbest Testosteron düzeyleri mevcuttu. (11)

Kadında dolaşımdaki majör androjenler DHEAS, DHEA, Androstenedion, Testosteron ve DHT dir. DHEAS, DHEA ve Androstenedion prohormonlar olarak düşünülebilir çünkü aktiviteleri neredeyse hiç yoktur. Androjenik etki oluşturmaları için testosterona dönüşmeleri gerekir. Adet döngüsü üzerine androjenlerin etkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Foliküler gelişim sırasında östrojen sentezi için substrat sağlamanın yanı sıra, hem androjen fazlalığı hem de androjen eksikliği foliküler gelişimdeki anormalliklerle ilişkili olduğundan çalışmalar uygun androjen dengesinin önemlidir. (54) Ayrıca, bazı veriler foliküler atrezinin önlenmesinde ve folikül büyümesinin desteklenmesinde androjenlerin rolünü düşündürmektedir. (55) Androstenedion Testosteronun öncüsüdür. LH androstenedionun teka hücrelerindeki sekresyonunu doğrudan uyarır. PKOS'ta LH seviyeleri yükselir, bu nedenle artan miktarlarda androstenedion salgılanır.

Çalışmamızda adet düzensizliği olan grupta DHEAS, serbest Testosteron Estron, 17-OH pregnenolon, seviyeleri daha yüksek olup, istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü. Adet düzensizliği olan hastaların DHT, 1,4 Delta Androstenedion ve Toplam Testosteron seviyesi diğer hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla p=0,021 p=0,010 p=0,049). Bu anlamda çalışmamız yüksek androjen düzeylerinin folikül gelişimi ve ovulasyonu etkilediğini ortaya koymuştur.

PKOS tanısı almış hastalar hirşutizmi olma-olmama durumuna göre incelendiğinde Pregnenolon, Kortikosteron, 11-Deoksikortikosteron, Estron, 17-OH Pregnenolon, DHT, DHEA, Aldosteron, 1,4 Delta Androstenedion, 17-OH Progesteron, DHEAS, Serbest Testosteron ve Total Testosteron seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hirsutizm olmayan hastaların

androsteron seviyeleri hirsutizm olan hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,024)

Adrenal androjenler (DHEA, DHEAS, Androstenedion) PKOS'lu kadınlarda artmaktadır. Bu androjenler ancak periferde testosterona dönüşerek PKOS da gözlenen hiperandrojenizm bulgularına yol açarlar. (38)Çalışmamızda hirşutizmi olan PKOS larda adrenal androjen düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı saptanmayışını açıklamaktadır. Androsteron, testosteron ve DHT nin metabolitidir. Dolayısıyla hirşutizmi olmayan PKOS'larda hirşutizmi olan PKOS lara göre daha yüksek saptanması literatür bilgilerimizle çakışmamaktadır. Lokal androjen seviyesi, androjen reseptör durumu, kıl foliküllerinin androjene duyarlılığı ve 5 alfa redüktaz aktivitesinin ortak etkileri ile hirşutizm meydana gelir. Dolayısıyla hirşutizm durumu ve şiddeti androjen seviyesi ile korele değildir. Bazı yüksek androjen seviyelerine sahip kadınlarda hirşutizm olmadan alopesi veya akne görülebilir. Irk ve etnik gruplar arasında her bir deri ünitesinin içerdiği kıl folikülü sayısı değişir. (Akdeniz Ülkeleri>Kuzey Avrupa ülkeleri>Asya Ülkeleri). (56)

Çalışmamızda PKOS lu kadınların ortalama serbest testosteron değeri 2,33±0,91 olup yüksekti ve literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda ortalama DHEAS değeri PKOS olgularında 256 ng/ dl idi. Literatürde ise PKOS grubunda 205 ng/dl idi. (57) Ortalama DHEAS seviyeleri bölgemizde literatüre göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Vücut kıl dağılımının Akdeniz bölgesinde diğer bölgelere göre daha belirgin olduğu bilinmektedir ve bu durum çalışmamızda saptadığımız yüksek serum testosteron ve DHEAS düzeyleriyle ilişkili olabilir. Tüm bunlar androjen seviyelerinin ve hirsutizm skor sınır değerinin bölgemiz ve Akdeniz bölgesi insanları için daha yüksek olması gerekliliğini düşündürür.

PKOS tanısı almış hastaların VKİ ile Serbest Testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon varken (p=0,035) VKİ ile Pregnenolon, 11-Deoksikortikosteron ve Aldosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu(sırasıyla p=–0,038 p=–0,032 p=–0,021), bel çevresi ile Pregnenolon, 11-Deoksikortikosteron ve Aldosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu (sırasıyla p=–0,013 p=–0,023 p=–0,046),kalça çevresi ile Pregnenolon seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu (p=–0,009) ,kol çevresi ile Serbest Testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon (p=0,050) varken hastaların kol çevresi ile Pregnenolon seviyeleri

arasında negatif korelasyon olduğu (p=–0,036), Ferr-Gal skoru ile Kortikosteron seviyeleri arasında negatif korelasyon olduğu(p=–0,034) ve Ferr-Gal skoru diğer steroid hormon bulguları ile korelasyon göstermediği saptanmıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; PKOS etyopatogenezi hakkında çeşitli hipotezler vardır. PKOS hastaları için günümüzde hastanın semptom ve bulgularına yönelik tedavi uygulanmaktadır. Biz bu çalışmada PKOS'lu hastalarda VKİ, hirşutizm, adet düzensizliği durumuna göre steroid hormon profilini analiz ederek tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmayı hedefledik. Çalışmamızda, bel çevresi ve VKİ ile hiperandrojenizm arasındaki korelasyonun tespit edilmiş olması, bu hastalarda kilo verilmesinin hiperandrojenizmin klinik bulgularını azaltabileceği sonucuna varmamızı sağladı. Ayrıca klinik olarak saptanan hirşutizm şiddetinin laboratuvar bulgularıyla korelasyon göstermediğini saptadık. Hirsutizm patolojik, fizyolojik veya genetik olabilmektedir ve tedavi gereksinimi, yöntemleri üzerine daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. March WA, Moore VM,Willson KJ,Phillips DI,NormanRJ,Davies MJ. 1. *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria.* Human Reproduction 25:544-551, 2010.
2. Irving F.Stein, Michael L.Leventhal. 2. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.* American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1935 Volume 29, Issue 2, Pages 181-191.
3. Steril, PubMed Fertil ve 81:19-25. 3. *consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome.* 2004, Revised 2003.
4. Hum, sponsored PCOS consensus workshop group. consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to policystic ovary syndrome. 4. *The Rotterdam ESHRE /ASRM.* 2004, Cilt 19(1):41-47.
5. RL., Rosenfield. 5. *The polycystic ovary morphology- polycystic ovary syndrome spectrum.J Pediatr Adolesc.* Gynecol.2015, 28:412-419.
6. Barber TM Wass JA McCarthy MI, Franks S. 6. *Metabolic characterics of women with polycystic ovaries and oligoamenorrhoe but normal androgen levels:implications for the management of polycistic ovary syndrome.* Clin Endocrinol.2007; 66:513-517.
7. Guastella E, Longo RA,Carmina. 7. *Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes.* E..Fertil Steril.2010; 94:2197-2201.
8. Clark NM, Podolski AJ,Brooks ED,et al. 8. *Prevalence of polycystic ovary syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology.* an assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of polycystic ovary syndrome.Reprod Sci.2.
9. SPEROFF, MARC A. FRITZ ve LEON. 9. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite.* Sekizinci Baskı, S.502, .
10. Marc A.Fritz, MD,Leon Speroff,MD. 10. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite.* S508-510, 2014 sekizinci baskı .

11. *Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome.* Yuying Deng, Yifei Zhang, Shengxian Li, Wenzhong Zhou, Lei Ye, Lihua Wang, Tao Tao, Junjie Gu, Zuwei Yang, Dandan Zhao, Weiqiong Gu, Jie Hong, Guang Nin. Scientific Reports, 2017.

12. *Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic o.* Goodman, Neil F., et al. "American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review:.

13. *Glucose Intolerance, Insulin Resistance, and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic Ovary Syndrome, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Bülent O. Yildiz, Hakan Yarali, Havva Oguz, Miyase Bayraktar. Volume 88, Issue Pages 2031–2036, 1 MAY 2003. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021499.

14. *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population.* (Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. 89(6):2745-9.), The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. , 2004.

15. *A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* . Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. 84, 1999.

16. *A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain.* Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, EscobarMorreale HcF. 85(7):2, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000.

17. *Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance.* . Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. 84(3):766-9, Fertility and sterility, 2005.

18. *Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women.* . Rodin D, Bano G, Bland J, Taylor K, Nussey. 49(1):91-9, S. Clinical endocrinology., 1998.

19. *Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14–18 years in Isfahan, Iran.* Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. 62(6):278-82, Hormone Research in Paediatrics, 2004.

20. *Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem.* . MJ., Slowey. ; 94(2):190-6, Southern medical journal., 2001.

21. *Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families.* . Govind A, Obhrai M, Clayton R. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 84(1):38-43., 1999.

22. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.* Stein IF. ; 29:181-91, J.Obstet Gynecol., 1935.

23. Speroff L, Fritz M. A Anovulation and The Polycystic Ovary. *: Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility,* 501-502., 2011. Chapter 12.

24. *Polycystic ovary syndrome.* AE., Taylor. 27(4):877-902, ix., Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1998.

25. *The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. Annals of Internal Medicine.* Barnes R, Rosenfield RL. 1989; 110(5):386-99, UpToDate.

26. *Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease.* Rajkhowa M, Glass M, Rutherford A, Michelmore K, Balen A. 107(1):11-8, An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. , 2000.

27. *Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility.* . Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BC. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.

28. *Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals.* Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, Hop WC, Jaarsma KW, Dommerholt HB, et al. 19(5):445-52, A human model for the study of polycystic ovarian syndrome : PubMed, 1991.

29. *Polycystic ovary syndrome.* Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. . Lancet. 370(9588):685-97, 2007.

30. *Diagnostic evaluation of polycystic ovary syndrome in adolescents.* Courtesy of Robert L. Rosenfield, MD. Uptodate, may2020.

31. *Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles.* Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. 18(3):598-603, Hum Reprod, 2003.

32. *Definition and significance of polycystic ovarian morphology a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. 20(3):334-52, Hum Reprod, 2014.

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

34. Ceyhan, Editörler Doç Dr İbrahim Alanbay Prof Dr Emre Karaşahin Doç Dr Mustafa Öztürk Prof Dr Seyit Temel. Bölüm 122 Kronik Anovülayon ve Polikistik Over Sendromu . *Kadın Hastalıkları ve Doğum* . 2020.

35. Yılgın, Dr. Erkan. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Polikistik Over Sendromu İle Uyumlu Görüntüleme Bulguları Olan Hastalarda Diffüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme Uzmanlık Tezi.

36. *Epidemiology, phenotype, and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults* . Azziz, Ricardo. uptodate, feb2020.

37. *Steroid hormone metabolism in polycystic ovary syndrome.* Robert L Barbieri, MD. uptodate.

38. Bölüm 12 Kronik Anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu. [kitap yaz.] MD, Leon Speroff,MD Marc A. Fritz. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 8. BASKI.* 2014.

39. *Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents.* Robert L Rosenfield. uptodate, Feb 2020.

40. [kitap yaz.] MD MMS Editorial Assistant &Design Deborah L.Berek,MA (Fifteenth Edition Jonathan S. Berek. *Berek&Novak Jinekoloji.* Nisan2017.

41. https://www.researchgate.net/figure/Modified-Ferriman-Gallwey-Score-mFG-score-10_fig1_335003295.

42. *Definition, clinical features, and differential diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents* . Robert L Rosenfield, MD. uptodate.

43. https://academic.oup.com/humrep/article/19/10/2251/589039 Julia Schmid, Sylvia Kirchengast, Elisabeth Vytiska-Binstorfer, Johannes HuberHuman Reproduction, Volume 19, Issue 10, October 2004, Pages 2251–2257, https://doi.org/10.1093/humrep/deh432Published:.

44. *Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults.* Robert L Barbieri, MDDavid A Ehrmann, MD. uptodate, Apr 2020.

45. *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group.* Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. 97(1):28-38,: Fertil Steril.Pubmed, 2012.

46. *Metabolism. Polycystic ovary syndrome is associated with adverse mental health and neurodevelopmental outcomes.* Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DAJTJoCE. 103(6):2116-25, Pubmed, 2018.

47. Marc A. Fritz, MD, Leon Speroff, MD. Bölüm 2 homon biyosentezi metabolizması ve etki mekanizmaları. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 8. BASKI* . 2014.

48. Doç. Dr. Serpil Bozkurt, Dr. İnan İlker Arıkan. Postmenopozal Hastalarda Vücut Kitle İndeksi ve Hormon Profilinin Endometriyal Kalınlığa Etkisi Uzmanlık Tezi. İstanbul - T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği : 2005.

49. https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/steroidogenesis.

50. *Overview of androgen deficiency and therapy in women.* Laurence C Udoff, MDSection Editors:Robert L Barbieri, MDWilliam F Crowley, Jr, MDDeputy Editor:Kathryn A Martin, MD. Pubmed, april 2020.

51. *Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women With the Polycystic Ovary Syndrome.* J E Nestler 1, L

P Powers, D W Matt, K A Steingold, S R Plymate, R S Rittmaster,. 72(1):83-9, J Clin Endocrinol Metab., Jan 1991.

52. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. . Am J Obstet Gynecol, 1975. 121:496.

53. *Adrenal Androgen Production Capacity Remains High Up to Menopause in Women With Polycystic Ovary Syndrome.* Johanna Puurunen 1, Terhi Piltonen, Päivi Jaakkola. 94(6):1973-8.doi: 10.1210/jc.2008-2583, pubmed Clin Endocrinol Metab, jun2009.

54. *Overview of androgen deficiency and therapy in women.* Laurence C Udoff, MD. uptodate, Apr 2020.

55. *Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression.* . Sen A, Prizant H, Light A, et al. 2014.

56. *Authors:Robert L Barbieri, MDDavid A Ehrmann, MD.* hirsutism, Pathophysiology and causes of. Apr 2020. .

57. *Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents.* Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. (10):4682-8, J Clin Endocrinol Met, Oct.2003.

9. EKLER

EK–1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "polikistik over sendromlu bayanlarda fenotipik özellikler ile androjen (hormon) düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması" dır.

Bu araştırmanın amacı vücuttaki erkek tipi kıllanma ile parmak ölçümleriniz, kilonuz ve kan değerleriniz arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Bu araştırmada sizin el ölçümleriniz alınacaktır ve kan değerlerinize bakılacaktır.

Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre birkez olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50'dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak ölçümlerinizin alınması konusunda araştırmacıya yardımcı olmanız sizin sorumluluklarınızdır. (araştırıcının önerilerine uyma, vb.)

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk yoktur; ancak sizin için beklenen yarar ise hormonal bozukluğunuz varsa tespit edip tedavinizi düzenlemektir.

Bu araştırmanın olası yararları tüylenme ve/veya adet düzensizliği şikayetinizin tanısı konusunda bilime katkı sunmaktır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraf beklenmemektedir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05524664278 no.lu telefondan Dr. Raziye Desdicioğlu'na başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı

bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-Soyadı : .....

Adresi : .....

Tel.-Faks : .....

Tarih ve İmza : .....

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-Soyadı : .....

Görevi : .....

Adresi : .....

Tel.-Faks : .....

Tarih ve İmza : .....

EK–2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU DEĞERLENDİRME FORMU

Hasta Adı Soyadı	
Dosya No	
Telefon	

YAŞ	BOY	KİLO	BMI

BEL ÇEVRESİ	KALCA ÇEVRESİ	BEL KALCA ORANI	KOL ÇEVRESİ

ADET DÜZENİ		
OLİGOMENORE	AMENORE	DÜZENLİ

ŞU ANDA SİKLUSUN KAÇINCI GÜNÜ	(ADETİN 2-5. GÜNLERİ)

FSH	LH	E2

ADRENAL VE OVERYAN STEROİDLER			
KOLESTEROL	HDL	LDL	TRİGLİSERİD

KAN BASINCI	
SİSTOL	DİASTOL

FERRİMAN-GALLWEY SKORU *için*

arka sayfaya geçiniz...

FERRİMAN-GALLWEY SKORU

