

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN VE OLMAYAN
KADINLARDA HİPERANDROJENİZMİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
YARD. DOÇ. DR. AYHAN COŞKUN

DR. ÖNDER ERCAN
UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ/ 2008

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim sırasında ve tezin yapılması aşamasında desteklerinden dolayı değerli hocam Yard.Doç. Dr. Ayhan Coşkun' a teşekkür ederim.

Yine uzmanlık eğitimimi sağlayan ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Gürkan Kıran' a teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım değerli hocalarım Doç.Dr. Melih Atahan Güven, Yard. Doç. Dr. Alanur Güven, Yard. Doç. Dr. Hakan Kıran ve Yard. Doç. Dr. Deniz Cemgil Arıkan' a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında destek sağlayan ve tüm asistanlık süresini birlikte olduğum başta Dr. Bülent Köstü olmak üzere tüm değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimimim sırasında da bana destek olan annem, babam, kardeşlerim ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Önder Ercan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
• 2.1. Polikistik Over Sendromu.....	2
○ 2.1.1. Tanı.....	2
○ 2.1.2. Prevalans.....	3
○ 2.1.3. PCOS' nda Tanıya Yönelik İşlemler.....	4
▪ 2.1.3.1. Hikaye ve Fizik Muayene.....	4
▪ 2.1.3.2. Pelvik USG.....	5
▪ 2.1.3.3. Hormon Çalışmaları.....	6
○ 2.1.4. PCOS ve Obezite	7
○ 2.1.5. PCOS ve İnsülin rezistansı.....	8
• 2.2. Hirsutismus.....	8
○ 2.2.1. Tanım.....	8
○ 2.2.2. Androjenlerin Biyosentezi.....	9
▪ 2.2.2.1. Adrenal steroidogenez	9
▪ 2.2.2.2. Ovaryan Steroidogenez.....	12
○ 2.2.3. Kadınlarda Androjen Metabolizması.....	12
○ 2.2.4. Kıl Folikülünün Büyümesi ve Farklılaşması	13
○ 2.2.5. Kıl Büyümesini Etkileyen Faktörler	14
○ 2.2.6. Hirsutizmde Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım.....	14
○ 2.2.7. Hirsutizm Nedenleri	17
▪ 2.2.7.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH).....	17
▪ 2.2.7.2. İdiyopatik Hirsutizm	17

▪ 2.2.7.3. Androjen Salgılayan Over Tumorleri.....	18
▪ 2.2.7.4. Androjen Salgılayan Adrenal Tumorler	19
▪ 2.2.7.5. Gebelikle İlişkili Hiperandrojenemi	20
▪ 2.2.7.6. İatrojenik İlaç Alımı	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo- 1	PCOS tanı kriterleri	3
Tablo- 2	Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı	13
Tablo- 3	Rotterdam kriterlerinin gruplarda dağılımı.....	23
Tablo- 4	PCOS' nda rastlanan bazı parametrelerin her iki grupta ortalama değerleri.	25
Tablo- 5	PCOS' unda görülen diğer bulguların gruplarda dağılımı	25
Tablo- 6	Ortalama hormon düzeylerinin gruplarda dağılımı.....	26
Tablo- 7	Rotterdam tanı kriterlerine göre fenotiplerin gruplarda dağılımı.....	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil- 1	Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi.....	11
Şekil- 2	Ferriman-Gallwey skorlama skalası.....	16

KISALTMALAR

PCOS	Polikistik over sendromu
PCO	Polikistik over
NIDDM	İnsülin bağımsız diabetes mellitus
FSH	Folikül stimulan hormon
LH	Luteinizan hormon
E2	Estradiol
USG	Ultrasonografi
ng	Nanogram
dl	Desilitre
SHBG	Serum androjen bağlayıcı globulin
sT	Serbest testosteron
tT	Total testosteron
DHT	Dihidrotestosteron
NS	İstatiksel olarak anlamlı değil
TSH	Tiroid stimulan hormon
PRL	Prolaktin
DHEA	Dihidroepiandrosteron
DHEAS	Dihidroepiandrosteron sülfat
17-OHP	17 hidroksi progesteron
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
NKAH	Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
IH	İdiopatik hirsutizm
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
3 β -HSD	3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz
FGS	Ferriman-Gallwey skorlaması
hCG	Human korionik gonadotropin

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, toplumumuzda PCOS ve normal popülasyonda ortalama hiperandrojenemi ve hirsutizm skorları karşılaştırılarak kendi toplumumuz için limit değerlerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize başvuran 43 PCOS hastası ve 97 hirsutizm şikayeti olmayan (kontrol grubu) kişilerde PCOS tanı kriterleri (hiperandrojenemi, hirsutizm, PCO görüntüsü, oligoamenore) ve diğer PCOS bulguları (infertilite, obezite, LH/FSH > 2, E2 > 80 ng/dl) incelendi.

Sonuçlar: PCOS hastalarında en sık bulunan üç bulgu sırasıyla hiperandrojenizm (% 93.0), PCO görüntüsü (% 90.6) ve oligoamenore (% 69.7) idi. Buna göre her iki grupta hiperandrojenizm sırasıyla % 93.0 ve % 48.4 olguda (Hirsutizm, % 86.0 ve % 18.5; yüksek testosteron seviyesi % 62.7 ve % 39.1; yüksek DHEAS seviyesi % 18.6 ve % 3.1) gözlemlendi ve istatistiksel olarak fark anlamlı fakat belirgin değildi ($p < 0.01$). Her iki grupta PCO görüntüsü sırasıyla % 90.6 ve % 10.3 olguda izlendi ($p < 0.001$). Gruplarda oligoanovülasyon ise % 69.7 ve % 3.1 olguda belirlendi ($p < 0.001$). İnfertilite, LH/FSH > 2, VKI > 30, E2 > 80 ng/dl parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

Yorum: Çalışmamızda PCOS grubunda en sık görülen hiperandrojenizm, kontrol grubunda da yüksek oranda saptandı. Bu durum diğer Akdeniz bölge insanlarında olduğu gibi bölgemiz insanında da batı toplumlarına göre daha fazla testosteron yüksekliğine ve hirsutizme rastlandığını gösterir. PCOS ve kontrol gruplarında oligoamenore görülme oranları arasında anlamlı fark bulunması nedeniyle PCOS ayırıcı tanısında oligoamenore önemli bir parametredir. Artmış LH/FSH oranı, obezite, hiperöstrojenizm, infertilite gibi bulgular karşılaştırıldığında PCOS ile kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı fark izlendi ve PCOS tanısını destekleyici parametreler olarak kullanılabilen değerlendirdi.

Anahtar kelimeler: Hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, testosteron, hirsutizm.

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to identify the limit values for our society by comparing mean hyperandrogenemia and hirsutism scores in normal population and PCOS in our society.

Material and Methods: PCOS diagnostic criteria (hyperandrogenemia, hirsutism, PCO image, oligoamenore) and other PCOS findings (infertility, obesity, LH/FSH > 2, E2 > 80 ng/dl) were investigated in 43 PCOS patients and in 97 individual without hirsutism (control group).

Results: The three most common findings in PCOS patients were hyperandrogenism, PCO image and oligoamenore (93.0 %, 90.6 % and 69.7 %; respectively). The percentage of patients who was observed hyperandrogenism was 93.0 % and 48.4 %, in two groups (Of these hirsutism was 86.0 % and 18.5 %; high testosterone level was 62.7 % and 39.1 %; high DHEAS level was 18.6 % and 3.1 %; respectively) and there was statistically significant but not marked difference ($p < 0.01$). PCO image was seen in two groups with the percentage of 90.6 % and 10.3 %, respectively ($p < 0.001$). Oligoanovulation ratios were 69.7 % and 3.1 % for two groups, respectively. There was statistically significant difference between two groups for parameters of infertility, LH/FSH > 2, BMI > 30, and E2 > 80 ng/dl.

Conclusion: However, hyperandrogenism is the most common finding (especially testosterone elevation and hirsutism) in PCOS patients, it was observed quite high in control group. This indicates that as same as in the Mediterranean people, in the people of our region hirsutism and increased levels of testosterone were seen to be more than western society. The differences between oligoamenore ratios of PCOS and control groups indicate that it might be valuable for PCOS differential diagnosis. Significant differences were observed for increased LH/FSH ratio, obesity, hyperestrogenism, and infertility between PCOS patients and control group, therefore it was considered that they might be used as supportive parameters for PCOS diagnosis.

Keywords: hirsutism, hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, testosterone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS); anovulasyon, oligoamenore, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi birçok klinik belirtisi olan yaygın bir problemdir. Daha uzun dönemde ise infertilite, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri ve meme kanseri gelişme riski ile birlikte (1).

Ovaryan hiperandrojenizm olarak da anılan bu sendrom heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenlik klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve ovaryan morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle PCOS' lu olgularda sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir.

PCOS, üreme çağındaki kadınlarda rastlanan en sık reproduktif endokrinopatidir. Prevelansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle beraber, genel olarak doğurganlık çağındaki kadınlarda % 5- 10 civarında görülür (2).

PCOS ile birlikte % 75 anovulatuvar bozukluklara bağlı infertilite, % 90 oligoamenore, % 90 hirsutismus ve % 80 oranında persistan akne bildirilmiştir (2, 3).

Klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm varlığı, PCOS' da tanı koydurucu parametrelerden olması nedeniyle önemlidir. Ancak yaşadığımız ve çalışmayı yaptığımız bölgenin Akdeniz'de bulunması nedeniyle, bölge insanının vücut kıl miktarı diğer Akdeniz bölge insanlarında olduğu gibi batı toplumlarına göre daha fazladır. Bu nedenle hirsutizmde kullanılan batı kaynaklı hirsutizm skorum (ve 8 olarak kabul edilen normal skor derecesinin) bölgemiz için uygun olup olmadığını ve ayrıca biyokimyasal hiperandrojenemi gösteren parametreleri PCOS olan ve olmayan kadınlarda araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

İlk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlar ve bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi ettiklerinde semptomların gerilediğini görmüşlerdir. Bunun sonucunda da hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika tabakasının olduğunu iddia etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda bu konuda yapılan birçok çalışma sonucunda polikistik over sendromu metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir (1, 4, 5).

PCOS, birçok değişik noktadan başlatılabilecek bir kısır döngünün sonucudur. Siklusun herhangi bir döneminde oluşan fonksiyon değişikliği de aynı sonucu doğurmaktadır. Son çalışmalarda yalnızca belli kriterlere uyan hastalar bu sınıfa sokulmuştur. Bu da büyük ve heterojen bir klinik popülasyonun yalnızca belli alt gruplarının tanımlanmasına neden olmaktadır (6, 7).

2.1.1. Tanı

PCOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir. 1990 yılında National Institute of Health (NIH) Konferans' ında PCOS açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmıştır (6). Yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 yılındaki NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile sendrom tanısının konulması önerilmiştir (Tablo 1) (7).

Ancak The Androgen Excess Society (AES)' nin 2006 yılında yayınladığı bir konsensus raporunda 1990 NIH kriterlerinin modifiye edilerek kullanılması önerilmektedir. Burada NIH kriterlerinde olduğu gibi hiperandrojenizm PCOS için olmazsa olmaz kabul edilmektedir. PCO görüntüsü ise ovaryan disfonksiyon grubu içinde değerlendirilmekte ve hiperandrojenizm olmadan PCOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Tablo 1) (8).

Tablo 1: PCOS tanı kriterleri.

1990 NIH tanı kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Kronik anovülasyon ve• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve• Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
2003 Rotterdam tanı kriterleri*
<ul style="list-style-type: none">• Oligo-anovülasyon• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları• Polikistik over görüntüsü (PCO)
2006 Androgen Excess Society Rehberi
<ul style="list-style-type: none">• Hiperandrojenizm ve• Ovaryan disfonksiyon (oligoanovulasyon ve/veya PCO görüntüsü) ve• Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca androjen fazlalığı yapan diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

2.1.2. Prevalans

Polikistik over sendromu prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 5- 10' unda PCOS' u bulunmaktadır. Bu hastaların % 50- 65' inde obezite, % 35- 45' inde insülin direnci ve % 7- 10' unda insülin bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur (9- 11).

Yapılan bir çalışmada, endokrin polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirilmiş, oligomenoresi olan hastaların % 75' inde, amenoresi olan hastaların ise % 30' unda ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanmıştır. Bu kadınların % 60' ında hirsutizm mevcut olup, hastaların % 90' ında ise LH ve/veya serum androjen değerleri yüksek bulunmuştur (12).

Bu çalışmayla uyum gösteren başka bir çalışmada ise, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PCOS tanısı konfirme edilmiştir. Çalışmada oligomenoresi olan hastaların % 90' ında, amenoresi olan hastaların % 37' sinde, genel olarak da anovuluar infertilitesi olan hastaların % 73' ünde PCOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı bir uyumluluk göstermiştir (13).

Bunların yanı sıra; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PCO sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstruasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG' de PCO saptanan hastaları PCOS' lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır (14).

Anovulasyonu olan bir hasta grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir. Dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi olan ve USG' de PCO saptanan hastaları PCOS' nun bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür.

Hiç bir jinekolojik yakınması olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların % 22' sinde ultrasonografik olarak PCO saptanmış; ultrasonografik, klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Adet düzensizliği, USG' de PCO saptanan kadınların % 75' inde saptanırken, overleri normal olan kadınların ise sadece % 1' inde saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG' de PCO saptanan kadınların yaklaşık % 94' ünde, PCOS göstergesi olan en az bir semptom veya bulgu saptanmıştır (15).

2.1.3. PCOS' nda Tanıya Yönelik İşlemler

2.1.3.1. Hikaye ve Fizik Muayene

PCOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolitik, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (16- 19).

Menstrüel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür. Bununla birlikte % 20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken, % 30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir.

Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm, PCOS' nda androjen yüksekliği yönünden en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür.

PCOS olgularında obezite % 50- 70 oranında görülebilmekle beraber tanısız bir değere sahip değildir. Hastaların % 30- 50' si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki insülin direnci, sağlıklı ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır

(20). PCOS' daki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve estradiol (E2) düzeylerinde artışa neden olmaktadır (21).

PCOS' lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PCOS' undaki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülineminin ve yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir (22). Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir.

2.1.3.2. Pelvik USG

Polikistik over (PCO) morfolojisi, her bir overde 12 veya daha fazla 2- 9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm^3 ' ün üzerinde olmasıdır. Genelde over boyutu ve ovaryan stromanın dansitesi artmıştır.

Ayrıca PCOS' lu kadınların % 80- 100' ü PCO morfolojisine sahipken, idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PCO morfolojisi olabilir (23, 24).

Kistlerin sayısı ve over boyutları arttıkça, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelmekte ve hastalığın şiddeti artmaktadır (25).

USG' de yalnızca polikistik over görünümü mevcut iken, klinik bulguların ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu durumlar teşhis için yeterli değildir. Çünkü USG' de polikistik over görünümü; androjen üreten adrenal tümörler, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Anovulatuvar kadınlarda PCO görülme sıklığı % 75' tir (26, 27).

Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PCO görünümünün sıklığı çalışmalarda % 8- 25 olarak belirtilmiştir. Bu kadınların % 10' unda PCOS tanısı koyduracak diğer semptomlar da vardır (28).

PCO görüntüsünün yalnızca bir belirti olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır (1).

2.1.3.3. Hormon Çalışmaları

PCOS daha çok klinik bir tanıdır, az sayıda laboratuvar tetkiki gerekir. Tedavi öncesi yapılacak bu testler ile PCOS' nun bazı hastalıklardan ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PCOS' nda laboratuvar tetkiki olarak serum total testosteron (tT), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17 hidrokspirogesteron (17-OHP) ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir. T ve DHEAS ölçümlerinin primer amacı androjen üreten ovaryan veya adrenal kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (29).

Bu açıdan en iyi gösterge serum tT konsantrasyonudur ve 150 ng/dl altındaki tT değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü, hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan, fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda tT' nin 60- 80 ng/dl' nin üzerinde olması PCOS tanısında anlamlıdır. 200 ng/dl üzerindeki değerlerde adrenal tümör açısından inceleme yapılması gerekmektedir. Ancak PCOS hastalarında 250 ng/dl' ye kadar testosteron yüksekliği görülebilir. 250 ng/dl' nin üzerindeki değerlerin adrenal tümör açısından pozitif prediktif değeri % 9' dur (30).

DHEAS seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir. Çoğu laboratuvar 350 ng/dl üzerindeki değerleri yüksek olarak kabul etmektedir (31).

SHBG ve plazma sT seviyeleri de faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG'e daha az androjen bağlanmasından dolayı PCOS' da biyolojik olarak aktif sT ölçümünün daha faydalı olacağını söyleyenler vardır. Fakat sT ölçümü daha pahalı bir yöntemdir. Androstenedion tanı açısından tT'ye benzer özelliktedir. Ancak PCOS tanısında androstenedion kullanımına yönelik daha az bilgi vardır. Androstenedion; overler ve adrenal bez tarafından salgılanan androjendir. SHBG' e bağlanmadığı için tahmini total androjen düzeyini gösterir (32).

Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken, 21 hidrokstilaz eksikliği olan non-klasik konjenital adrenal hiperplaziye (NKAH) ekarte etmek için 17-OHP düzeyine bakılır. Sonuç 3 ng/ml' nin altında ise NKAH güvenilir şekilde ekarte edilir (33).

PCOS' lu kadınlarda prolaktin yüksekliği görülebildiğinden bu hormonun ölçümleri de faydalı olabilir. PCOS' lu hastalarda FSH düzeyi normal ya da düşük olabilirken, LH değerlerinde % 40 oranında artışlar görülebilir (34).

Özellikle zayıf PCOS' lu hastalarda LH/FSH oranı > 2 iken, obezlerde bu oran genellikle normaldir.

2.1.4. PCOS ve Obezite

Obezite, PCOS'lu kadınlarda sık görülür ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. PCOS' lu kadınlarda özellikle android tipte obezite görülmektedir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile direkt bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. Anovulasyonu ve PCOS' u olan kadınlarda obezite sıklığının % 50' nin üzerinde olduğu bilinmektedir (35).

Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatzasyonunda artış,
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma,
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucu olup, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise SHBG düzeyini azaltarak sT ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (36).

Vücutta android obezite varlığında, kardiyovasküler hastalık riskini artıran hipertansiyon, dislipidemi gibi durumlarda artış görülür. Bilindiği gibi kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin kolesterol, HDL ve komponenti olan HDL-2' dir. Bu kolesteroler ile ters orantılı olarak en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu belirlenmiştir. Bel/kalça oranı 0.85' ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur ve kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk vardır. Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir (37).

Vücut alt bölgelerinde obezitesi olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezitesi olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır.

Başlangıç kilosunun % 5' inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiyi azaltmaktadır (1).

2.1.5. PCOS ve İnsülin rezistansı

Pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz alımını stimüle eder. Hücreler insüline karşı direnç gösterdiği zaman aynı miktarda glukozun alımı için daha fazla miktarda insüline gereksinim duyulur ve pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanır. Sonuç olarak hiperinsülinemi ortaya çıkar.

İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır. Hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda, periferik insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir (38).

Hiperandrojenizm ile birlikte görülen periferik insülin direnci, insülin reseptör geninde mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir. Bu mutasyonlar hedef dokudaki insülin reseptörlerinde azalmaya neden olmaktadır. PCOS' lu kadınlarda periferik insülin direncinin, reseptör aktivasyonundan sonraki etapta bir defekte (azalmış tirozin otofosforilasyonu) bağlı olduğunu düşündüren deneysel bulgular mevcuttur (39). Bu durum, reseptörlerin sayısı veya fonksiyonunda bir anormallik bulunmadığını düşündürmektedir. Aynı klinik bulgular mevcut olan farklı hastalarda, insülin direnci için farklı nedenler mevcut olabileceği unutulmamalıdır.

2.2. HİRSUTİZMUS

2.2.1. Tanım

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst karın, alt karın, üst kol, uyluk) aşırı terminal kıl büyümesi olarak tanımlanır. Hirsutizm sıklığı etnik yapıya göre değişiklik göstermekle birlikte üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 5 ile 8' inde görülmektedir (40, 41).

Hirsutizm kadınlarda önemli psikososyal sonuçları olan medikal bir problemdir ve nadiren hayatı tehdit eden hastalıkların bir işareti olabilir (42).

Hirsutizmin en sık nedenleri PCOS ve idiopatik hirsutizm (IH)'dir. Daha nadir olarak Cushing Sendromu, NKAH, adrenal ve over tümörleri hirsutizm sebebi olabilirler (43).

Hirsutizm; ovaryan ve adrenal androjen yapımında artış, normal androjen seviyelerine pilosebaseöz ünitenin artmış duyarlılığı veya bu faktörlerin kombinasyonu sonucu meydana gelir (40).

Hirsutizm, hipertrikozis ve virilizmden ayırtedilmelidir. Hipertrikozis, vücutta yaygın olarak dağılmış vellüs tipi kılların artışı olup, androjen bağımlı değildir. Etnik sebepler, bazı ilaçlar (fenitoin, minoksidil, siklosporin, danazol) ve hipotiroidizm, hipertiroidizm, anoreksiya nervoza gibi metabolik hastalıklara bağlı olabilir. Virilizm ise hirsutizmin daha ileri bir şekli olup bu durumda temporal saç dökülmesi, meme atrofisi, erkek tipinde kas kitlesi, kliteromegali gibi bulgular görülebilir. Virilizasyona aşırı androjen stimülasyonu neden olur ve sıklıkla altta yatan önemli bir endokrin patoloji vardır (44).

2.2.2. Androjenlerin Biyosentezi

Kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık yarısı over ve adrenal bezden doğrudan salgılanmakta, geri kalanı ise salgılanan proandrojenlerin karaciğer, deri, yağ dokusu gibi periferik dokularda güçlü androjenlere çevrilmesi sonucu oluşmaktadır. Yağ dokusu periferik dönüşümde önemli bir yere sahiptir.

2.2.2.1. Adrenal steroidogenez

Adrenal korteks başlıca 3 tip hormon üretir. Bunlar; mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve seks steroidleridir (45).

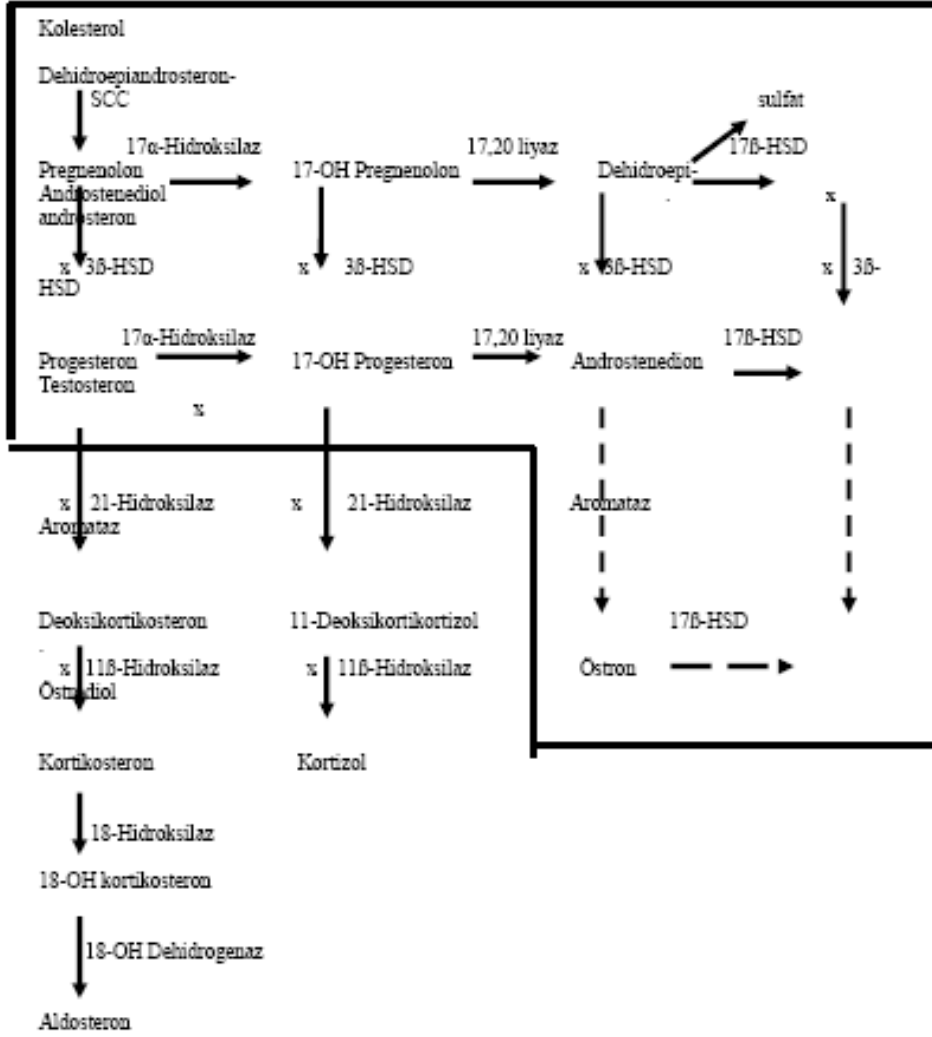
Mineralokortikoidler adrenal korteksin en dış tabakası olan zona glomerülozadan salgılanır ve esas olarak anjiyotensin II kontrolünde üretilir. Kortizol ve adrenal androjenler ise ACTH' ın kontrolünde adrenal korteksin fasikülata ve retikularis tabakalarından sentezlenir. ACTH hem adrenokortikal büyümeyi düzenler, hem de steroid biyosentez hızını belirler (46).

Steroidogenez, sitokrom P450 enzim ailesine ait birçok enzim aracılığı ile olur (45). Mitokondrideki kolesterol, P450 kolesterol side-chain cleavage (P450_{scc}) enzimi aracılığı ile pregnenolona dönüşür. Bu aşamadan sonra steroid biyosentezi iki ayrı yol izler. 17 alfa-hidroksilaz yoluyla devam edip 17- hidroksi pregnenolonu oluşturur ve 17- 20 liyaz enzimi ile de dehidroepiandrosterona (DHEA) dönüşür. Ya da pregnenolon 3 β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3-β-HSD) enzimiyle önce progesterona dönüşür. Progesteron daha sonra sırasıyla 17 alfa-hidroksilaz, 17- 20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir.

Ayrıca 3- β -HSD, 17-hidroksi pregnenolonun 17-hidroksi progesterona (17-OHP) ve DHEA'un androstenediona dönüşümünde rol oynar (45, 46). Zona glomerulozada progesteronun ve zona fasikülata 17-OHP' nin 21-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyonu sonucunda sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol oluşur. Sonrasında 11-deoksikortizol, 11 β -hidroksilaz enzimi aracılığıyla kortizole dönüşür. Zona glomerulozada aynı enzim vasıtasıyla deoksikortikosterondan kortikosteron meydana gelir. Kortikosteron aldosteron sentaz (18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyon) ile aldosterona dönüşür (47, 48) (Şekil 1).

Zona glomeruloza tabakası, 17 alfa-hidroksilaz enzimi içermediğinden, burada kortizol ve androjenler sentezlenemez. Diğer tabakaları oluşturan zona fasikülata ve zona retiküleriste 18 hidroksilaz aktivitesi olmadığından bu bölgelerde aldosteron sentezi yapılamaz (46).

Mineralokortikoidler | Glukokortikoidler | Seks hormonları



Şekil 1. Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi. Kalın çizgi içindeki alan: Adrenal ve gonadal dokulardaki ortak biyosentez yollarını göstermektedir. Düz oklar: Ana yollar, Kesikli oklar: Ovaryumdaki ana yollar, adrenallerdeki tali yollar. X: Konjenital adrenal hiperplaziye yol açan enzimatik defektler. SCC: Kolesterol side chain cleavage enzimi. 3 β-HSD: 3 β-Hidroksisteroid dehidrogenaz. 17 β-HSD: 17 β- Hidroksisteroid dehidrogenaz.

* Pang S' den alınmıştır (47).

2.2.2.2. Ovaryan steroidogenez

Overlerden başlıca üretilen steroid hormonlar progesteron ve östradiol' dür. Androjen olarak ise özellikle androstenedion ve testosteron üretilir. Ovaryan steroidogenez FSH ve LH' un kontrolü altındadır. Progesteron sekresyonu hem LH hemde FSH stimülasyonu ile olurken, androjen sekresyonu sadece LH stimülasyonu ile olur. LH etkisiyle sentezlenen androjenlerin büyük bir kısmı FSH' ın aromataz enzim aktivasyonu ile östrojene dönüşür.

Androjenler çoğunlukla folliküler teka hücreleri ve interstisyel hücrelerde sentezlenirken, östradiol başlıca antral follikülün granüloza hücrelerinden sentezlenir. Progesteron ise ovaryumun tüm steroidogenik hücrelerinden üretilmektedir. Östron çoğunlukla E2 veya androstenedion'un periferik dönüşümünden oluşmaktadır.

2.2.3. Kadınlarda Androjen Metabolizması

Periferik kanda bulunan androjenlerin 3 kaynağı vardır; adrenal korteks, overler ve periferik dönüşüm (49).

Dolaşımda bulunan androjenlerden dihidrotestesteron (DHT) ve testosteron (T) güçlü androjenler iken androstenedion, DHEA ve DHEAS ise zayıf androjenlerdir ve daha güçlü androjenler için proandrojen rolü oynarlar. DHEAS' ın % 90- 95' i adrenal bezden salgılanır. Bu nedenle DHEAS adrenal androjen üretiminin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Testosteron, kıl follikül hücrelerinde 5 alfa redüktaz enziminin etkisiyle DHT' na dönüşmektedir. DHT en güçlü androjendir. DHT daha sonra hızla 3-oksidoredüktaz enziminin etkisiyle 3 alfa androstenediol' e ve bu da 3 alfa androstenediol glukuronide dönüşür.

Dolaşımdaki androjenlerin % 80' i SHBG' e, % 19' u albümin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur. Geriye kalan % 1' lik bölüm ise serbest haldedir ve biyolojik olarak aktif kısmı oluşturur. SHBG düzeylerindeki artış ve azalışlar, aktif testosteron düzeylerinde değişikliklere yol açabileceğinden, androjenlere hassas dokuların etkilenme derecesini yakından ilgilendirir. Obezite, hiperandrojenemi, hiperinsülinemi gibi SHBG' i azaltan durumlar, serbest testosteronu arttırarak dokularda androjenik etkiyi belirginleştirir. Bunun aksine gebelik, dışardan östrojen kullanımı gibi durumlar ise SHBG' i arttırırlar ve serbest testosteronu azaltırlar (42). Androjenlerin üretim yerleri ve periferik dönüşüm oranları Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2: Dolaşımdaki androjenlerin kaynağı.

Androjenler	Adrenal bez	Overler	Periferik dönüşüm
Testosteron	% 5- 25	% 5- 25	% 50- 70
Dihidrotestosteron	-	-	% 100
Androstenedion	% 30- 45	% 5- 60	% 10
Dehidroepiandrosteron	% 80	% 20	-
Dehidroepiandrosteron sülfat	>% 95	<% 5	-

Bütün steroid hormonlar gibi androjenler de karaciğerde metabolize edilirler. 5 alfa ve 3 alfa- redüktaz enzimleriyle bir kısmı oksidasyona, bir kısmı da redüksiyona uğrar. Son olarak konjugasyonla glukronik ve sülfirik aside bağlanarak idrarla atılırlar.

2.2.4. Kıl Folikülünün Büyümesi ve Farklaşması

İnsan vücudunu kaplayan yaklaşık 50 milyon kıl folikülü vardır. Bunlardan 100.000 ile 150.000' i saçlı deride, geriye kalanı ise yüzde ve vücudun diğer bölgelerindedir. Doğumdan sonra çok az kıl folikülü oluşur ve 40 yaşından sonra foliküllerin sayısı azalmaya başlar (43).

Yapısal olarak üç tip kıl mevcuttur:

Lanugo kıllar; bebeklerin vücudunu kaplayan ince ve yumuşak kıllardır ve doğumdan birkaç ay sonra dökülür.

Vellus tipi kıllar; postnatal dönemde lanugo kılların yerini alan, tüm vücudu kaplayan yumuşak non-pigmente kıllardır.

Terminal kıllar ise uzun ve pigmentedirler. Kaş, kirpik, saçlı derideki kılların yanısıra her iki cinsteki pubik ve aksiller kılları, erkeklerde ise yüzde ve vücudun büyük bir kısmındaki kılların çoğunluğunu oluştururlar (43).

Kıl gelişiminde 3 faz vardır.

1. Anajen faz,
2. Katajen faz,
3. Telojen faz.

Kılların aktif olarak büyüdüğü anajen faz, büyümenin durduğu katajen faz ve son olarak da kılın dinlenme periyodunda olduğu telojen fazdan ibarettir. Telojen dönemin sonunda kıl dökülür ve aynı folikülden yeni bir kıl büyümeye başlar (42, 43). Anajen evrenin

uzunluğu kıl folikülünün lokalize olduğu yere göre değişir. Örneğin saçta anajen faz 2- 6 yıl arasında iken, vücut kıllarında bu süre 3- 6 aydır. Anajen/telojen evre oranı sıklıkla derinin farklı bölgelerindeki kıl gelişim aktivitesini belirlemekte kullanılır. Bu oranın yüksek olması aktif kıl gelişimini göstermektedir (43).

2.2.5. Kıl Büyümesini Etkileyen Faktörler

Seks steroidleri gibi birçok lokal ve sistemik faktörler, doğrudan veya dolaylı olarak kıl gelişimini düzenlemek için dermal papillaya etki ederler (43).

a. Lokal ve sistemik faktörler: Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörleri (TGF) gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin kıl gelişimini etkilediği gösterilmiştir (49). Ayrıca büyüme hormonu, IGF-1 (insülin like growth faktör-1), insülin, glukokortikoidler, östrojen ve tiroid hormon gibi birçok hormon da pilosebase ünitenin gelişmesi ve büyümesinde önemli rol oynamaktadır (48).

b. Seks steroidleri: Androjenler insan vücudundaki saç tipinin ve dağılımının belirlenmesinde önemli rol oynarlar. Androjenlerin etkisiyle kıl folikülleri, vellüs tipi kıllardan terminal kılları oluşturmak üzere uyarılırlar (43).

c. Deri 5 alfa-redüktaz enzim aktivitesi: Pek çok çalışmada deride ve kıl folliküllerinde testosteron, androstenedion ve DHEA' un DHT' a dönüşümü gösterilmiştir. Bu dönüşümü sağlayan 5 alfa redüktaz enzimidir. Bu enzimin tip 1 ve 2 olmak üzere iki izoenzimi vardır. İki izoenzim de tüm vücutta yaygın olarak bulunmakla birlikte, son çalışmalar tip 2 izoenziminin özellikle testisler, prostat, yüz ve genital bölgelerdeki kıl folliküllerinde bulunduğunu göstermiştir. 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi, kıl gelişiminde ırklar arasındaki farklılığın nedenlerinden birisidir (43).

2.2.6. Hirsutizmde Klinik Değerlendirme ve Tanısal Yaklaşım

Hirsutizmlili hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenedir. İlaç kullanımı, menstrüel ve reproduktif öykü, kıllanmanın ne zaman fark edildiği ve ne kadar sürede ortaya çıktığı, kilo değişiklikleri, ek bir hastalığın bulunup bulunmadığı, galaktore, akne, saç dökülmesinin varlığı, aile öyküsünün bulunması önemli noktalar olup mutlaka sorgulanmalıdır (40).

Fizik muayene; kıllanmanın tipini, dağılımını, derecesini ve beraberinde ilişkili anormalliklerin; galaktore, virilizasyon, maskülinizasyon, pelvik ve abdominal kitleler,

obezite, cushingoid değişiklikler, tiroid büyümesi ya da sistemik hastalıkların işaretleri gibi bulguların ortaya çıkarılması için oldukça önemlidir. Fizik muayenede en önemli nokta hirsutizmin tek başına varlığı ya da altta yatan bir endokrinolojik anormallikle ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir (40).

Hirsut bir kadının değerlendirilmesinde tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, NKAH, androjen üreten neoplazmlar gibi pek çok hastalık dışlanmalıdır. Puberte ile birlikte başlayan hirsutizmde daha çok PCOS ve NKAH düşünölmelidir. Buna karşın ani başlayan ve hızlı ilerleme gösteren hirsutizmde kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi gibi virilizasyon bulguları da olaya eşlik ediyorsa adrenal veya over kaynaklı tümörler akla gelmelidir (50).

Eşlik eden galaktore gibi yakınmalar hiperprolaktinemi ve olası bir hipotiroidi için bizi şüphelendirmelidir (51).

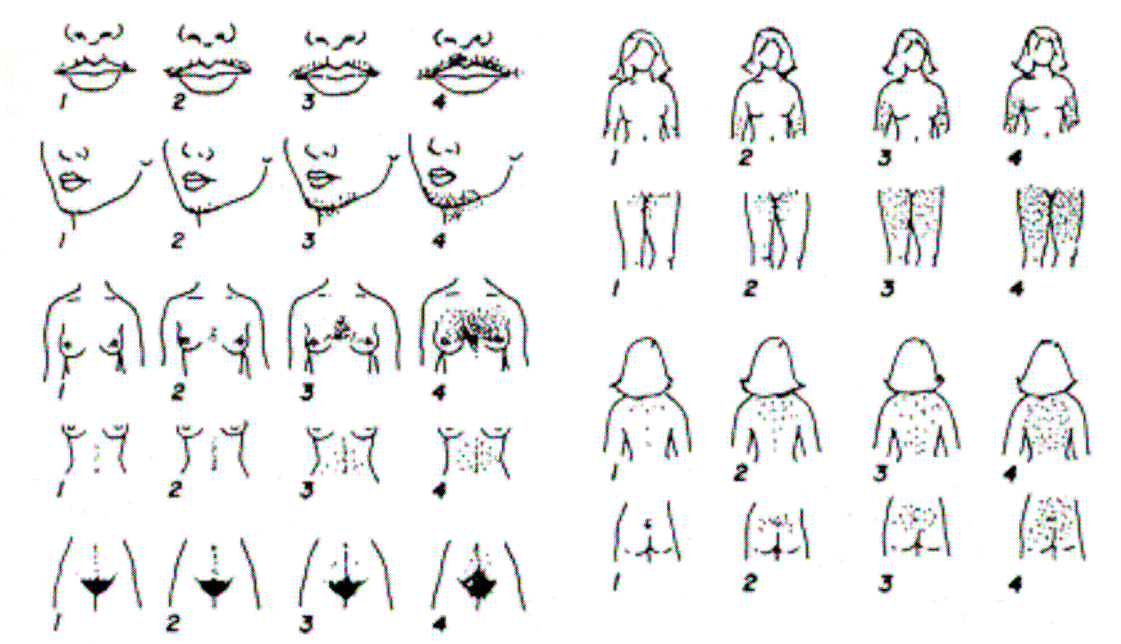
NKAH en sık 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar ve tanısı menstrüel siklusun folliküler fazında bazal 17-OHP düzeyi ölçümüyle konur. 17-OHP düzeyi > 3ng/ml ise 21 hidroksilaz enzim eksikliğini dışlamak için ACTH stimölasyon testi yapılmalıdır. Hipertansiyon, stria, ciltte kolay morarma, karın bölgesinde yağlanma ve halsizlik kortizol yüksekliğini düşündürür (51). Serum kortizol düzeyi yüksek hastalara deksametazon baskılama testi uygulanarak Cushing hastalığı ayırıcı tanısı yapılabilir (40).

Düzenli menstrüel siklusları olan bir hastada ovulatuvar disfonksiyonun olup olmadığı menstrüel siklusun luteal fazında (22- 24. günler) serum progesteron düzeyi ölçölerek veya bazal vücut sıcaklığının haritası yapılarak bakılır. Eęer luteal faz progesteron düzeyi 3-5 ng/ml altında ise, bu durum ovulatuvar disfonksiyon olarak yorumlanır. Ovulatuvar disfonksiyon ve menstrüel düzensizlikleri olan bir hastada PCOS ilk sırada düşünölmelidir (40).

Hirsutizm etyolojisinde rol oynayan temel hormonlar androstenedion, DHEA, DHEAS ve testosteron' dur. Hiperandrojeneminin değerlendirilmesinde en önemli parametre sT' dur. Son yıllarda sT ölçümü yanında serbest androjen indeksinin de (total testosteron/SHBG×100) kullanılması tavsiye edilmektedir (50). Normal serum androjen düzeyleri laboratuvarlara göre değişiklik göstermekle birlikte, kadınlarda plazma tT' unun normal üst limiti 70- 90 ng/dl arasındadır. Çok yüksek hormon seviyeleri (tT> 200 ng/dl veya DHEAS> 700 ng/dl) altta yatan malignensi ihtimalini artırmaktadır (52).

Hirsutizm skorlaması için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol,

üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edilir. Hirsutizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (40). Ferriman-Gallwey skorlama skalası şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Ferriman-Gallwey skorlama skalası

* Hatch R ve ark.dan alınmıştır (53).

2.2.7. Hirsutizm Nedenleri

1. Over kaynaklı nedenler

- Polikistik over sendromu*
- Hipertekozis
- Over tümörleri

2. Adrenal kaynaklı nedenler

- Konjenital adrenal hiperplazi
 - 21-Hidroksilaz eksikliği
 - 3β-Hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği
- Adrenal tümörler
- Cushing sendromu

3. İlaçlar

4. İdiyopatik hirsutizm

5. Diğer; hiperprolaktinemi, akromegali, hipotiroidi

* Sebebi tam bilinmez. Son yıllarda hipotalamo-hipofizer aks düzeyinde bozukluk olarak kabul edilmektedir.

2.2.7.1. Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Otozomal resesif geçen genetik bir hastalıktır. % 95' i 21-hidroksilaz (21-OH) eksikliğine bağlı oluşur. Klasik (KAH) ve nonklasik (NKAH) olabilir. KAH' lı fetuslarda prenatal virilizasyon ve ambiguus genitale vardır. Kortizol eksikliği ve tuz kaybı krizleriyle genellikle doğumdan sonra tanınırlar. NKAH ise toplumda yaklaşık % 1 oranda görülür.

21-hidroksilaz, 11-beta hidroksilaz ve 3-beta hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliğine bağlı olarak kortizol sentezi azalması ve ACTH sekresyonu üzerindeki negatif feedback inhibisyonun kalkması sonucu adrenal androjen sekresyonu artar. 21-hidroksilaz eksikliğinde 21-hidroksilaz prekürsörleri olan progesteron ve 17-OHP artar ve bu düzeyleri artmış prekürsörler androjenlere dönüşürler.

2.2.7.2. İdiyopatik Hirsutizm

Düzenli ovulatuvar fonksiyon gösteren regüler menslerle ve normal serum androjen seviyesi ile birlikte olan hirsutizmdir. İdiyopatik hirsutizmde normal seviyedeki androjenlere

kıl folliküllerinin duyarlılığı arttığı için başka hiperandrojenemi belirtisi yoktur. Normal menstrüel hikaye ovulatuvar disfonksiyon varlığını tam olarak ekarte ettirmez. Ayırıcı tanı için midluteal progesteron seviyesi ile ovulatuvar disfonksiyon varlığı ekarte edilmelidir. NKAH' yi, şiddetli insülin rezistansını ve androjen salgılayan tümörleri ekarte etmek için total veya serbest testosteron ve DHEAS seviyeleri normal olmalıdır.

İdiyopatik hirsutizme familyal demek yanlıştır, çünkü PCOS' da familyal predispozisyon gösterebilir. Altta yatan herhangi bir hastalık olmayan ömenoreik kadınlarda, androjen bağımlı bölgelerde kıllanma artışı peripubertal başlar, kıl büyümesi yavaştır, hafif veya orta şiddette kıl artışı olur ve akantozis nigrigans gibi insülin rezistansı belirtileri yoktur. Familyal hipertrikozis androjen bağımlı hirsutizmle süperimpoze olabilir. Bu hastalarda hirsutizm puberte ile başlar ve androjen bağımlı bölgelerde daha belirgindir (54).

İdiyopatik hirsutizmde deride 5- alfa redüktaz aktivitesi arttığından kıl foliküllerinin androjenlere hassasiyeti artmıştır. Kıl yoğunluğu fazla olan erkeklerde de testosteron seviyesi artmamış, deride androjenlere hassasiyet artmıştır. Hirsutizm olan kadınlarda bu enzimin aktivitesi sadece deride artmıştır, jeneralize bir artış yoktur.

Hirsutizmin alt karın, areola bölgesi ve üst dudakta fazla oluşu veya bazı kadınlarda sadece yüzde belirgin oluşu 5- alfa redüktaz enziminin aktivitesinin bölgesel varyasyonlarıyla açıklanabilir. Hirsutizmin paterni ve erkek tipi saç dökülmesi aile içinde benzer olduğundan deride 5- alfa redüktazın dağılımı genetik yapı ile ilgili olabilir. İdiyopatik hirsutizm olan kadınlarda genellikle ailede aşırı kıl gelişimi vardır (55).

2.2.7.3 Androjen Salgılayan Over Tümörleri

Bu tümörler virilizasyon semptomları ile daha erken tanınır. Bu tümörler arasında granüloza hücreli tümör, tekoma, sertoli-leydig hücreli tümör, gynandroblastoma, disgerminom, teratom ve gonadoblastom yer alır. Nonfonksiyone over tümörleri de androjen üretebilir.

Granüloza hücreli tümörler temel olarak östrojen salgılayan % 10 oranda androjen sekresyonu da yapabilirler, düşük malignite potansiyeli olan tümörler arasında yer alırlar.

Tekoma genellikle benigndir, östrojen salgılar. Lüteinize tekoma androjen üretebilir.

Sertoli-leydig hücreli tümörler en sık görülen virilizan over tümörleridir ve malignite potansiyelleri oldukça düşüktür.

Nonfonksiyonel epitelyal over tümörlerinde ise gebelikte yüksek hCG veya menopozda yüksek LH' nin varlığında tümörü çevreleyen stromanın luteinizasyonu ile androjen üretimi olabilir (56).

Androjen salgılayan over tümörleri kız çocuklarında puberte prekoksya neden olabilirler. Puberte sonrası kadınlarda virilizasyon ortaya çıkar. Semptomlar hızlı gelişme gösterir ve sadece hirsutizm ve akne belirtileri olabilir. Oligomenore veya sekonder amenore sık görülür. Postmenopozal kadınlarda hiperandrojeneminin klinik belirtilerinin yavaş ve uzun sürede gelişmesi, androjen sekrete eden tümör olasılığını ekarte ettirmez.

2.2.7.4. Androjen Salgılayan Adrenal Tümörler

Androjen salgılayan adrenal tümörler nadir görülürler ve aşırı steroid üretimi ve retroperitoneal kitle varlığı ile ilgili belirtiler verirler. Aşırı testosteron, DHEAS ve androstenedion üretimi ile kliteromegali, hirsutizm, temporal saç dökülmesi, kas kitlesinde artma, menstrüel anormallikler ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri görülür.

Adrenokortikal kanserli hastaların % 60' ında hormon sekresyonuna ait klinik bulgular vardır. Cushing sendromu semptomları % 30, virilizasyon % 10 görülür. Adrenokortikal kanserlerin % 3 kadarında mineralokortikoid veya östrojen salgısı vardır. Aşırı hormon salgılayan adrenal tümörler virilizasyon semptomları nedeniyle erken tanınırlar, ancak prognozları yine de kötüdür. Virilizan adrenal kanserde hikaye kısadır ve hastalığın hızlı bir gidişi vardır. Testosteron (> 200 ng/dl) ve DHEAS seviyeleri (> 700 ng/dl) genellikle çok yüksektir. Adrenal tümörler USG, CT veya MR ile görülüp, lokalize edilebilir (57).

Cushing sendromu glukokortikoid, daha az oranda da mineralokortikoid ve androjen fazlalığı semptomları gösterir. En erken belirtilerden biri obezitedir. Cushing sendromu ekzojen olarak kronik glukokortikoid alınması veya endojen olarak artmış otonom kortizol veya ACTH sekresyonu ile olabilir. Pituiter veya ektopik kaynaktan aşırı ACTH veya CRH sekresyonu veya kortizol sekrete eden benign veya malign adrenokortikal tümörden otonom kortizol hipersekresyonu vardır. Endojen Cushing sendromu nadir görülür. % 85' i ACTH bağımlıdır ve bunların % 80' inde neden otonom pituiter ACTH sekresyonudur. Kalan % 20 hastada ektopik ACTH salgısı vardır. Yetişkin kadınlarda kistik akne, oligomenore, oligo veya anovulasyon yaygındır. Erkek tipi saç dökülmesi, kliteromegali ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri özellikle adrenal kanser vakalarında görülür (58).

2.2.7.5. Gebelikle İlişkili Hiperandrojenemi

Gebelikte hiperandrojenemilerin çoğu luteoma veya hiperreaksiyo luteinalis (gestasyonel ovaryan teka lutein kistleri) gibi ovaryan patolojilerden veya nadiren iatrojenik olarak ortaya çıkar.

Luteoma gerçek tümör olmayıp, gebelikte hCG' e ovaryan stromanın aşırı reaksiyonu sonucu gelişir. Solid karakterde olup % 45- 50 bilateraldir, 6- 10 cm' ye kadar büyür ve çoğu kez asemptomatik olup laparotomi esnasında tesadüfen fark edilir.

Luteoma postpartum spontan geriler, cerrahi tedavi gerektirmez. % 35 maternal virilizasyon görülebilir. Maternal virilizasyon görülen vakaların kız fetüslerinde labioskrotal füzyon veya kliteromegali gibi virilizasyon semptomlarının görülme ihtimali % 75- 80 kadardır (59).

Hiperreaksiyo luteinaliste overlerde fokal, hyalinize kalın korteksle birlikte bilateral multipl follikül kistleri vardır. Mol hidatidiform, koryokarsinoma, diabetle birlikte gebelik, multipl veya izoimmünize gebeliklerde görülebilir (60).

2.2.7.6. İatrojenik İlaç Alımı

Testosteron derivesi anabolik androjenik steroidler, progestinler, antiepileptik ilaçlar, danazol, ACTH analogları ve metirapon androjenik etkiler yapabilir. Tüm anabolik steroidlerin hafif androjenik etkileri vardır ve bu hormonların anabolik ve androjenik etkileri aynı reseptör yolu ile olur. Androjenik anabolik steroidler ve progestinler, SHBG sentezini inhibe ederek ve aynı zamanda SHBG' e bağlanıp testosteron ile yer değiştirerek dolaylı olarak serbest testosteron seviyesini artırabilirler. Fenotiazin ve antiepileptik valproik asit gibi obezite ve hiperinsülinemiye indükleyen bazı ilaçlar, aynı zamanda indirekt olarak SHBG' i düşürür. Valproik asit, polikistik over ve klinik hiperandrojenizme neden olabilir. Yeni jenerasyon oral kontraseptiflerdeki progestinlerin androjenik yan etkileri daha azdır ve yine bu ilaçlarda yer alan etinil estradiol de SHBG' i artırarak hirsutizm ve akneyi azaltır (61, 62).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne hirsutizm, infertilite ve adet düzensizliği yakınması ile başvuran tüm olgular PCOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi. PCOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre oligo- anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over görüntüsü olarak kabul edilen 3 kriterden ikisinin bulunması ile PCOS tanısı konuldu.

Bu tanı kriterlerindeki oligo-anovulasyon yılda 6 ve altında adet görme şeklinde adet düzensizliği (oligo-amenore) olarak kabul edildi.

Adetin 2-5. günleri arasında transvajinal USG ile her bir overde 2- 9 mm arası 12 adet ve üzerinde follikülün görülmesi PCO görüntüsü olarak kabul edildi.

Hiperandrojenemi laboratuvar tanısı için serum tT ve DHEAS seviyelerine bakıldı ve tT> 80 ng/dl ve DHEAS> 350 ng/dl değerler yüksek olarak kabul edildi. Ayrıca tT> 200 ng/dl durumunda adrenal tümör ayırıcı tanısı için adrenal bezler bilgisayarlı tomografi ile incelendi.

Klinik hiperandrojeneminin tespiti için üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk hirsutizm yönünden değerlendirildi. Hirsutizm değerlendirilmesinde modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanıldı (Şekil 2). Bu sisteme göre her bölgeye 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. Bu skorlama sisteminde 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak kabul edildi.

Tüm olgularda serum tT, DHEAS, prolaktin, sT3, sT4, TSH, FSH, LH, E2 düzeyleri çalışıldı.

Ayrıca gebe olmayan üreme çağındaki PCOS tanısı almayan 97 kadın kontrol grubu olarak alındı. PCOS olguları için yapılan tüm muayene ve tetkikler kontrol grubu olguları için de yapıldı.

Böylece 2 grup oluşturuldu:

Grup 1: PCOS grubu, 43 olgu,

Grup 2: Kontrol grubu, 97 olgu.

Rotterdam tanı kriterleri ve bu kriterlere ek olarak PCOS kliniğinde rastlanan infertilite, LH/FSH> 2, VKI> 30, E2> 80 ng/dl gibi parametrelerin iki grupta dağılımı incelendi.

Sonuç olarak her iki grupta PCOS'nun klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılım oranları karşılaştırıldı.

Yine PCOS' lu olgular Rotterdam tanı kriterlerine göre 4 fenotipe ayrıldı:

Fenotip 1: Hiperandrojenizm (klinik ve biyokimyasal) + oligoanovülasyon + PCO

Fenotip 2: PCO + Hiperandojenizm (klinik veya biyokimyasal)

Fenotip 3: Hiperandojenizm (klinik veya biyokimyasal) + Oligoanovülasyon

Fenotip 4: PCO + Oligoanovülasyon

Bu fenotiplerin görülme sıklıkları incelendi.

İstatistik incelemede ortalamaların değerlendirilmesinde independent sample T test ve oranların değerlendirilmesinde ise χ^2 testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Grup 1 (PCOS) ve grup 2 (kontrol)' de olguların ortalama yaşı 26.0 ve 26.8 olarak benzer bulundu.

PCOS olgularında en sık rastlanan üç bulgu Rotterdam kriterlerini oluşturan hiperandrojenizm (% 93.0), PCO görüntüsü (% 90.6) ve oligoamenore (% 69.7) idi (Tablo 3).

PCOS'da rastlanan semptom, bulgu ve laboratuvar sonuçları her iki grupta değerlendirildi. Rotterdam tanı kriterlerinde yer alan parametrelerin her iki grupta dağılım oranları tablo 3' te gösterildi. Buna göre grup 1 ve grup 2' de hiperandrojenizm görülme oranı % 93.0 (40/43) ve % 48.4 (47/97) idi ($p < 0.01$). Klinik hiperandrojenizm (hirsutismus) grup 1 ve grup 2'de sırasıyla % 86.0 (37/43) ve % 18.5 (18/97) ($p < 0.001$) biyokimyasal hiperandrojenizm (testosteron ve DHEAS yüksekliği) ise % 79.0 (34/43) ve % 42.2 (41/97) olarak saptandı ($p < 0.05$). Yüksek serum testosteron oranı grup 1'de % 62.7 (27/43) ve grup 2'de % 39.1 (38/97) ($p < 0.05$), yüksek serum DHEAS oranı ise % 18.6 (7/43) ve % 3.1 (3/97) olarak saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 3).

Grup 1 ve 2' de USG'de PCO görüntüsüne rastlama oranı % 90.6 (39/43) ve % 10.3 (10/97) olarak bulundu ($p < 0.001$). Gruplarda oligoanovülasyon oranı ise % 69.7 (30/43) ve % 3.1 (3/97) olarak belirlendi ($p < 0.001$).

Tablo 3: Rotterdam kriterlerinin gruplarda dağılımı

Rotterdam kriterleri	PCOS (n= 43)	Kontrol (n= 93)	p değeri
Hiperandrojenizm	% 93.0 (40/43)	% 48.4 (47/97)	$p < 0.01$
• Klinik hiperandrojenizm (hirsutismus)	% 86.0 (37/43)	% 18.5 (18/97)	$p < 0.001$
• Biyokimyasal hiperandojenizm	% 79.0 (34/43)	% 42.2 (41/97)	$p < 0.05$
○ Testosteron yüksekliği	% 62.7 (27/43)	% 39.1 (38/97)	$p < 0.05$
○ DHEAS yüksekliği	% 18.6 (7/43)	% 3.1 (3/97)	$p < 0.05$
PCO görüntüsü	% 90.6 (39/43)	% 10.3 (10/97)	$p < 0.001$
Oligoamenore	% 69.7 (30/43)	% 3.1 (3/97)	$p < 0.001$

Grup 1 ve 2' de sırasıyla ortalama testosteron seviyeleri 115.0 ve 74.6 ng/dL ($p < 0.001$), ortalama DHEAS düzeyleri 256.0 ve 175.6 ng/dL ($p > 0.01$), ortalama hirsutizm skorları 11.1 ve 5.2 ($p < 0.001$), ortalama yıllık adet sayıları 7.0 ve 12.0 ($p < 0.001$) olarak saptandı (Tablo 4). PCOS grubunda 3 hastada 200 ng/dl üzerinde testosteron yüksekliği

saptandı. Bu hastalara adrenal tümör ayırıcı tanısı için adrenal bilgisayarlı tomografi incelemesi yapıldı. Bu incelemede 3 hastada da sürrenal patoloji saptanmadı.

PCOS da görülebilen diğer bulguların grup 1 ve 2' de dağılım oranları, sırasıyla; İnfertilite % 55.8 (24/43) ve % 8.2 (8/97), 2' nin üzerinde LH/FSH oranı % 41.8 (18/43) ve % 2.0 (2/97), 30' un üzerinde VKİ % 41.8 (18/43) ve % 14.4 (14/97), 80 ng/dl' nin üzerinde E2 % 27.9 (12/43) ve % 4.1 (4/97) ve ortalama VKİ 28.8 ve 26.2 olarak saptandı ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.05$; $p < 0.01$) (Tablo 5).

Grup 1 ve 2' de diğer biyokimyasal hormonal incelemeler yapıldığında sırasıyla ortalama FSH düzeyleri 4.1 ve 6.0 mIU/mL, ortalama LH düzeyleri 7.8 ve 4.3 mIU/mL, ortalama E2 düzeyleri 74.8 ve 47.5 pg/mL, ortalama PRL seviyeleri 10.6 ve 11.6 ng/mL, ortalama sT3 düzeyleri 3.4 ve 3.5 pg/mL, ortalama sT4 seviyeleri 1.4 ve 1.3 ng/dL, ortalama TSH düzeyleri 1.2 ve 1.4 uIU/mL olarak saptandı ($p < 0.001$; $p < 0.01$; $p > 0.001$; $p > 0.001$; $p > 0.001$; $p > 0.001$; $p > 0.001$) (Tablo 6).

Rotterdam tanı kriterlerine göre PCOS tanısı konan grupta fenotip dağılımı tablo-7' de gösterildi. Fenotip 1 % 53.4 (23/43), fenotip 2 % 30.2 (13/43), fenotip 3 % 9.3 (4/43) ve fenotip 4 % 6.9 (3/43) oranında bulundu.

Tablo 4: PCOS' nda rastlanan bazı parametrelerin her iki grupta ortalama değerleri.

Hiperandrojenizm	PCOS (n=43)	Kontrol (n=97)	p değeri
Ortalama testosteron düzeyi (ng/dl)	115.0 ± 59.4	74.6 ± 34.0	< 0.001
Ortalama DHEAS düzeyi (ng/dl)	256.0 ± 131.9	175.6 ± 88.8	= 0.001
Ortalama hirsutizm skorlaması	11.1 ± 4.2	5.2 ± 3.4	< 0.001
Yıllık ortalama adet sayısı	7.0 ± 3.5	12.0 ± 0.2	< 0.001

Tablo 5: PCOS' nda görülen diğer bulguların gruplarda dağılımı.

Bulgular	PCOS (n=43)	Kontrol (n=97)	p değeri
İnfertilite	% 55.8 (24/43)	% 8.2 (8/97)	< 0.001
LH/FSH > 2	% 41.8 (18/43)	% 2.1 (2/97)	< 0.001
VKI > 30	% 41.8 (18/43)	% 14.4 (14/97)	< 0.001
E2 > 80 ng/dl	% 27.9 (12/43)	% 4.1 (4/97)	< 0.05
Ortalama VKİ	28.8 ± 5.4	26.2 ± 3.3	< 0.01

Tablo 6: Ortalama hormon düzeylerinin gruplarda dağılımı.

Hormonlar	PCOS (n=43)	Kontrol (n=97)	P
FSH (mIU/mL)	4.1 ± 1.6	6.0 ± 2.1	< 0.001
LH (mIU/mL)	7.8 ± 7.2	4.3 ± 3.7	< 0.01
E2 (pg/mL)	74.8 ± 66.5	47.5 ± 23.0	> 0.001
PRL (ng/mL)	10.6 ± 5.6	11.6 ± 6.6	NS
sT3 (pg/mL)	3.4 ± 0.8	3.5 ± 0.9	NS
sT4 (ng/dL)	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.2	NS
TSH (uIU/dL)	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.9	NS

Tablo 7: Rotterdam tanı kriterlerine göre fenotiplerin PCOS' nda dağılımı.

Fenotipler	Rotterdam tanı kriterleri	% (n)
Fenotip 1	PCO + Hiperandrojenizm + Oligoanovülasyon	53.4 (23/43)
Fenotip 2	PCO + Hiperandrojenizm	30.2 (13/43)
Fenotip 3	Oligoanovülasyon + Hiperandrojenizm	9.3 (4/43)
Fenotip 4	PCO + Oligoanovülasyon	6.9 (3/43)
Toplam		100 (43/43)

5. TARTIŞMA

PCOS ilk defa 1935' te Stein ve Leventhal tarafından tarif edildi ve uzun süre Stein ve Leventhal Sendromu olarak adlandırıldı (63). 1990 NIH konferansında PCOS tanı kriterleri belirlendi. Daha sonra 2003 yılında Rotterdam tanı kriterleri olarak revize edildi ve son olarak da 2006 yılında Androgen Excess Society Rehberi olarak PCOS tanı kriterleri yayınlandı. Rotterdam tanı kriterlerinde hiperandrojenizm, PCO görüntüsü ve oligoanovulasyon bulunmaktadır (7). PCOS' nda bunlara ek olarak adet düzensizliği, infertilite, obezite, insülin direnci, yüksek GnRH ve LH seviyeleri, artmış (> 2) LH/FSH oranı, rekürren gebelik kaybı, hiperöstrojenizm, hiperlipidemi gibi belirti ve bulgular görülebilir. Ayrıca kardiyovasküler hastalık, diyabet ve endometriyum kanseri için artmış risk vardır (64).

Hiperandrojenizm klinik veya biyokimyasal olarak tarif edilmektedir. Klinik hiperandrojenizm sıklıkla hirsutizm, akne ve alopesi ile ortaya çıkmaktadır. Biyokimyasal hiperandrojenizm ise T ve DHEAS seviyelerinde yükseklik olarak saptanır.

PCOS hastalarında hirsutizm görülme sıklığı çalışmalara göre farklı olarak % 17- 100 arasında geniş bir aralıkta belirtilmektedir (65- 67). Onaltı çalışmayı ve 5647 PCOS' lu olguyu kapsayan bir metaanalizde, Ferriman-Gallwey sistemine göre hirsutizm oranı % 57 olarak bulunmuştur (8).

Çalışmamızda hirsutizm skoru, Ferriman- Gallwey skorlamasına göre 8 ve üzeri olanlar klinik hiperandrojenizm olarak kabul edildi. PCOS olan hastalarda hirsutizm görülme oranı % 86.0 (37/43), kontrol grubunda % 18.5 (18/97) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Çalışmamızda PCOS grubunda saptadığımız hirsutizm oranı literatüre göre yüksekti.

Hirsutizm skoru 8 olarak kabul edildiğinde literatürde genel populasyonda hirsutizm oranı % 5- 10 oranında bildirilirken çalışmamızda kontrol grubunda bu oran yaklaşık % 20 olarak saptandı. Ancak araştırmamızın yapıldığı yerin Akdeniz bölgesinde bulunması nedeniyle bölgemiz insanının vücut kıl yoğunluğu diğer Akdeniz bölge insanlarında olduğu gibi batı toplumlarına göre daha fazladır. Bu durumun kontrol grubunda hirsutizm görülme oranının yüksek çıkmasına yol açtığı düşünülebilir. Bu amaçla normal hirsutizm skoru bölgemiz için daha yüksek, örneğin 10 olarak kabul edilirse PCOS grubunda % 65.1 (28/43) kontrol grubunda % 12.3 (12/97); 12 olarak kabul edilirse PCOS grubunda % 44.1 (19/43), kontrol grubunda % 6.1 (6/97) oranında hirsutizm saptanacaktır. Tüm bu sonuçlar bölgemizde hirsutizm görülme sıklığının literatürde bildirilen oranlardan yüksek olduğunu veya literatürde normal populasyon için sınır kabul edilen 8 skorunun bölgemiz için düşük kaldığını gösterir.

PCOS'da serum tT düzeyi olguların yaklaşık % 60'ında yüksek olarak bildirilmektedir. Conway ve ark. 556 PCOS olgusunun % 22.3'ünde, Legro ve ark. 626 olgunun % 60.8'inde, Hahn ve ark. 200 olgunun % 81'inde yüksek tT düzeyi bildirmişlerdir (68- 70). Altı çalışmayı ve 3464 PCOS olgusunu kapsayan bir metaanalizde ise tT yüksekliği % 37 olarak rapor edilmiştir (8).

Çalışmamızda PCOS grubunda testosteron yüksekliği % 62.7 (27/43) oranında literatür ile uyumlu bulundu. Ancak kontrol grubunda da % 39.1 (38/97) olarak yüksek oranda saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kontrol grubumuzda % 39 oranında tT değerinin yüksek bulunması bölgemiz için PCOS tanısında tT önemini azaltabilir. Oysaki $tT > 100$ ng/dl kabul edildiğinde PCOS grubunda % 51.1 (22/43), kontrol grubunda % 19.5 (19/97) oranında biyokimyasal hiperandrojenizm saptanacaktı. Bu sonuçlar bölgemizde testosteron yüksekliğinin normal popülasyonda literatürde bildirilen oranlardan yüksek olduğu veya literatürde normal popülasyon için sınır kabul edilen $tT > 80$ ng/dL değerinin bölgemiz için düşük kaldığını gösterir.

Serum DHEAS düzeyiyle ilgili olarak Orio ve ark. 100 PCOS olgusunun % 27'inde, Chang ve ark. 316 PCOS olgusunun % 22.5'inde, Hahn ve ark. 200 PCOS olgusunun % 38'inde yüksek oranlar saptamışlardır (66, 70, 71). Ayrıca başka bir çalışmada PCOS olgularının yaklaşık % 25'inde DHEAS seviyelerinde hafif artış olduğu belirtilmiştir (72).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PCOS olgularının % 18.6'ında (7/43) DHEAS yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$). Çalışmamızda ortalama DHEAS değeri PCOS olgularında 256 ng/ dl iken, kontrol grubunda 175 ng/dl idi. Literatürde ise PCOS grubunda 205 ng/dl ve kontrol grubunda 92 ng/dl idi (73). Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi ortalama DHEAS seviyeleri bölgemizde literatüre göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm PCOS olgularında % 93.0 (40/43) ve kontrol grubunda % 48.4 (47/97) oranında tespit edildi. Yine hem testosteron hem de DHEAS seviyeleri PCOS ve kontrol grubunda yüksek bulundu. Vücut kıl dağılımının Akdeniz bölgesinde diğer bölgelere göre daha belirgin olduğu bilinmektedir ve bu durum çalışmamızda saptadığımız her iki gruptaki 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.

PCO görüntüsü, Rotterdam tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Görülme sıklığı çalışmalarda geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Orio ve ark. 100 PCOS olgusunda % 33, Amer ve ark. 161 PCOS olgusunda % 57.8, Rajkhowa ve ark. 153 PCOS olgusunda % 92.2, Williamson ve ark. 162 PCOS olgusunda % 99.2 oranında PCO görüntüsü rapor etmişlerdir

(66, 74- 76). Oniki çalışmayı ve 2727 PCOS olgusunu içeren bir metaanalizde PCO görüntüsü % 76.9 oranında bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda USG'de PCO görüntüsü PCOS grubunda % 90.6 (39/43), kontrol grubunda % 10.3 (10/97) olarak saptandı ($p < 0.001$). Bu sonuca göre PCO görüntüsü PCOS' lu olgularda 2. sıklıkta görülen bulgu idi. Bu yüksek oran PCO görüntüsünün PCOS tanısında önemini ve tanı kriterleri arasında yer almasının nedenini açıklar. Bilindiği gibi 1990 NIH tanı kriterlerinde PCO görüntüsü yer almamaktaydı. Ayrıca kontrol grubunda % 48 oranında hiperandrojenizm bulunmasına karşılık PCO görüntüsünün % 10.3 gibi düşük saptanması göz önüne alındığında PCO görüntüsünün ayırıcı tanıda daha anlamlı olduğu anlaşılabilir.

Ancak dezavantaj olarak PCOS' lu olguların % 10- 30' unda PCO görülmediği ve ayrıca normal populasyonda da yaklaşık % 23' e varan oranlarda PCO görüntüsünün saptandığı bildirilmektedir. Bu durumlar yanlış pozitiflik ve yanlış negatifliklere neden olmaktadır (77).

PCOS olgularında oligomenore sıklıkla görülmektedir. Balen ve ark. 1741 PCOS olgusunda % 59.9, Carmina ve ark. 332 PCOS olgusunda % 87.3, Haddad ve ark. 146 PCOS olgusunda % 82.2, Glueck ve ark. 138 PCOS olgusunda % 100 oranında oligoanovulasyon rapor etmişlerdir (67, 78- 80). On sekiz çalışma ve 5659 olgunun incelendiği bir metaanalizde oligomenore % 78 oranında görülmüştür (8).

Çalışmamızda PCOS ve kontrol grubu olgularında yıllık ortalama adet sayısı 7 ve 12 iken oligomenore oranı gruplarda % 69.7 (30/43) ve % 3.1 (3/97) olarak bulundu ($p < 0.001$). PCOS grubunda bulunan oligomenore oranı literatür ile uyumlu idi. Ayrıca oligomenore PCOS'da en sıklıkla görülen 3. bulgu olmasına rağmen kontrol grubunda ileri derecede düşük oranda bulunması ve buna karşın hiperandrojenizm ve PCO görüntüsünün kontrol grubunda daha yüksek oranda görülmesi oligomenore bulgusunun da PCOS tanısında önemli olduğunu gösterir.

Rotterdam tanı kriterlerine göre PCOS tanısında şart olmamakla birlikte, hiperandrojenizm yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi önerilmektedir. Hiperandrojenizm yapan diğer sebepler konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümör, Cushing sendromu, ilaç kullanımı vb' dir. Ayrıca hiperprolaktinemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi hastalıklar da ovulatuvar disfonksiyon ve oligomenoreye neden olabilmektedir.

PCOS hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğunu, Balen ve ark. 1871 olguda % 0, Azziz ve ark. 873 olguda % 0.7 olarak saptarken Janssen ve ark. 175 olguda % 20.6 gibi yüksek oranda bulmuşlardır (41, 67, 81). Beş çalışmayı kapsayan metaanalizde PCOS'da tiroid fonksiyon bozukluğu % 1.2 olarak rapor edilmiştir (8).

Ayrıca bazı çalışmalarda PCOS olgularında hiperprolaktinemi incelenmiş ve Glinborg ve ark. 340 olguda % 2.3, Escobar- Morreale ve ark. 109 olguda % 3.7, Khoury ve ark. 112 olguda % 15.2 oranında hiperprolaktinemi rapor etmişlerdir (65, 82, 83). Yine 9 çalışmayı kapsayan metaanalizinde PCOS olgularında hiperprolaktinemi % 4.3 olarak rapor edilmiştir (8).

Ayrıca 8 çalışmayı kapsayan bir başka metaanalizde konjenital adrenal hiperplazi % 2.3, androjen sekrete eden tümör % 0.2 oranında görülmüştür (8).

Hiperandrojenemi yapan diğer nedenler değerlendirildiğinde PCOS olgularının yaklaşık % 5- 10' unda konjenital adrenal hiperplazi, adrenal tümör, Cushing sendromu, ilaç kullanımı, hiperprolaktinemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi androjen salınımı yapan başka patolojiler tespit edilmektedir (8).

Çalışmamızda PCOS olgularının hiçbirinde bu hastalıklar (hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, adrenal tümör, eksojen ilaç alımı, Cushing sendromu vb) tespit edilmedi. Bu nedenle PCOS tanısında ekarte edilmesi önerilen diğer nedenlerin yüksek oranda olmadığı düşünülebilir.

Dünya sağlık örgütü (WHO) infertiliteyi 7 grup olarak sınıflandırmış olup, bu sınıflandırma içerisinde PCOS, ovulatuvar disfonksiyon olarak Grup 2'de yer almaktadır. PCOS olgularında yaklaşık % 70 oranında ovulatuvar infertilite görülmektedir (84). Çalışmamızda infertilite, PCOS grubunda % 55.8 (24/43), kontrol grubunda % 8.2 (8/97) oranında tespit edildi. Gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark vardı ($p < 0.001$).

PCOS olgularında LH pulslarının sıklığı ve amplitüdünde artış olmaktadır. Bunun sonucu olarak PCOS' da artmış LH seviyesi ve LH/FSH oranı görülmektedir. Artmış LH/FSH oranı $> 2- 2.5$ olarak kabul edilmektedir (85). PCOS olgularında LH/FSH oranında artış özellikle non-obez grupta belirgindir. Bu grupta LH/FSH > 2 oranı % 60- 70 olarak bildirilmektedir (86). Bağış ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada 2' den yüksek LH/FSH oranını PCOS' lu olguların sadece %15' inde saptamışlar ve tanısal değerinin olmadığı sonucuna varmışlardır (87).

Bunun tersine, çalışmamızda 2' nin üzerinde LH/FSH oranı PCOS grubunda % 41.8 (18/43), kontrol grubunda % 2.0 (2/97) olarak saptandı ve fark ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$).

PCOS' nda özellikle santral tipte olmak üzere % 30- 75 oranında obezite görülmektedir. Bu hastalarda özellikle insülin rezistansı belirgindir. Obez ve insülin rezistansı olan bu grupta özellikle ileri yaşlarda metabolik sendrom gelişebilmektedir. Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite

ve hiperglisemi ile karakterizedir. Yine PCOS hastalarında tip 2 diabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrial kanser için artmış risk mevcuttur (88).

Biz çalışmamızda PCOS ve kontrol grubunda ortalama VKİ' ni sırasıyla 28.8 ve 26.2 olarak saptadık ($p<0.01$). Obezite sınırını $VKİ> 30$ olarak kabul ettiğimizde obez olgu oranları sırasıyla % 41.8 (18/43) ve % 14.4 (14/97) olarak belirlendi ve gruplar arasındaki fark ileri derecede anlamlı idi ($p<0.001$). Bu sonuç obezitenin PCOS' nda tanıyı destekleyen bulgulardan biri olduğunu göstermektedir.

PCOS' da genellikle östrojen sekresyonunda anormallikler görülmektedir. Hiperöstrojenizm PCOS' nda ortaya çıkmakta ve çeşitli patolojilere neden olabilmektedir (89). Çalışmamızda hiperöstrojenemi sınırı olarak mensin 3. günü $E2> 80$ ng/dl olarak kabul edildi. Buna göre hiperöstrojenemi olan olgu oranları PCOS' nda % 27.9 (12/43), kontrol grubunda % 4.1 (4/97) idi ($p< 0.05$). Bu sonuç hiperöstrojeneminin PCOS' nda bir bulgu olduğunu ve tanıyı destekleyen bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu sonuçlar gösteriyor ki tanı kriterlerini oluşturan hiperandrojenizm, PCO görüntüsü ve oligoanovulasyon dışında, bunlara ek olarak daha birçok bulgu PCOS' nda görülebilmektedir. Bu bulgular tanının bir parçası olmamakla birlikte, PCOS tanısını desteklemek amacıyla kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

1- PCOS' unda tanı kriterlerinde yer alan parametreler, görülme sıklığına göre sırasıyla hiperandrojenizm (% 93), PCO görüntüsü (% 90) ve oligoamenore (% 69) olarak tespit edildi.

2- Hiperandrojenizm en sık görülen bulgu olmasına rağmen kontrol grubunda da yüksek oranda idi (% 48). Bu nedenle iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı, fakat belirgin değildi.

3- Hiperandrojenizmin kontrol grubunda da yüksek olmasının sebebi testosteron yüksekliği olarak belirlendi (% 39). Buda bölgemiz populasyonunda testosteron seviyelerinin literatürdeki populasyonlara göre yüksek olduğunu gösterir.

4- Hirsutizm oranı kontrol grubunda % 18 olarak literatüre göre yüksek saptandı. Ancak araştırmamızın yapıldığı yerin Akdeniz bölgesinde bulunması nedeniyle bölgemiz insanının vücut kıl yoğunluğu diğer Akdeniz bölge insanlarında olduğu gibi batı toplumlarına göre daha fazladır. Bu durumun kontrol grubunda hirsutizm görülme oranının yüksek çıkmasına yol açtığını düşünüyoruz.

5- PCOS'da oligoamenore tanıda 3. sıklıkta görülen bir bulgu olmasına rağmen, diğer kriterlere göre kontrol grubunda belirgin olarak düşük bulunması nedeniyle PCOS' nun tanısında bu kriterin de diğer kriterler kadar önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6- Artmış LH/FSH oranı, obezite, hiperöstrojenizm, infertilite gibi bulgular PCOS grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu. Bu bulgular PCOS tanısı için yardımcı parametreler olarak kullanılabilir.

7- PCOS grubunda diğer nedenlerin ekarte edilmesi amacıyla yapılan incelemede herhangi bir başka patoloji saptanmadı. Bu nedenle PCOS tanısında ekarte edilmesi önerilen diğer nedenlerin çok yüksek oranda olmadığı düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;465-91.
- 2- Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum Reprod 1996;11:29-39.
- 3- Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:355-9.
- 4- Rajkhowa M, Glass MR, Rutherford AJ et al. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? BJOG 2000;107:11-8.
- 5- Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. BMJ 1998;317:329-32.
- 6- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007;25:685-97.
- 7- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19-25.
- 8- Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4237-45.
- 9- Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. South Med J 2001;94:190-6.
- 10- Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the woman with polycystic ovarian syndrome. Prim Care Update Ob Gyns 2000;7:275-8.
- 11- Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. Med J Aust 1998;169:537-40.
- 12- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol 1989;31:87-120.
- 13- Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol 1987;1:235-45.
- 14- Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987;1:113-31

- 15- Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2
- 16- Toprak S, Yonem A, Cakir B et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
- 17- Tıraş B. Polikistik over sendromunda tanı ve yönetim. *Türk Jinekoloji Derneği Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 1998;2:55-60.
- 18- Özkılıç T, Arıkan İ, Abalı R ve ark. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2006;20:11-9.
- 19- Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:685-706.
- 20- Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:245-54.
- 21- Diamanti-Kandarakis E, Papailiou J, Palimeri S. Hyperandrogenemia: pathophysiology and its role in ovulatory dysfunction in PCOS. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3:198-204.
- 22- Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109-14.
- 23- Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
- 24- Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
- 25- Farguhan CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gyneacol* 1994;34:67-72
- 26- Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology* 1999;151:779-80
- 27- Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP et al. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000;74:547-9
- 28- Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:137-40
- 29- Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-407.

- 30- Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:394-400.
- 31- Berek JS. *Novak Jinekoloji*. 13. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2004;876
- 32- Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211-20.
- 33- Phipps WR. Polycystic ovary syndrome an ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:165-82.
- 34- Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:773-88.
- 35- Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991;12:3.
- 36- Kirschner MA, Samojik E, Drejda M et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473-6.
- 37- Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935 *New Engl J Med* 1992;327:1350-8.
- 38- O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA et al. Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1241.
- 39- Dunaif A, Xia J, Book C.B et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-5
- 40- Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101: 1995-1007-10
- 41- Azziz R, Sanchez L.A, Knochenhouer E.S et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-62.
- 42- Barth JH. Investigations in the assessment and management of patients with hirsutism. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:187-92.
- 43- Azziz R, Carmina E, Sawaya M. E. Idiopathic hirsutism. *Endocrine Rev* 2000; 21:347-62.
- 44- Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-48.
- 45- Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:827-35.
- 46- Loriaux DL. *Cecil text book of medicine*, 21.th ed, Saunders, Philadelphia 2000, 1250-7.

- 47- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
- 48- Deplewski D and Rosenfield R.L. Role of hormones pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev* 2000; 21:363-92.
- 49- Soliman N.F, Wardle P.G. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev in Gynecol and Perinatal Practice* 2006;23:1-8.
- 50- Carr BR. *Williams textbook of endocrinology*, 9. th ed, Saunders, Philadelphia 1998, 751-817.
- 51- Ehrmann DA. *Harrison's principles of internal medicine*, 15.th ed, McGraw-Hill, New York 2001, 297-301.
- 52- Rosenfield R.L. Hirsutism. *New Engl J Med* 2005;353:2578-88.
- 53- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
- 54- Azziz R, Carmine E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:437-62.
- 55- Elghblawi E. Idiopathic hirsutism: excessive bodily and facial hair in women. *Br J Nurs.* 2008;17:192-7.
- 56- Diab DL, Faiman C, Siperstein AE et al. Virilizing ovarian Leydig cell tumor in a woman with subclinical Cushing syndrome. *Endocr Pract* 2008;14:358-61.
- 57- Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2001;14:1309-15.
- 58- Tsigos C, Chrousos GP. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Annu Rev Med* 1996;47:443-61.
- 59- McClamrock HD, Adashi EY. *Androgen excess disorders in women.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 601-12.
- 60- McClamrock HD, Adashi YE. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1992;57:25-30.
- 61- Tosi A, Misciali C, Piraccini BM et al. Drug induced hair loss and hair growth incidence, management and avoidance. *Drug safety* 1994;10:310-7.
- 62- Cortet-Rudelli C, Desailoud R, Dewailly D. *Androgen excess disorders in women.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 613-21.
- 63- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181.
- 64- Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003;70:31-3.

- 65- Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP et al. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J* 1996;114:1222-5.
- 66- Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S et al. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5887-92.
- 67- Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
- 68- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70
- 69- Legro RS, Myers ER, Barnhart HX et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 2006;86:914-33
- 70- Hahn S, Tan S, Elsenbruch S et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005;37:438-44
- 71- Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005;83:1717-23.
- 72- Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;62:644-9.
- 73- Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Levine LS, Oberfield SE. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4682-8.
- 74- Amer SA, Li TC, Bygrave C et al. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1616-22.
- 75- Rajkhowa M, Talbot JA, Jones PW et al. Prevalence of an immunological LH beta-subunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43:297-303.
- 76- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2001;41:202-6.

- 77- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol* 1992;37:127-34.
- 78- Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421- 23.
- 79- Haddad L, Evans JC, Gharani N et al. Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2606-10.
- 80- Glueck CJ, Papanna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15.
- 81- Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-9.
- 82- Glinborg D, Henriksen JE, Andersen M et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril* 2004;82:1570-9.
- 83- Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:1697-9.
- 84- Brassard M, Ainmelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008;92:1163-92.
- 85- Taylor AE, McCourt B, Martin KA. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
- 86- American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2005;11:125-34.
- 87- Bağış HT, Hacıvelioğlu S, Haydardedeoğlu B ve ark. Polikistik Over Sendromlu İnsülin Rezistansı Bozulmuş Oral Glukoz Testi ve Diabetes Mellitus Sıklığı. *TJOD Derg* 2008;5:99-104
- 88- Ehrmann DA. Medical progress: Polycystic ovary syndrome. *J Engl J Med* 2005;352:1223-36.
- 89- Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-408.