



T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU BULUNAN  
HASTALARIN BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA  
İNSÜLİN DİRENCİ, GLUKOZ İNTOLERANSI VE  
POLİKİSTİK OVER SENDROMU SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHTAP ÖZOCAK

KAYSERİ 2005



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU BULUNAN HASTALARIN BİRİNCİ DERECE  
YAKINLARINDA İNSÜLİN DİRENCİ, GLUKOZ İNTOLERANSI VE POLİKİSTİK OVER  
SENDROMU SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHTAP ÖZOCAK

Danışman

DOÇ. DR. KÜRŞAD ÜNLÜHIZARCI

KAYSERİ 2005

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET .....	vi
SUMMARY .....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
HİRSUTİZM TANIMI.....	3
KIL GELİŞİMİ .....	4
KIL BÜYÜMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER .....	5
ANDROJENLER, BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI.....	6
HİRSUTİZMİN KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ .....	8
HİRSUTİZM NEDENLERİ.....	9
POLİKİSTİK OVER SENDROMU .....	13
HASTALAR VE YÖNTEM .....	23
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA .....	34
SONUÇLAR .....	40
KAYNAKLAR .....	42
TEZ ONAY SAYFASI.....	49

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütölmesi aőamasında yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine çok teşekkür ederim.

Ayrıca yaőamımın her dönemindeki destekleri, emekleri ve güvenleri için de aileme sonsuz teőekkürler...

## KISALTMALAR

11-S	: 11-deoksikortizol
17-OHP	: 17-hidroksiprogesteron
ACTH	: Adrenokortikotrofik hormon
AUC	: Eğrinin altında kalan alan
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedionsülfat
E2	: Östradiol
ET1	: Endotelin-1
FGS	: Ferriman ve Gallwey Skor
FSH	: Follikül stimülan hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1
İH	: İdiyopatik hirsutizm
KVH	: Kardiyo vasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon

NKAH	: Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
P450scc	: Sitokrom p450 yan zincir ayırımı
PAI-1	: Plazma aktivatör inhibitör-1
PKO	: Polikistik over
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
ST	: Serbest testosteron
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
Tip 2 DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TT	: Total testosteron
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

## TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Hirsutizm nedenleri	10
Tablo 2: Polikistik over sendromu tanı kriterleri	13
Tablo 3: PKOS'nda klinik bulgular ve sıklığı	14
Tablo 4: Vaka ve kontrol grubunun klinik ve hormonal özellikleri	29
Tablo 5: Vaka ve kontrol grubu insülin direnci parametreleri	30
Tablo 6: Vaka ve kontrol grubun buserelin testine cevapları	31
Tablo 7: PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi ve PKOS olan vakalar çıkarıldıktan sonraki OGTT cevaplarının değerlendirilmesi	32
Tablo 8: PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi ve PKOS olan vakalar çıkarıldıktan sonra buserelin testi cevaplarının değerlendirilmesi	33

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1: Steroid hormon biyosentezi	7
Şekil 2: İnsülin sinyal iletiminde ‘‘serin fosforilasyonu’’nun rolü	16
Şekil 3: Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi	24
Şekil 4: PKOS’ lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi sebepleri ve sıklığı	31
Şekil 5: Vaka grubunda PKOS’ la ilişkili semptom ve bulgu oranları	33



## ÖZET

**AMAÇ:** Polikistik over sendromu premenapozal kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen yaygın bir endokrin hastalıktır. PKOS'lu erişkin kadınlar %30-40'a ulaşan oranlarda bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus prevalansına sahiptirler. Diğer yandan PKOS'un aile içi birikiminin varlığı genetik etyolojisine işaret etmektedir. Bu bulgulardan dolayı bu çalışmada PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında glukoz intoleransı ve insülin direnci sıklığının tespit edilmesi amaçlandı.

**HASTALAR VE METOD:** Bu çalışmaya 66 PKOS'lu hastanın 70 birinci derece yakını (indeks vakaların kız kardeş veya anneleri) ve uygun yaşta 20 sağlıklı kadın kontrol grubu alındı. Tüm indeks vakalara ESRM/ASRM konsensus kriterlerine göre PKOS tanısı konuldu. Birinci derece yakınlar ve kontrol grubundaki kişilere menstrüel siklusun foliküler fazında değerlendirme yapıldı. Bazal kan örnekleri FSH, LH, östradiol, serbest testosteron, DHEAS, androstenedion, insülin ve açlık kan şekeri ölçümü için alındı ve OGTT yapıldı. İnsülin direnci HOMA skoru kullanılarak değerlendirildi. Ovaryan steroidogenezi araştırmak amacı ile buserelin testi yapıldı.

**SONUÇLAR:** VKİ ve ortalama yaş kontrol grup ve birinci derece yakınlarda benzerdi. Birinci derece yakınlarda bazal DHEAS, total testosteron ve FSH düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0.05$ ), bazal 17-OHP düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Birinci derece yakınardan 18 kişide hiperandrojenemi ve/veya hiperandrojenizm bulunmaktaydı, 11'inde (%15.7) oligomenore, 7'sinde (%10) polikistik ovaryan değişiklik vardı. Bu vakalardan 10'unda polikistik over sendromu bulunmaktaydı. Hiperandrojenemi/hiperandrojenizmin altta yatan nedenleri tespit edildi. Birinci derece yakınların 10'unda (%14.2) PKOS, 6'sında (%8.5) idiyopatik hirsutizm, 3'ünde (%4.2) idiyopatik hiperandrojenemi bulunmakta idi. Birinci derece yakınların 22'sinde (%31.4) akne, 11'inde (%15.7) alopesi ve 2'sinde (%2.8) infertilite bulunuyordu. Birinci derece yakınardan 4'ünde (%5.7) BGT'ı tespit edilirken indeks vakalarda BGT oranı %10.6 idi. Birinci derece yakınlar

kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış AKŞ ve bazal insülin seviyelerine sahipti, ayrıca OGTT'ye pik ve AUC glukoz cevapları ve HOMA skoru kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. Vaka ve kontrol grubunda bazal FSH, LH ve östradiol düzeyleri benzerdi. Birinci derece yakınlarında buserelin testine pik ve AUC LH cevapları kontrol grubuna göre düşük iken, pik ve AUC östradiol cevapları kontrol grubuna göre yüksekti. FSH ve 17-OHP cevapları benzerdi.

**SONUÇ:** Sonuç olarak verilerimiz PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında artmış glukoz intoleransı olduğunu göstermektedir. Ayrıca birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi/hiperandrojenizm prevalansı da artmıştır.

**ANAHTAR KELİMELER:** PKOS ve birinci derece yakını, insülin direnci

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder affecting approximately 5-10% of premenopausal women. Adult women with PCOS have increased prevalence rates of impaired glucose tolerance (IGT) or type 2 diabetes mellitus, up to 30-40%. On the other hand familial aggregation of PCOS consistent with a genetic etiology has been suggested. In view of these findings we have intended to investigate the prevalence of PCOS, glucose intolerance and insulin resistance in the female first degree relatives of the PCOS patients.

**PATIENTS AND METHODS:** Seventy first degree relatives (sisters or mothers of index cases) of 66 patients with PCOS and 20 BMI and age matched healthy women were involved in the study. All the index cases were diagnosed as PCOS according to the ESRM/ASRM consensus criteria. The first degree relatives and the control subjects were evaluated in the follicular phase of their menstrual cycle. Baseline blood sample was obtained for the determination of FSH, LH, estradiol, free testosterone, DHEAS, androstenedione, insulin and fasting plasma glucose and an OGTT was performed. The insulin resistance was also evaluated by HOMA score. Buserelin testing was performed to investigate ovarian steroidogenesis.

**RESULTS:** The mean age and BMI of the first degree relatives and control subjects were similar. The first degree relatives had significantly higher basal DHEAS, total testosterone and FSH levels ( $p < 0.05$ ) than in control subjects and basal 17-OHP levels significantly lower ( $p < 0.05$ ). Eighteen (%25.7) of the first degree relatives were suffering from hyperandrogenemia and/or hyperandrogenism, 11 (%15.7) had oligomenorrhea and 7 (%10) had polycystic ovarian changes. Overall 10 had polycystic ovary syndrome. The underlying causes of the hyperandrogenemia/hyperandrogenism are ten (%14.2) of the first degree relatives were PCOS, six (%8.5) of the first degree relatives were idiopathic hirsutism, three (%4.2) of the first degree relatives were idiopathic hyperandrogenemia.

Twenty two (31.4 %) of the first degree relatives were suffering from acne, 11 (%15.7) had alopecia, 2 (%2.8) had infertility. Four (%5.7) of the first degree relatives showed IGT while 10.6 % (7 of the 66) of the index cases had IGT. The first degree relatives had significantly higher FPG ( $p<0.05$ ) and basal insulin level ( $p<0.05$ ) than in control subjects. Peak and AUC insulin ( $p<0.05$ ) and AUC glucose responses to OGTT ( $p<0.05$ ) were significantly higher in the first degree relatives than in the control subjects. HOMA score of the first degree relatives was significantly ( $p<0.05$ ) higher than in the control subjects. Basal FSH, LH and estradiol levels were similar between the first degree relatives and control subjects. Peak ( $p<0.05$ ) and AUC ( $p<0.05$ ) LH responses to buserelin testing were lower in the first degree relatives than in the control subjects while peak ( $p<0.05$ ) and AUC ( $p<0.05$ ) estradiol responses to buserelin were higher in the first degree relatives than in control subjects. FSH and 17-OHP responses to buserelin testing were similar.

**CONCLUSIONS:** In conclusion, our data suggest that first degree relatives of PCOS women also have an increased risk of glucose intolerance. The first degree relatives also have an increased prevalence of hyperandrogenemia/ hyperandrogenism.

**KEY WORDS:** PCOS and first degree relative, insulin resistance

## GİRİŞ VE AMAÇ

Hirsutizm kadınlarda erkek tipi kıl büyümesi olarak tanımlanır ve kadınların %5-8'ini etkiler (1). Dolaşımdaki artmış androjen konsantrasyonu, kıl follikülündeki pilosebase ünitenin normal androjen düzeylerine hassasiyeti veya bu faktörlerin kombinasyonu hirsutizme sebep olur (1-3). Hirsutizmin %90'dan fazla sebebini oluşturan polikistik over sendromu (PKOS) ve idiyopatik hirsutizm (İH) gibi benign sebepler iken daha az sıklıkla konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve androjen sekrete eden adrenal veya ovaryan tümörlerdir (3). PKOS menstrüel anormallikler, hirsutizm ve obezite ile karakterize yaygın ve heterojen bir hastalıktır. Morfolojik ve hormonal kriterler kullanıldığında reproduktif yaştaki kadınlar arasında PKOS prevalansı %5-10 arasındadır (4).

PKOS çok yaygın bir endokrinopatidir ve anovulatuvar infertilitenin en önemli sebebidir. Yaşamın ilerleyen döneminde Tip 2 diabetes mellitus için risk faktörüdür. PKOS'nun kadın sağlığındaki önemine rağmen etyolojisi hakkında çok az bilgi mevcuttur (4,5).

PKOS'nda ailevi kümelenme bilindiğinden etyolojide rol oynayabilecek anahtar genleri tanımlamak amacıyla klinik ve moleküler genetik çalışmalar üzerinde durulmuştur. PKOS genetik olarak da heterojen bir yapı gösteren ve çevresel faktörlerle etkileşim sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (3-5).

Hastalığın ailevi yatkınlığı dikkate alınarak bu çalışmada PKOS bulunan kişilerin birinci derece kadın yakınlarında hirsutizm, PKOS, insülin direnci, glukoz intoleransı prevalansının araştırılması amaçlandı. Ayrıca buserelin testi ile PKOS'lu kişilerin birinci derece yakınlarında hipotalomo-hipofizer-ovaryan aks değerlendirildi.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM

Hirsutizm kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde aşırı terminal kıl büyümesi olarak tanımlanabilir. Hirsutizm; androjen fazlalığı veya normal androjen düzeylerinde kıl follikülünün androjenlere hassasiyetinin artması sonucu gelişir (6). Pilosebace ünitelerinde androjenlerin etkileri nedeniyle olur ve sıklıkla akne ve yağlı cilt ile birlikte (7). Bir hastalık olmaktan ziyade hiperandrojeneminin cilt bulgusu olarak değerlendirilmelidir (1). Hirsutizm kadınları fiziksel ve psikolojik yönden etkileyen önemli bir sorundur (6-8).

Hirsutizm doğurganlık çağındaki kadın populasyonun %5-8'ini etkiler (1). En yaygın sebebi kronik anovulasyonun eşlik ettiği polikistik over sendromu ve idiyopatik hirsutizm olmakla birlikte daha az sıklıkla Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal ve over tümörleri de nedenler arasındadır (3).

Pratikte çok defa hirsutizm ile hipertrikozis eş anlamlı olarak kullanılırsa da; hipertrikozis farklı bir durumu yansıtır, androjenlere bağlı bir olay değildir ve hirsutizmden ayrılması gerekir (9). Anoreksia nervosa ve hipertiroidizm gibi metabolik nedenler veya bazı ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir (6,9). Ayrıca kollar ve bacaklar gibi amboseksüel alanlarda sınırlı kıllanma artışının familial veya etnik temeli olabileceği ve tedaviye zayıf cevap vereceği de unutulmamalıdır (6).

Hirsutizm genellikle benign sebeplere bağlıdır ve virilizasyondan da ayırt edilmelidir (10). Virilizm; dolaşımdaki artmış androjen düzeylerinin kadında

kıllanma artışı yanında bazı somatik değişikliklere neden olmasdır. Bu değişiklikler; alın saç çizgisinde gerileme, sesin kalınlaşması, meme atrofisi, klitoris hipertrofisi, artmış kas kitlesi ve normal kadın vücut hatlarının kaybıdır (11). Virilizasyon genellikle malign androjen sekrete eden tümör veya androjenik ilaç kullanımı gibi durumlarda olduğu gibi dolaşan androjen seviyesinde ani artış ile birlikte (10).

### **KIL GELİŞİMİ**

Vücutu kaplayan yaklaşık elli milyon kıl follikülü vardır. Bunlardan 100-150 bini saçlı deride geri kalanı yüz ve diğer vücut bölgelerindedir (1,12). Kıl follikülerinin sayısı doğumdan önce sabittir; doğumdan sonra oluşan çok az yeni kıl follikülü vardır ve 40 yaşından sonra kıl follikül sayısı giderek azalmaktadır (1,6,13,14).

Yapısal olarak 3 tip kıl vardır

1. Lanugo; fetus cildini kaplayan yumuşak kıllardır ve postpartum 1.- 4. aylarda dökülür (1,13,15).
2. Vellus tipi kıllar; ince, yumuşak kıllardır; fakat lanugo kıllardan daha uzundur. Genellikle non-pigmente, boyları 2mm' den az ve vücudun kılsız bölgelerini kaplar (1,13,14).
3. Terminal kıllar; uzun pigmentedir. Bu kıllar her iki cinste kaş, kirpik, saç, pubik bölge, aksilla ve erkeklerde yüz ve vücudun büyük kısmında bulunur (1,13).

Kıl büyüme döngüsü üç fazdan oluşmaktadır. Birinci faz anagen faz; aktif fazdır ve kıl büyümesi bu süre boyunca devam eder. İkinci faz ; kısa süreli geçiş fazı olan katagen faz ve son olarak üçüncü faz dinlenme fazı telogen fazdır. En uzun faz büyüme fazıdır. Anagen faz süresi vücudun değişik bölgelerinde değişkenlik gösterir ve hormonal ve çevresel faktörlerden etkilenir. Normal fizyolojik durumda saçlı derideki kılların %85'i anagen fazdadır (3). İnsanlarda kıl büyümesinin sürekli gibi görünmesinin sebebi; farklı kıl folliküllerinde büyüme fazının senkron olmamasından kaynaklanır.



## **KIL BÜYÜMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Seks steroidleri ve birçok sistemik ve lokal faktörler doğrudan veya dolaylı olarak dermal papilla üzerinde etki ederek kıl gelişimini düzenlerler.

### **1. Lokal ve sistemik faktörler**

Kıl büyümesini etkileyen çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tanımlanmıştır. Bu faktörlerin dermal papillaya etki ederek büyümeyi hızlandıran, matrix metalloproteinazı olan stromalizin sentezini artırmak suretiyle kıl büyümesini düzenledikleri tahmin edilmektedir. Son zamanlarda bulunan basic fibroblast büyüme faktörü ve platelet derive büyüme faktörü dermal papilla hücreleri için potansiyel büyüme faktörleridir. Dermal papilla hücreleri, kıl matriks hücrelerinin proliferasyonunu etkileyen çok çeşitli sitokinler üretirler. Bunların bir kısmı stimülatör bir kısmı ise inhibitördür. Tiroid ve büyüme hormonu gibi diğer hormonlar da kıl gelişimini etkileyebilir. Genelde bu hormonların eksikliği (hastalık veya ilaç ilişkili durumlar) saçlı deri ve vücut kıllarında anagen/telogen oranını değiştirir (1,12,15).

### **2. Deri 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi**

Vücut kılları arasında kişisel ve farklı cilt bölgelerinde belirgin farklılık olması 5 alfa redüktaz enzim içeriği ve androjen metabolize etme yeteneklerine bağlıdır. Bir çok çalışmada invitro testosteron, androstenedion, dehidroepiandrostenedionsülfatın (DHEAS) dihidrotestosterona dönüşümü gösterilmiştir. Hirsutizmli kadınlarda enzim aktivitesi; normal kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (1).

### **3. Seks steroidleri**

İnsan vücudundaki kılların dağılım ve tipinin belirlenmesinde androjenler çok önemlidir. Androjen etkisi altında kıl follikülleri vellus tipi kıllardan terminal kıl oluşturmak üzere stimüle olurlar. Androjenler vücut kıl tipi oluşumunu etkilemekle kalmaz; anagen fazı uzatarak kılların boyunun uzamasına, ciltte ve saçlı deride yağ oluşumunun artmasına neden olurlar. Seks steroidlerinin kıl follikülü üzerindeki etkilerinin dolaşımdaki seviyelerinden bağımsız olduğu unutulmamalıdır (1,15). Östrojenler kıl gelişimi oranını azaltır, daha ince ve daha az pigmente kıl gelişimine sebep olur. Progesteronlar ise androjenik potenslerine bağlı olarak değişik etkilere sahiptir (10).

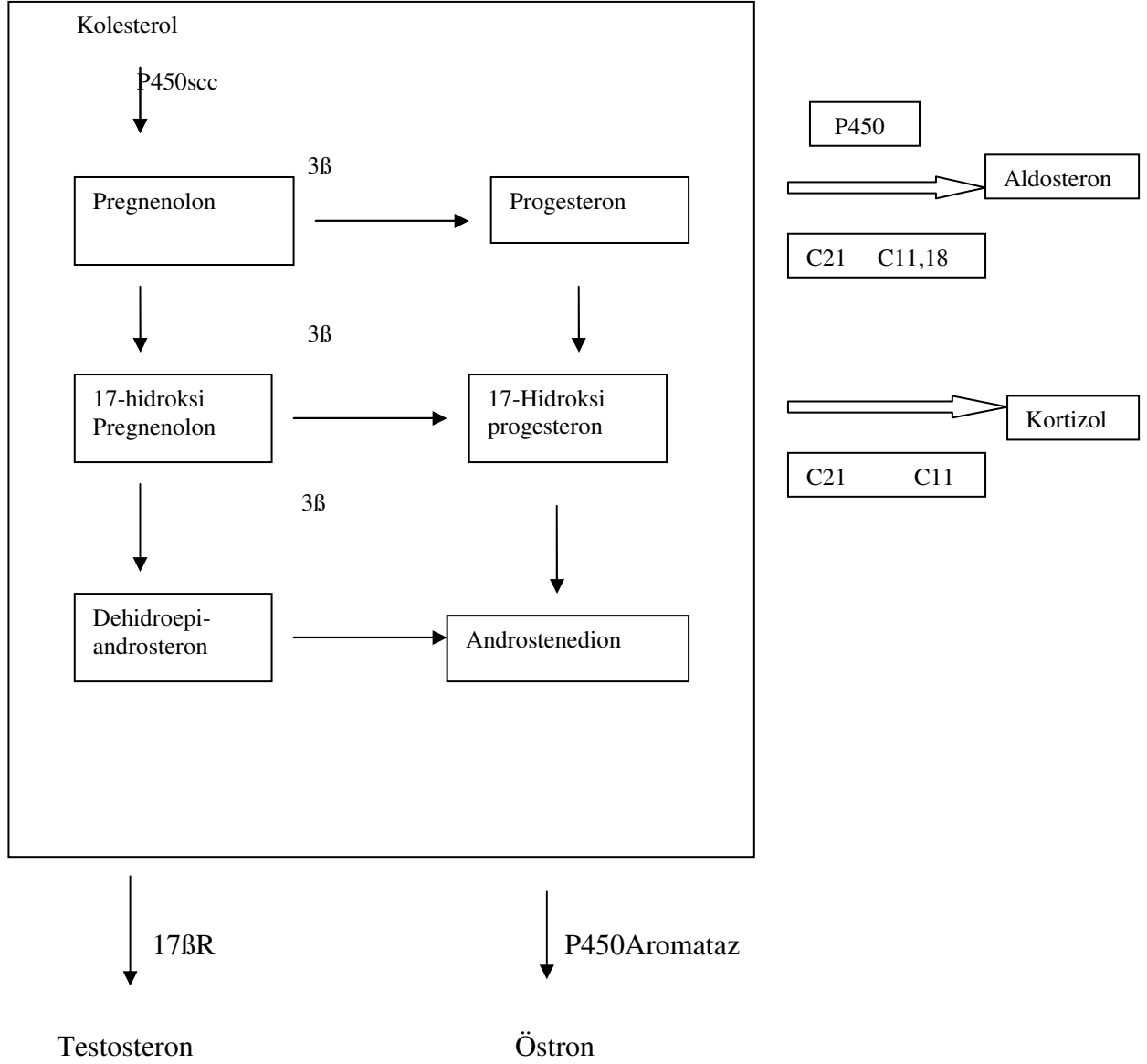
## **ANDROJENLER, BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI**

Kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık yarısı over ve adrenal bezden doğrudan salgı ile, geri kalan yarısı ise salgılanan proandrojenlerin karaciğer, deri, yağ dokusu gibi periferik dokularda potent androjenlere çevrilmesi sonucu sağlanır. Yağ dokusu periferik dönüşümde önemli yere sahiptir (9).

Overden androjen salgısı luteinizan hormon (LH), adrenalden ise adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısı ile olur. Adrenal bezin kortikal kesimi mineralokortikoid, glukokortikoid ve adrenal kökenli seks steroidleri olarak bilinen üç grup hormonu salgılayan tabakaları içerir. Bu tabakalar zona glomerulosa, zona fasikulata ve zona retikularistir (9).

Androjenler erkekte primer ve sekonder seks karakterlerinin, kadınlarda ise bazı sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur. Kadınlarda adrenal androjenler kolesterolden kortizol sentezi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkar. Overdeki androjenler ise östrojenin prekürsörleridir (6,8,16). Kolesterol, steroid biyosentezinde prekürsör bir üründür. Kolesterolün çoğu dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinden (LDL) sağlanır (16,17). Biyolojik olarak en önemli androjen testosteron ve metaboliti olan dihidrotestosterondur (1,10). Dihidrotestosteron kıl büyümesinde en kuvvetli androjendir. Testosteron dolaşımda bağlı ve serbest olmak üzere iki formda bulunur. Testosteronun serbest formu biyolojik olarak aktiftir. Yaklaşık olarak % 98-99' u seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), kortizol bağlayan globulin veya non spesifik albumin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur ve biyolojik olarak inaktiftir (18). SHBG üretimi insülin ve vücut kitle indeksinde (VKİ) artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Bu da hiperinsülinemi, insülin direnci ve obezitenin hirsutizm şiddeti ve gelişimi üzerindeki etkisini açıklar. Östrojen zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini arttırır, serbest testosteron düzeylerini azaltır (10).

Testosteronun ovaryan sekresyonu LH etkisi ile teka hücrelerinden olmaktadır, adrenal androjen sekresyonu ise ACTH tarafından uyarılır (10). Androstenedion; overler ve adrenal bez tarafından sekrete edilen androjendir. SHBG'ye bağlanmadığı için ölçümü tahmini total bağlı olmayan androjen sekresyonunu verir (3).



**Şekil 1:** Steroid hormon biyosentezi (19 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Kare içindeki alan over, adrenal ve testis için ortak yoldur. P450scc; P450 side chain cleavage enzyme, P450c17α; 17α hidroksilaz, 3β; 3β hidroksi steroid dehidrogenaz, C21; 21 α hidroksilaz, C11; 11 β hidroksilaz, C18; 18 oksidaz, 17 βR; 17β redüktaz

## HİRSUTİZMİN KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISI

Hirsutizmlı bir hastanın değerlendirilmesinde ilk basamak ayrıntılı bir hikaye alınmasıdır (6,20). Hirsutizmlı bir hastada en önemli unsur etyolojide over veya adrenal tümörün ayırıcı tanısıdır. Hirsutizmin başlangıç ve ilerlemesine ait hikaye gözden geçirilmelidir. Pubertede ve yavaş gelişim sıklıkla PKOS veya geç başlangıçlı konjenital hiperplaziye, hızlı gelişim ile birlikte virilizasyon bulgularının olması öncelikle adrenal veya over kaynaklı bir tümörü düşündürür (8,17,21,22). Ayrıca öyküden kıllanma yapabilecek ilaç kullanıp kullanmadığı belirlenmelidir. Bu arada unutulmaması gereken bir durum, kişinin genetik ve etnik özellikleridir. Hirsutizm derecesi hiperandrojenemiye bağlı olduğu gibi etnik ve genetik faktörlere de bağlıdır. Bölgesel cilt ünitesi başına düşen kıl follikülü sayısı etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Ek olarak birçok adrenal enzim eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir ve bazı etnik gruplarda artmış sıklıkta bulunur. Bu nedenle iyi bir aile hikayesi edinilmelidir. Hikayede androjen fazlalığının diğer semptomları; akne, yağlı cilt veya virilizasyonun belirtileri (klitoromegali, temporal kellik, ses değişikliği, vücut görünümünde değişiklik) sorgulanmalıdır (3). Hirsutizm düşünülen hastalarda değerlendirmede klinisyenlerin ilk tanımlaması gereken artmış kılların terminal mi? vellus tipi mi? olduğuna karar verilmesi ve erkek tipi patern gösterdiğinin belirlenmesidir (1). Vellüs tipi kıllar terminal kıllardan kolaylıkla ayırt edilebilmelerine rağmen çoğu hiperandrojenik hastalar her iki kıl tipinde birarada bulundurur (23). Ayrıca hirsutizmi, vücutta yaygın olarak dağılmış vellüs tipi kıl artışı olarak bilinen hipertrikozdan ayırt etmek gerekmektedir (8,21).

Klinik olarak hirsutizm teşhisi subjektiftir, kıl tipi ve büyüklüğü görsel değerlendirmeye dayanır. Numerik değerlendirme en çok kullanılan değerlendirmedir. Hirsutizm tanısı için Ferriman ve Gallwey Skor sistemi yaygın olarak kullanılan bir metoddur (8). İlk kez 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından 11 vücut bölgesinde (üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, alt-üst karın, kol, önkol, uyluk ve alt bacak) terminal kılın yoğunluğuna göre 0'dan 4'e kadar puan verilerek hazırlanmış bir puan sistemidir. 1971'de ise Ferriman ve Lorenzo tarafından ön kol ve alt bacak bölgesinin androjene duyarlılığının az olması üzerine skorlamadan çıkarılarak modifiye edilmiştir. Buna göre skoru 8 veya üstü hirsutizm olarak değerlendirilmektedir (8).

Hirsutizmlı bir hastada fizik muayenede en önemli nokta hirsutizmin tek başına varlığı veya altta yatan bir endokrinolojik anormallikle ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir. Hirsutizmlı bir kadının değerlendirilmesinde tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (NKAH), HAIRAN (hiperandrojenemi, insülin direnci ve akantozis nigrikans) sendromu, androjen üreten neoplazmlar gibi pek çok hastalık dışlanmalıdır. Hastaların menstrüel siklusun foliküler fazında incelenmesi daha uygundur. NKAH tanısı menstrüel siklusun folliküler fazında bazal 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyinin ölçümüyle konur. Eğer 17-OHP düzeyi 2ng/ml'nin üzerinde ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı non-klasik konjenital adrenal hiperplazi tanısını doğrulamak için ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. İntravenöz 0,25 mg ACTH uygulamasından sonraki 30-60. dakikalarda ölçülen 17-OHP düzeyi 30 nmol/l, daha sıklıkla da 45 nmol/l üzerinde ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tanısı konur (20).

DHEAS protein bağlı değildir, adrenal bezler tarafından sentezlenir. Yüksek serum testosteron konsantrasyonu varlığında normal değerde olması testosteronun ovaryan kaynaklı olduğunu düşündürür. PKOS'lu kadınların yaklaşık %15'inde serum prolaktin (PRL) konsantrasyonu artmıştır. Konsantrasyon 150 mU/l'yi aştığında prolaktin salgılayan hipofiz adenomu olabilme ihtimali çok yüksektir ve hipofizer görüntüleme gerekmektedir. Spesifik dinamik endokrin testler, adrenal hormon biyosentez bozukluğundan şüphelenilmediği sürece gerekli değildir (3).

Androjen salgılayan tümörler genellikle hikaye, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle tanınabilir. Nadiren Cushing sendromu bulguları olan bir hastada 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve deksametazon supresyon testi uygulanarak Cushing hastalığı ayırıcı tanısı yapılabilir. Son olarak total testosteron, serbest testosteron ve DHEAS' ı da içeren androjen düzeyleri ölçülmelidir (20). 200 ng/dl'nin üzerindeki testosteron düzeylerinde over tümörleri akla gelmelidir (8,20-22).

### **HİRSUTİZM NEDENLERİ**

Vakaların önemli bir kısmını PKOS ve idiyopatik hirsutizm oluşturmaktadır. Hirsutizm nedenleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: HİRSUTİZM NEDENLERİ

---

**1. Over kaynaklı nedenler**

- a. PKOS
- b. Hipertekozis
- c. Over tümörleri

**2. Adrenal kaynaklı nedenler**

- a. Cushing Sendromu
- b. Konjenital Adrenal Hiperplazi
  - 21-hidroksilaz ve 11-β hidroksilaz eksikliği
  - 3-β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği
- c. Adrenal tümörler

**3. İdiyopatik Hirsutizm**

**4. İdiyopatik hiperandrojenemi**

**5. İlaçlar**

**6. Hiperprolaktinemi**

---

**1. OVERLERE BAĞLI NEDENLER**

**Polikistik over sendromu:** İleride ayrıntılı anlatılacaktır.

**Hipertekozis:** Bu histolojik tanım ovaryan stromal hiperplazi ve luteinize teka hücrelerinden artmış testosteron seviyesi ile karakterizedir. Tipik PKOS hastalarının aksine virilizasyon belirtileri daha belirgindir ve testosteron düzeyleri 150-200 ng/dl'yi geçebilir. Ayrıca LH ve FSH düzeyleri normal olabileceği gibi normal kadınlardan daha düşük düzeyde de olabilir (3).

**Over Tümörleri:** Nadir olmalarına rağmen serum testosteron düzeyleri 200 ng/dl üzerinde olan ve/veya kısa sürede hirsutizm veya virilizasyon gelişen kadınlarda ekarte edilmesi gerekir. Over tümörleri, ovaryan androjen üretme yeteneği olan ve hormonal olarak aktif olmayan neoplazmları içeren primer epitelyal ovaryan tümörlerdir. Hirsutizm gebelik süresince ortaya çıkarsa bu daha çok luteoma ile ilişkilidir. Luteomada ovaryan stroma yüksek human koryonik gonadotropin düzeylerine artmış cevap gösterir. Postpartum dönemde genellikle kendiliğinden geriler (10).

**2. ADRENAL NEDENLER:**

**Cushing Sendromu:** Artmış hipofizer ACTH sekresyonu, ektopik ACTH sekrete eden non-hipofizer tümörler, otonom kortizol sekrete eden adrenal tümörlere

bağlı olarak artmış kortizol üretimidir. Klasik cushing tablosu yanında hafif düzeyde hirsutizm olabilir (10). Uygun tanı/tarama testi; gece kortizol düzeyi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve deksametazon supresyon testidir (3,22).

**Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (NKAH):** Hirsutizimli kadınların %2-5'inde altta yatan patolojidir ve etkilenen kadınların % 83'ünde ultrasonografide (USG) overlerde polikistik değişiklik vardır (10,13). NKAH'de hirsutizm ve hiperandrojeneminin nedeni, kısmi enzimatik defekt nedeniyle kortizol biyosentezinin bozulması sonucu ACTH sekresyonunda artma ve bunun sonucu olarak adrenal kortekste hiperplazi gelişmesi ve steroid prekürsör sentezinde artış olmasıdır (24). Steroid sentezinde yer alan 21-hidroksilaz, 11-beta hidroksilaz ve 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinde parsiyel eksiklikler sonucu meydana gelir (25). Çoğu vaka kalıtsaldır ve otozomal resesiftir (10). Vakaların %90'dan fazlasını 21-hidroksilaz eksikliği oluşturur (25). Ailede hirsutizm hikayesi şüpheyi artırmalıdır. Bazal ve tek doz ACTH' ya belirgin olarak artmış 17-OHP seviyeleri tanımsaldır (10).

#### **-21 hidroksilaz ve 11-β hidroksilaz eksikliği**

21-hidroksilaz veya 11-beta hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi; perimenarşal başlangıçlı hirsutizmde yaygındır. 21-hidroksilaz eksikliğinde 17-OHP artmıştır ve 17-OHP'nun serum düzeyleri tarama göstergesi olarak kullanılabilir. ACTH stimülasyonu sonucu pik 17-OHP'nun 30 nmol/l'nin üzerinde olması 21-hidroksilaz eksikliği için tanı koydurucudur. 11-beta hidroksilaz enzim eksikliğinde; artmış 11-deoksikortizol (11-S) düzeyi bulunur (3). ACTH testinde pik 11-S cevabı kontrol vakaların 95 persentilin 3 mislinden yüksek çıkması tanı koydurur. Türk toplumunda 95 persentil 12 nmol/l olarak bulunmuştur (26).

#### **-3 β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği**

Diğer enzim defektlerine göre daha nadirdir. Bu eksiklik için bazal tanı metodu yoktur. Bununla birlikte tanı klinik şüphe ve ACTH stimülasyon testine bağlıdır. Teşhis için önerilen ise artmış 17 hidroksi pregnenolon/17-OHP oranı ile birlikte DHEA ve 17 hidroksi pregnenolon değerlerindeki anormal artıştır (3,24,26).

#### **Adrenal Tümörler:**

Adrenal tümörler; benign adenom veya malign adenokarsinomu kapsar. Adrenal karsinomlar sıklıkla çok yüksek DHEAS seviyesi ile karakterizedir. Adrenal karsinom şüphesinde adrenal USG ve tomografi değerlendirmeye dahil edilmelidir. Görüntüleme negatif olmasına rağmen adrenal kaynaklı tümör şüphesi devam

etmekte ise selektif venöz kateterizasyon; androjen sentez bölgesini lokalize etmekte faydalı olabilir (3).

### **3. İDİYOPATİK HİRSUTİZM**

Hirsutizmli kadınlarda normal ovulatuvar siklus, USG'de normal overler, normal serum androjen düzeyleri ve semptomları açıklayacak başka bir patoloji tespit edilemediği durumlarda idiyopatik hirsutizmden bahsedilir. PKOS'ndan sonra kadınlarda hirsutizmin en sık sebebi olarak bilinir (1,10). Pilosebase ünitenin androjenlere artmış duyarlılığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Genetik olarak 5 alfa redüktaz aktivitesinde artış; potent intraselüler androjen dihidrotestosteron sentezinde artmaya yol açar (1,7). Patogeneizde artmış testosteron/östrojen oranı (azalmış aromataz aktivitesi) olduğu da düşünülmektedir (2).

### **4. İDİYOPATİK HİPERANDROJENEMİ**

Günümüzde hirsutizm sebepleri arasında sınıflandırılmayan bir grup hastanın varlığı dikkat çekmektedir. Bilinen hirsutizm sebepleri dışlandıktan sonra düzenli menstrüel öyküsü olan, normal over morfolojisine sahip ve hiperandrojenemik ve hirsutizmli hasta grubunun varlığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada bu hasta grubu %17.4 oranında bulunmuş ve bu hasta grubu idiyopatik hiperandrojenemi olarak adlandırılmıştır (26). Bu kişilerde fonksiyonel ovaryan ve/veya adrenal hiperandrojeneminin mevcut olabileceği belirtilmiştir.

### **5. İLAÇLAR**

Danazol, testosteron, ACTH, metirapon, anabolik steroidler, glukokortikoidler, antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin) hirsutizme yol açabilmektedir. Ayrıca siklosporin, minoksidil, diazomid gibi bazı ilaçlarda hipertrikozise neden olabilmektedir. Minoksidil ve diazoksit hücre membranında hiperpolarizasyona yol açan potasyum kanallarının açılmasına neden olur ki; potasyum kanallarının açılması hipertrikotik aktivitede ana mekanizmadır (12).

### **6. HİPERPROLAKTİNEMİ**

Hiperprolaktinemi; adrenal androjenlerin artmış sekresyonu ve hirsutizm ile ilişkilidir. Plazma androjenlerinden dihidroepiandrostenedion, DHEAS, androstenedion ve serbest testosteron düzeyleri artmış olarak bulunabilir (22). Hiperprolaktinemili hastalarda hiperandrojeneminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve hirsutizme sebep olmayabilir (3). Hafif ve orta derecede hirsutizm, hiperprolaktinemik kadınların %40'ında rapor edilmiştir (22).



## POLİKİSTİK OVER SENDROMU

İlk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde polikistik görünümü olan yedi kadında bugün PKOS olarak bilinen kompleks fenotipli hastalığı tanımlamışlardır (27-30). Günümüzde PKOS menstrüel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi ve ovaryan değişikliklerle karakterize; insülin direncinin de rol oynadığı, metabolik yönden olumsuz sonuçları olan yaygın ve heterojen bir hastalıktır (31) ve reproduktif yaştaki kadınların %5-10' nu etkiler (4,32-41).

PKOS tanısında tartışmalar vardır. En son 2003 yılında kabul edilen, revize edilmiş tanı kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur (32).

Tablo 2: Polikistik over sendromu tanı kriterleri

---

### **1990 National Institute of Health (NIH) kriterleri**

1. Kronik anovulasyon
2. Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)  
(Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki iki kriterin olması tanı için gereklidir)

### **Revize edilmiş 2003 kriterleri**

1. Oligo-veya anovulasyon
2. Hiperandrojenizm bulguları (klinik ve/veya biyokimyasal)
3. Polikistik over morfolojisi  
(Cushing sendromu, non-klasik adrenal hiperplazi, over/adrenal tümörler gibi diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukarda ki üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir)

---

32 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır.

Yakın zamanda kabul edilen PKOS tanı kriterleri 1990 yılından itibaren kullanılmakta olan Amerikan Sağlık Enstitüsü (NIH) kriterlerine çok benzemektedir (42). İki kriter arasında en önemli fark polikistik ovaryan değişikliklerin de tanı kriterleri arasına alınmasıdır.

Bu kriterlerden de anlaşılacağı üzere polikistik overlerin varlığı PKOS tanısı için önemlidir ancak tek başına polikistik over (PKO) varlığı sendrom tanısı koydurmamaktadır (30,32,40). PKO, transabdominal ultrasonografi ile çapı 2-9 mm

arasında 12 veya daha fazla subkapsüler folliküler kistin varlığıyla birlikte ovarian stroma artışını kapsar (32,43).

PKOS semptomları genellikle menarş civarında başlar (44). Adrenal steroidlerin erken sekresyonu sonucunda prematür pubarş ortaya çıkar (30,45). PKOS'nda hiperandrojeneminin cilt belirtileri; hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesini (androjenik alopesi) içerir. Ayrıca hiperinsülineminin cilt belirtisi akantozis nigrikans görülebilir (30). Tipik olarak bu özellikler artmış LH ve androjen sekresyonu veya düşük FSH düzeyleri ile ilişkilidir (44). PKOS' nda hirsutizm %70'e varan oranlarda görülmektedir (46). Anovulasyon PKO'li kadınların %50-90'ında görülür (47). Anovulatuvar infertilite vakalarının %50-70'inden sorumludur (34). PKOS'lu kadınların önemli bir kısmı aşırı kilolu, bir çoğu obezdir (30,48,49). Bu hastaların çoğunda androjen artışının kaynağı birincil olarak overler iken hastaların %40-70'inde artmış adrenal androjen seviyeleri gösterilmiştir (4,34,47,50). Bununla birlikte bu hastalardaki adrenal androjen artışının mekanizması tam olarak bilinmemektedir (34,50).

PKOS'nda daha az yaygın olan özellik hiperprolaktinemi ve büyüme hormon sekresyonundaki bozukluktur. PKOS'lu kadınlarda hiperprolaktinemi prevalansı %5-30 kadardır. Bunun önemi henüz tam olarak bilinmemektedir. PKOS'nda klinik bulgular ve sıklığı Tablo 3'te sunulmuştur (51,52).

Tablo 3: PKOS'nda klinik bulgular ve sıklığı

BULGULAR	SIKLIK (%)
Hirsutizm	60-90
Akne	24-27
Obezite	40-60
İnfertilite	55-75
Amenore	26-51
Oligomenore	50-90
Regüler menstrüel siklus	22
Disfonksiyonel uterin kanama	29
Virilizasyon	0-28

52 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır

## PKOS PATOGENEZİ

Yoğun araştırmalara rağmen PKOS patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir ve PKOS'ndaki anormallikleri tam anlamıyla değerlendirmek için tek bir etyolojik faktör yoktur (53).

PKOS patogenezi için birkaç teori öne sürülmüştür:

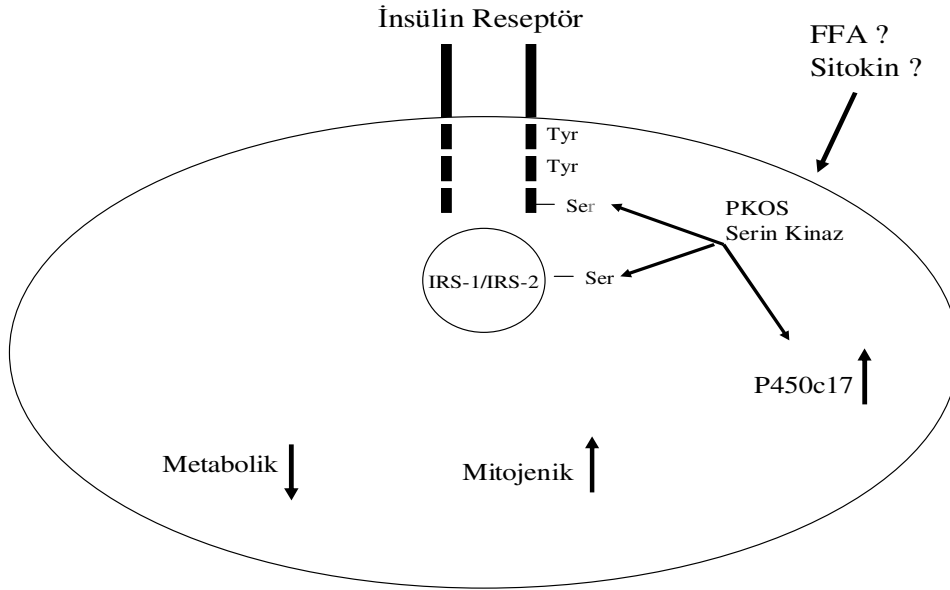
1. İnsülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açan insülin aktivitesi ve sekresyonunda defekt
2. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt
3. Ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi
4. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk
5. Genetik geçiş

**1. İnsülin Direnci ve Hiperandrojenemi:** Glukoz intoleransı ve hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk olarak 1921'de Achard ve Thiers tarafından tanımlanmış ve "sakallı kadınlarda diabet" denilmiştir (54,55). PKOS patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır; fakat primer defekt hiperinsülinemiye yol açan insülin direncine bağlı olabilir (43). İnsülin direnci; glukozun hedef hücreleri olan kas ve yağ dokuları tarafından alımında azalma olarak tanımlanır. PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda yapılan birçok çalışmada aynı yaş ve ağırlıktaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğu ve insülin direncinin sendromun yaygın bir özelliği olduğu gösterilmiştir (54). İnsülin direnci PKOS'lu kadınlarda kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere insülinin periferal dokularda azalmış duyarlılığı ile karakterizedir (51,53). Paradoks olarak teka hücreleri insüline karşı hassasiyetini korumakta ve hiperinsülinemi ovaryan fonksiyonları etkilemektedir (43). PKOS'nda insülin direncinin hücresel mekanizması tartışmalıdır. Kan hücrelerinde yapılan bir çalışmada insülinin reseptörlerine bağlanmasında azalma olduğu düşünölmüştür (51). Bununla birlikte iki çalışmada insülinin hedef hücrelerdeki etkilerini tanımlamak için periferal adipositler kullanılmış ve bağlanmanın normal fakat insülin bağımlı glukoz taşıyıcılarında azalma olduğu; yani postreseptör defekt olduğu düşünölmektedir (37,47). Bu mekanizmanın altında yatan fenomen tam olarak bilinmemektedir. Fakat insülin bağımlı glukoz taşıyıcı protein (Glut 4) ekspresyonunda azalma olduğu tanımlanmıştır (30,51).

PKOS'nda pankreas beta hücre sekresyon bozukluğunun varlığı da gösterilmiştir. Beta hücre defekti nedeniyle insülin direnç derecesini karşılayacak

insülin sekresyonu yapılamamakta ve glukoz intoleransına neden olmaktadır. Son olarak hepatic insülin alımının azalması sonucu olan insülin klerensindeki azalma bazı yazarlara göre insülin konsantrasyon artışından kısmen sorumlu olarak rapor edilmiştir (54).

Bir çok grup ise PKOS’nda insülin direncinin patogenezi tanımlamak için insülin sinyal mekanizması üzerinde durmuştur. PKOS’lu kadınların en az %50’inde insülin direnci için potansiyel mekanizma, insülin reseptörlerindeki artmış serin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Serin fosforilasyonu androjen biyosentezinde regülatör rol oynayan p450c17-alfa enziminin aktivitesini de etkilemektedir. Sonuç olarak artmış serin fosforilasyonu, enzim aktivitesini ve androjen sekresyonunu artırır. PKOS’lu kadınların bir grubunda serin fosforilasyonu insülin reseptörünü de etkileyerek çift taraflı etkiyle insülin direnci ve hiperandrojenemiye yol açmaktadır (41,54). Diğer bir ifade ile PKOS vakalarının yarısında hem insülin reseptöründe hem de p450c17-alfa enziminde serin fosforilasyonu gösterilmiştir ve PKOS patogeneziinde rol oynamaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: İnsülin sinyal iletiminde “serin fosforilasyonu”nun rolü: serin fosforilasyonu, tirozin fosforilasyonunun aksine postreseptör olaylarda sinyal iletimini azaltmaktadır. FFA: Serbest yağ asiti, Tyr: Tirozin, Ser: serin (41 no’lu kaynaktan yararlanılmıştır)

Hiperinsülinemi ile ilişkili olarak ovaryan androjen sekresyonu uyarılmakta ve anormal follikül gelişmekte; bu da disfonksiyonel ovaryan menstrüel aktiviteye yol açmaktadır (55-57). İnsülinin etkisinin zayıflamış olması ve sonuçta kompensatuvar olarak insülin düzeyinin artması, karaciğer tarafından sentezlenen iki önemli bağlanma proteininin sentezinin azalmasına yol açar. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP-1) ve SHBG'dir (27,33,47,51,54,58). IGFBP-1 insülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF-I ve IGF-II)'yi, SHBG seks steroidlerini, özellikle androjenleri bağlar. Bu bağlayıcı proteinlerdeki azalma biyolojik olarak aktif olan serbest androjenlerin konsantrasyonunun artmasına açar. Hem IGF-I hem de IGF-II, IGF reseptör yolu ile LH'nin stimüle ettiği androjen artışına neden olmaktadır (27). Teka hücrelerinde IGF-1 steroidogenez enzimlerini ve LH reseptörünü içeren mRNA'ları artırmak suretiyle dolaylı olarak androjen üretimini artırır (47). İnsülin teka hücrelerinden androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir. İnsülinin ovaryan teka hücrelerinde testosteron üretiminde sınırlayıcı enzim olan p450c17-alfa aktivitesini de artırdığı gösterilmiştir (36,53).

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, glukoz/insülin oranı, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile HOMA'dır (59-61).

a. Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Bazal insülin düzeyi, her toplum için farklılıklar gösterir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8 İU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 İU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir (60,61).

b. Açlık glukoz/insülin oranı (FGIR): Pratikte sıkça kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılıklar gösterir. Oranın düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir (60,61).

c. Öglisemik Hiperinsülinemik Klemp Tekniği: İnsülin infüzyonu yanında intravenöz glukoz infüzyonu verilerek hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır. Glukozun belirli bir sabit düzeyde tutulabilmesi dokular tarafından alımına bağlıdır ve bu miktarın artması insülin duyarlılığının bir

göstergesidir. İnsülin direncinin değerlendirilmesinde altın standart kabul edilir. Bu pahalı, zaman alan, hastalarca kolay kabul görmeyen, karmaşık, birtakım ekipman ve iyi eğitilmiş personel gerektiren bir yöntemdir. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği bu nedenlerden dolayı insülin direnci ve ilgili bozuklukları araştıran, çok sayıda vakayı içeren çalışmalar için uygun bir test değildir (60,61).

d. İntravenöz İnsülin Tolerans Testi: Pahalı olmayan hızlı, uygulaması kolay, nispeten güvenli bir yöntemdir. 0.1U/kg insülin intravenöz olarak yapılır ve 1-3-5-7-10-12-15. dakikalarda kan şekeri ölçülür. Başlangıç kan şekerinin yarısına düşme zamanı  $K_{ITT}$  olarak hesaplanır. İnsülin duyarlılığı ile kan şekerinin düşme hızı orantılıdır (59).

e. Oral glukoz tolerans Testi: OGTT diabetes mellitus tanısında kullanılan bir yöntemdir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıtmasından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıklıkla kullanılır (60,61).

OGTT'den elde edilen insülin cevaplarının da uluslararası kabul edilmiş eşik değerleri yoktur ve bu nedenle her toplumun kendi normal değerleri ile karşılaştırılmalıdır.

f. HOMA; insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir. HOMA diğer tekniklere göre daha basit ve pahalı olmayan bir alternatif olarak yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. Bu metoda göre yüksek HOMA puanları düşük insülin duyarlılığını göstermektedir (60,61).

**2. Primer nöroendokrin defekt:** PKOS'lu kadınlarda artmış LH puls frekansı bulunmaktadır bu da bu sendromda GnRH puls sıklığının arttığı sonucunu çıkarmaktadır. Hipofizer LH hipersekresyonun etyolojisini açıklamak için birçok hipotez olmasına rağmen; LH puls sıklığında artışa yol açan nöroendokrin anormallikler tam olarak açıklanamamıştır. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir; hatta PKOS'lu kadınların (özellikle obez olmayanlarda) yalnızca üçte birinde LH hipersekresyonu görülür. Artmış LH seviyeleri kısmen GnRH stimülasyonuna hipofizer artmış duyarlılığa bağlıdır. Bu durum LH puls özellikle amplitüd ve frekans artışı ile kendini gösterir. Gonadotropik patern (artmış LH ve azalmış veya normal FSH) kronik progesteron yokluğundan dolayı; hipotalamik opioid inhibisyonunun azalması ile ilişkili, GnRH sekresyon puls

sıklığının artmasına bağlıdır (54). LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken; FSH granuloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler, bu suretle androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. LH konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. Hipotalamik GnRH; gonadotrop hormonlardan FSH ve LH'nın relatif olarak oranını belirler. Artmış hipotalamik GnRH puls sıklığı; LH beta subünitinin FSH beta subünitine dönüşümünü sağlar, azalmış puls sıklığı FSH beta subunit transkripsiyonuna neden olur ki buda LH/FSH oranını azaltır (30). Bazal ve GnRH uygulanımı sonucu LH hipersekresyonu PKOS için karakteristik bir özelliktir (54).

**3. Androjen sentez defekti:** Ovaryan foliküller; dokuda androjen hakim olan ortamda östrojeni yetersiz sentezler ve folliküler yeterince gelişemez (54,58). Gonadotropinlerin indüklediği ovaryan fonksiyonları düzenleyen büyüme faktörleri de tanımlanmıştır. IGF'ler, reseptörleri, bağlanma proteinleri ile bağlanma protein proteazları ovaryan follikül gelişimi için önemlidir. Bununla birlikte IGF'ler ovaryan hücre mitozunu uyarırlar; apoptozu inhibe eder ve steroidogenezi artırır ve özellikle p450c17-alfa üretimindeki etkilerine sinerjistik etki gösterir (52,54). LH stimülasyonuna cevap olarak teka hücreleri androjen sentezlerler (30). Androjen biyosentezi sitokrom p450c17-alfa tarafından kontrol edilen 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz enzimleri ile düzenlenir. Bu enzimin anormal hiperreaktivitesi hem overlerde hem de adrenalde steroidogenezi değiştirir. Ancak, primer defekt bu enzim hiperreaktivitesinde mi yoksa disfonksiyonel duruma sekonder olarak gelişen bir enzim değişikliği mi konusu tam olarak aydınlanmamıştır (19,27). Androjenik steroidler daha sonra 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosteron ve aromataz enzimi ile aromatize edilerek östrona dönüşürler. İn vivo ve invitro çalışmalar PKOS'lu kadınlarda; ovaryan teka hücrelerinde androjen prekürsörlerinin testosterona dönüşümünün normal teka hücrelerinden daha fazla etkin olduğunu göstermiştir (30).

**4. Artmış periferik kortizol metabolizması:** Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25'inde bulunur. Kortizol metabolizması için önemli yollar; kortizolün 5 alfa redüktaz ve 5 beta redüktaz enzimi tarafından karaciğerde irreversible inaktivasyonu ve karaciğer ve yağ dokusunda 11-beta hidroksi dehidrogenaz ile kortizona reversible dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5 alfa redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11-beta hidroksidehidrogenaz aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu

sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompensatuar olarak ACTH sekresyonunu artırır. Bu hipotezi destekleyen ise PKOS'lu kadınlarda kortizolun idrar metabolitlerinin anormal olmasıdır (50,54).

**5. Genetik:** PKOS'nun popülasyondaki prevalans farklılığı etnik orijin, ırk ve fenotip üzerinde etkili diğer çevresel faktörler tarafından etkilenmektedir (53,62,63). PKOS familial bir sendromdur, fakat genetik temeli henüz tartışmalıdır. PKOS'nun genetik olduğunu düşündüren birçok ipucu vardır ve bu konuyu belirlemek amacıyla çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Nadir bir görüş tek gen mutasyonun sendromun fenotipini oluşturduğu yönündedir (30,63). İkiz çalışmaları tek gen defektinin PKOS'a sebep olduğunu desteklememektedir (47). PKOS genetiğinin çalışılmasında zorluklar vardır; sebebi çeşitli tanımlamaların olması, erkek fenotipin tam olarak gösterilememesi ve reproduktif yaş süresince ortaya çıkması genel çalışmalarda güçlük yaratmaktadır. PKOS'nun genetik bulgularından şüphelenilmesine neden olan familial birikimi gösteren birçok çalışma vardır.

#### **Polikistik over sendromunda metabolik, kardiyovasküler ve diğer klinik bulgular**

PKOS endokrinolojik, metabolik ve kardiyovasküler sonuçları olan bir hastalıktır (64). PKOS'lu hastalarda görülen hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun bir sonucu olarak uzun dönemde; hipertansiyon, lipid anormallikleri, azalmış fibrinolizis ve vazodilatasyon, miyokard infarktüsü, Tip 2 DM ve endometrial kanser gibi riskler artmıştır (27,36,37). PKOS'nda görülen metabolik ve kardiyovasküler anormallikler şaşırtıcı değildir çünkü her iki sendromda patogenetik özelliklerinin merkezinde insülin direnci yatmaktadır. PKOS bu nedenle metabolik sendromun seks spesifik formu olarak görülebilir (30).

**1.Obezite:** PKOS'lu kadınlarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir (65). PKOS'lu kadınlarda obezite prevalansı ülkeler ve etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Amerika'daki PKOS'lu kadınlar genellikle Avrupalı kadınlardan daha fazla vücut ağırlığına sahiptirler. Artmış yağ dokusu; özellikle visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (30). Obez ve zayıf PKOS'lu kadınlarda benzer olarak artmış LH puls frekansı tespit edilmiş, fakat obez olanlarda artmış LH amplitüdü



gösterilmiştir (66). PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin kilo verme veya ilaçlarla azaltılması metabolik anormalliklerin düzeltilmesini sağlamaktadır (30,66).

**2. Bozulmuş glukoz toleransı ve DM:** PKOS artmış diabet ve bozulmuş glukoz tolerans riski ile ilişkilidir ve insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkar (54,55,67,68). PKOS'lu kadınlar glukoz intoleransı yönünden araştırılmalıdır ve açlık glukoz seviyeleri tipik olarak normal sınırlardadır (55). Açlık glukoz düzeyleri Tip 2 DM için zayıf prediktörlerdir; bu nedenle PKOS'lularda tanımlamada OGTT yapılmalıdır. PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glukozla uyarılmış glukoz seviyeleri, açlık glukoz düzeylerinden daha değerlidir (69).

**3. HT ve vasküler disfonksiyon:** Yapılan çalışmalarda PKOS' lu kadınların hepsinde olmamakla birlikte azalmış vasküler kompliyans ve endotelial disfonksiyon bulunmuştur (30,38,55). Postmenapozal PKOS'lu kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon açısından belirgin oranda yükseklik saptanmıştır (54). İnsülin azaltıcı tedaviler PKOS'lu kadınlarda vasküler endotelial disfonksiyonu düzeltiyor gibi görünmektedir (30).

**4.Koroner ve diğer vasküler hastalıklar :** Retrospektif çalışmalarda PKOS ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada PKOS'lu kadınlarda artmış plazma trigliserid konsantrasyonu, artmış LDL ve azalmış HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol ile karakterize anormal lipoprotein profili gösterilmiştir (54,64) ve PKOS'lu hastalarda vasküler hastalıklara predispozisyon oluşturmaktadır. İnsülin direnci ve hiperandrojenemi aterojenik lipid profili ile ilişkilidir. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direncide insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (30).

PKOS'lu kadınlarda artmış plazma aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri bulunmaktadır (27,30,54). Artmış PAI-1 seviyeleri ; insülin direnç seviyesi ve artmış trombotik vasküler olay riski ile ilişkilidir ki bu ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür. PKOS'lu kadınlarda obezite varlığından bağımsız olarak artmış endotelin-1 (ET1) seviyeleri gösterilmiştir. ET1 potent vazokonstriktör bir peptiddir. ET1 plazma seviyeleri ile testosteron seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (54,65). Kronik inflamasyonun kardiyovasküler hastalık için predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. PKOS'nda CRP seviyesinin arttığı tespit

edilmiştir ki bu; obezite ve insülin direnci ile ilişkili iken hiperandrojenemi ile ilişkili gibi görünmemektedir. Ek olarak androjenlerin kardiyovasküler risk profili üzerinde negatif etkileri vardır (65,68). Bütün bu anormallikler sonunda PKOS'lu kadınlarda koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıklarda artmış mortalite ve morbidite söz konusudur ve bu metabolik bozukluklar dolaşan androjen seviyelerinden daha çok yağ dokusu ve insülin metabolizması ile daha fazla ilişkili görünmektedir (54).

**5. Obstrüktif sleep apne:** Yapılan son çalışmalar PKOS'nda obstrüktif sleep apne prevalansının tahmin edilenden daha yüksek olduğunu göstermiştir ve bu tek başına obezite ile açıklanamamaktadır. Yapılan çalışmalarda sleep apnenin derecesinin VKİ ile korele olmadığı bulunmuştur. İnsülin direnci; sleep apnede yaş, VKİ veya dolaşan testosteron konsantrasyonundan daha güçlü bir prediktör olarak görülmektedir (30).

**6. Kanserle ilişkisi:** PKOS'lu kadınlarda endometriyal hiperplazi ve karsinom sıklığı artmıştır. Bu büyük oranda ovulasyon sonrası sekretuar endometriumda progesteronun indüklediği proliferasyon ve diferansiasyonun yokluğunda; endometriyal dokunun östrojen (özellikle östron) tarafından persistan stimülasyonu ile ilişkilidir. Meme ve over kanserinin PKOS'la ilişkisi değişkendir ve obezite, anovulasyon, infertilite ve infertilitenin hormonal tedavisi gibi sebeplerden dolayı bu tip kanserlerde bağımsız risk faktörünün izole edilmesi zordur (30).

PKOS başta Tip 2 diabetes mellitus olmak üzere pek çok metabolik ve kardiyovasküler hastalık için risk taşımaktadır. PKOS patogenezinde rol oynayan insülin direnci ve hiperinsülineminin ailesinde Tip 2 diabet hikayesi bulunan vakalarda daha da belirgin olduğunu düşündüren bulgular vardır. Diğer yandan PKOS'nun birinci derece yakınları özellikle polikistik ovaryan değişiklikler, menstrüel düzensizlikler ve hirsutizm yönünden incelenmiştir. PKOS hastalarının birinci derece yakınlarında jinekolojik anormallikler yanında metabolik anormalliklerin de olabileceği hipotezi doğmuş ve bu konuda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada amaç PKOS'lu kişilerin birinci derece kadın yakınlarında hirsutizm, insülin direnci, glukoz intoleransı ve ovaryan fonksiyonlar yönünden araştırılmasıdır.

## **GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM**

Bu çalışma için vakalar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğine hirsutizm sebebiyle başvuran ve hirsutizm sebebi PKOS olan hastaların premenapozal anneleri ve postmenarş kız kardeşleri arasından seçildi. Vakaların seçimi sırasında çalışmaya alınma kriterleri dışında herhangi bir eleme yapılmadı ve bilgilendirilmiş oluru alınan her hasta yakını sırayla çalışmaya dahil edildi. Vakaların yaşları 18-40 arasında değişmekte idi. Toplam 66 indeks hastanın (PKOS tanısı olan hastalar) 71 birinci derece yakını çalışma grubunu (vakalar) ve benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip 20 kişi de kontrol grubunu oluşturdu. Ancak bir hasta yakınında prolaktinoma tesbit edilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmaya toplam 70 hasta yakını ile devam edildi. Hasta yakınlarının hepsi çalışma konusunda ayrıntılı şekilde bilgilendirildi ve bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. 02-011-28 proje nolu araştırma için etik kuruldan proje desteği alındı.

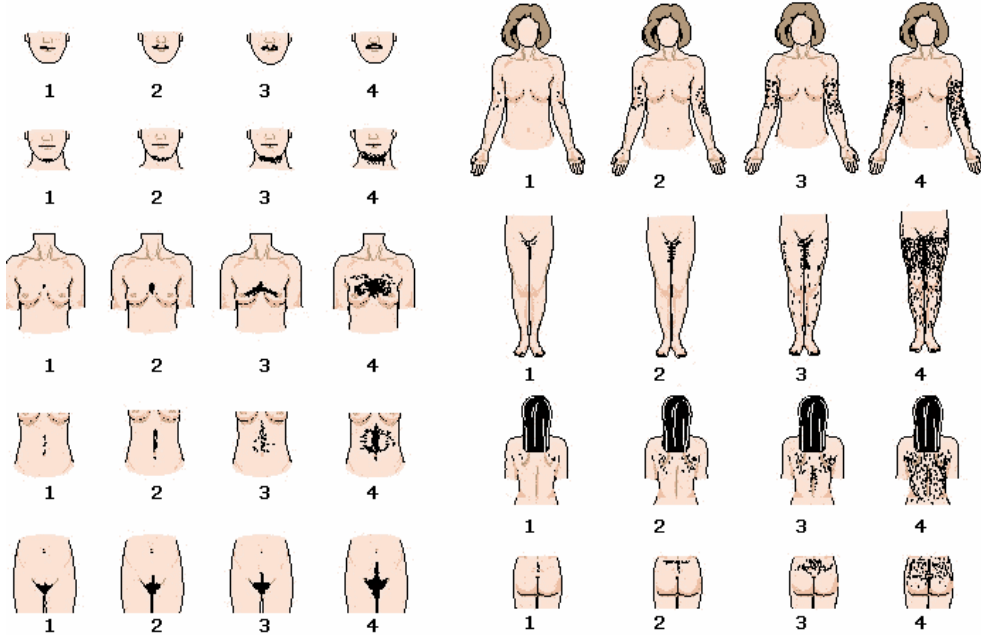
Çalışmaya aşağıdaki kriterlere uyan kişiler dahil edildi:

1. Diabetes mellitus (DM) dahil herhangi bir sistemik hastalığı olmayan
2. En az son altı ay içinde hirsutizm nedeniyle herhangi bir ilaç kullanmayan
3. Hiperprolaktinemi ve tiroid disfonksiyonu olmayan
- 4.Oral kontraseptif ve glukokortikoidler başta olmak üzere karbohidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanma hikayesi olmayan
5. Referans hastada PKOS tanısı olan kişilerin yakınları çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu; bilinen sistemik bir hastalığı, hirsutizmi, infertilitesi, ailede PKOS veya bilinen bir hastalık hikayesi, herhangi bir ilaç kullanım hikayesi olmayan kadınlardan oluştu.

Bireylerin boy ve kiloları ölçülerek  $\text{kg/m}^2$  formülü kullanılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hirsutizm, menstruasyon, fertilitite öyküsü, medeni hali ve ilaç hikayeleri kaydedildi. Akne, yağlı cilt, obezite, klitoromegali, kan basıncı gibi fizik muayene bulguları kaydedildi. Ayrıca saç dökülmesi, ses kalınlaşması, akne gibi hiperandrojenemi bulguları kaydedildi.

Hirsutizm skorlaması yapılırken 9 vücut bölgesinde (çene, üst dudak, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanıldı (8). Bu skorlamaya göre skoru sekiz ve üzeri olan kişiler hirsut kabul edildi (Şekil 3).



Şekil 3: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (8 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır)

Çalışma ve kontrol grubunda menstrüel siklusun foliküler fazında bir gecelik açlığı takiben testleri yapıldı. sT3, sT4, tiroid stimulan hormon (TSH), kortizol, DHEAS, prolaktin, LH, FSH, östradiol ( $E_2$ ), 11-S, 17-OHP, androstenedion, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG seviyeleri ölçüldü ve 75 gramlık oral glukoz tolerans testine (OGTT) kan şekeri ve insülin cevabı bakıldı. Her vakada ve kontrol grubunda buserelin testine FSH, LH, 17-OHP ve  $E_2$  cevaplarına bakıldı. Buserelin testi daha önce tarif edildiği şekilde yapıldı (31). Kişilerin tümüne over ve adrenal morfolojisini değerlendirmek amacıyla abdominopelvik ultrasonografi yapıldı. Anamnez, muayene ve laboratuvar incelemelerinden sonra hiperandrojenemi/hiperandrojenizm yakınması olan vakalar etyolojik bakımdan PKOS, idiyopatik hirsutizm, idiyopatik hiperandrojenemi olarak sınıflandırıldı. Vakalara ACTH testi yapılmamasına rağmen hiçbir vakaya uluslararası kabul edilen bazal 17-OHP değerine göre 21-hidroksilaza bağlı non-klasik adrenal hiperplazi tanısı konmadı, ayrıca adrenal ve over tümörü tespit edilmedi.

**Oral Glukoz Tolerans Testi:** Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan alındı, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda kan şekeri ve insülin ölçümleri için venöz kan örnekleri toplandı. Test

süresince hasta ve kontrol grubundakilerin aktif hareket etmeleri ve sigara içmeleri engellendi. Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı, ve bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1997 kriterlerine göre konuldu (70).

ADA'nın tanımına göre:

Bozulmuş açlık glukozu : Açlık glukozu  $\geq 110$  mg/dl < 126 mg/dl  
Bozulmuş glukoz toleransı : OGTT' nde 2. saat kan şekeri (KŞ) 140-199 mg/dl  
Diabetes Mellitus : Açlık glukozu  $\geq 126$  mg/dl veya  
OGTT' nde 2. saat KŞ  $\geq 200$  mg/dl kabul edilir.

OGTT'ndeki bazal insülin ve glukoz düzeyleri esas alınarak HOMA<sub>IR</sub> (insülin direnci indeksi) hesaplandı (61).

HOMA-IR skoru çalışma ve kontrol grubu için aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}}: \frac{\text{Açlık plazma glukozu} * \text{Açlık plazma insülini}}{22.5}$$

Açlık plazma glukozu: mmol/L

Açlık plazma insülini:  $\mu$ IU/mL

Bu metoda göre, yüksek HOMA-IR skoru, düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. Kesin bir değer olmamakla birlikte HOMA skorunun, bazı çalışmalarda 2, bazı çalışmalarda ise 2,5'in üzeri insülin direnci varlığını yansıtır. Ancak her toplumun kendi normal değerinin hesaplanması daha uygundur.

Ayrıca glukoz ve insülin değerleri OGTT sırasında elde edilen eğrinin altında kalan alan (AUC) olarak hesaplandı ve bu hesaplamada yamuk formülü kullanıldı (kısa kenar+uzun kenar) x yükseklik).

2

AUC<sub>GLU</sub>:

$$(\text{Glu0}+\text{Glu30})\times 15+(\text{Glu30}+\text{Glu60})\times 15+(\text{Glu60}+\text{Glu90})\times 15+(\text{Glu90}+\text{Glu120})\times 15$$

Glu 0,30,60,90,120: OGTT' de 0,30,60,90,120. dakika glukozları (mg/dl)

**AUC<sub>INS</sub>:**

$$(ins0+ins30) \times 15 + (ins30+ins60) \times 15 + (ins60+ins90) \times 15 + (ins90+ins120) \times 15$$

İnsülin 0,30,60,90,120: OGTT' de 0,30,60,90,120. dakika insülinleri (µü/ml)

**Buserelin testi:** Menstrüel siklusun folliküler fazında (adetin 3-7. günleri arasında) intravenöz kateter yerleştirildi ve bazal kan örneği alındı. Bazal kan örneği alınımının hemen ardından 1mg buserelin (Suprefact flakon, Aventis, Almanya) subkutan olarak yapıldı ve kan örnekleri altı saat aralıklar ile yani 6.,12.,18. ve 24. saatlerde alındı. Serum örnekleri ölçüm yapılacağı zamana kadar -20° C' de saklandı. Alınan kan örneklerinden FSH, LH, 17-OHP ve E<sub>2</sub> değerleri çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubu AUC<sub>FSH</sub>, AUC<sub>LH</sub>, AUC<sub>17-OHP</sub> ve AUC<sub>E<sub>2</sub></sub> değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

**AUC<sub>FSH</sub>:**

$$(FSH0+FSH6) \times 3 + (FSH6+FSH12) \times 3 + (FSH12+FSH18) \times 3 + (FSH18+FSH24) \times 3$$

FSH 0,6,12,18,24: Buserelin testinde 0,6,12,18,24. saat FSH değerleri (mIU/ml)

**AUC<sub>LH</sub>:**

$$(LH0+LH6) \times 3 + (LH6+LH12) \times 3 + (LH12+LH18) \times 3 + (LH18+LH24) \times 3$$

LH 0,6,12,18,24: Buserelin testinde 0,6,12,18,24. saat LH değerleri (mIU/ml)

**AUC<sub>17-OHP</sub>:**

$$(17-OHP0+17-OHP6) \times 3 + (17-OHP6+17-OHP12) \times 3 + (17-OHP12+17-OHP18) \times 3 + (17-OHP18+17-OHP24) \times 3$$

17-OHP 0,6,12,18,24: Buserelin testinde 0,6,12,18,24. saat 17-OHP değerleri (ng/ml)

**AUC<sub>E<sub>2</sub></sub>:**

$$(E_20+E_26) \times 3 + (E_26+E_212) \times 3 + (E_212+E_218) \times 3 + (E_218+E_224) \times 3$$

E<sub>2</sub> 0,6,12,18,24: Buserelin testinde 0,6,12,18,24. saat E<sub>2</sub> değerleri (pg/ml)

Çalışmamızda glukoz ölçümleri, EÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. Serum kortizol (DSL-2100, Texas USA), Testosteron (Biosource, Nivelles, Belgium), 11-S (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), 17-OHP (DSL-3500, Texas USA), DHEAS (İmmunotech, Marseille, France), Androstenedion (DSL-3800, Texas, USA) RİA yöntemi ile, serum SHBG (Zentech, Angleur, Belgium), insülin (Biosource, Nivelles, Belgium) İRMA yöntemi ile ölçüldü. LH, FSH ve östradiol (ACS:180, Bayer, Germany) kemiluminesens yöntemiyle ticari kitler

kullanılarak ölçülmüştür. İntra-assay ve interassay değişkenlik oranları sırasıyla; androstenedion için %2.8 ve %7, testosteron için %4.4 ve %4.8, kortizol için %11.1 ve %11.5, serbest testosteron için %4.3 ve %7.8, 11-S için %4.3 ve %11.6, 17-OHP için %9.5 ve %10.8, DHEAS için %6.3 ve %9.9, SHBG için %5.2 ve %5.8, insülin için %1.6 ve %6.1, FSH için %2.8 ve %4.6, LH için %5 ve %6.2, E<sub>2</sub> için %9.9 ve %11.8 idi. Bütün hormon tetkikleri ise EÜTF Hastanesi Nükleer Tıp Laboratuvarında yapılmıştır.

Hiperandrojenemi, serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması olarak kabul edildi (DHEAS>5070ng/ml, Androstenedion>2.99 ng/ml, serbest testosteron>3.99 pg/ml).

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 9.05 soft ware kullanıldı. Ölçülemeyen verilerde %'ler hesaplandı. Ölçülen verilerde dağılım  $X \pm SEM$  olarak tanımlandı. Grupların karşılaştırılması için parametrik testler (İndependent T testi) ve chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$ , anlamsızlık seviyesi ise  $p > 0,05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

İki grup arasında yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu. Bazal hormon değerleri açısından karşılaştırıldığında DHEAS, total testosteron ve FSH düzeyleri vaka grubunda anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak yüksek, 17-OHP düzeyi ise anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak düşüktü (Tablo 4).

Tablo 4: Vaka ve kontrol grubunun klinik ve hormonal özellikleri

	Vaka (n=70)	Kontrol (n=20)	P
Yaş (yıl)	27.3±0.8	26.5±0.6	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.4±0.3	24.3±0.4	AD
DHEAS (ng/ml)	2505.8±148.3	1880.1±178.9	<0.05
SHBG (nmol/L)	34.5±1.9	40.7±2.9	AD
Serbest testosteron (pg/ml)	1.7±0.1	1.5±0.2	AD
Total testosteron (pg/ml)	54.6±3.2	37.8±4.2	<0.05
Androstenedion (ng/ml)	1.8±0.1	2.1±0.1	AD
FSH (mIU/ml)	7.2±0.5	5.5±0.3	<0.05
LH (mIU/ml)	7.6±1.0	5.1±0.7	AD
E <sub>2</sub> (pg/ml)	79.4±5.8	90.3±6.6	AD
17-OHP (ng/ml)	1.0±0.2	1.4±0.1	<0.05

AD: Anlamlı değil

Her iki grubun insülin direnci parametreleri açısından değerlendirilmesi Tablo 5'te gösterilmiştir. Her iki grup insülin direnci parametreleri açısından değerlendirildiğinde vaka grubunda açlık kan şekeri, bazal insülin, pik insülin,  $AUC_{GLU}$ ,  $AUC_{INS}$ , HOMA-IR ortalamaları istatistiksel anlamı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). OGTT sonuçlarına göre dört (%5.7) vakada bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi. Referans grupta ise yedi kişide (%10.6) bozulmuş glukoz toleransı bulunmaktaydı. Her iki grup (referans grup ve vaka grubu) chi-square testi ile karşılaştırıldı istatistiksel anlamı fark bulunamadı ( $X^2:1.09$ ,  $p>0.23$ ). Fakat vakaların hiçbirinde DM yoktu.

Tablo 5: Vaka ve kontrol grubu insülin direnci parametreleri

	Vaka (n=70)	Kontrol (n=20)	P
AKŞ (mg/dl)	77.1±2.0	64.5±2.2	<0.05
$AUC_{GLU}$ (mg/dlx120 dak)	12914.7±250.6	10947.7±735.3	<0.05
Bazal insülin (mU/L)	12.9±1.0	6.8±0.5	<0.05
Pik insülin (mU/L)	150.6±9.2	41.0±5.3	<0.05
$AUC_{INS}$ (mU/Lx24 saat)	12281.5±824.5	3961.9±633.9	<0.05
HOMA-IR	2.65±0.24	1.06±0.46	<0.05

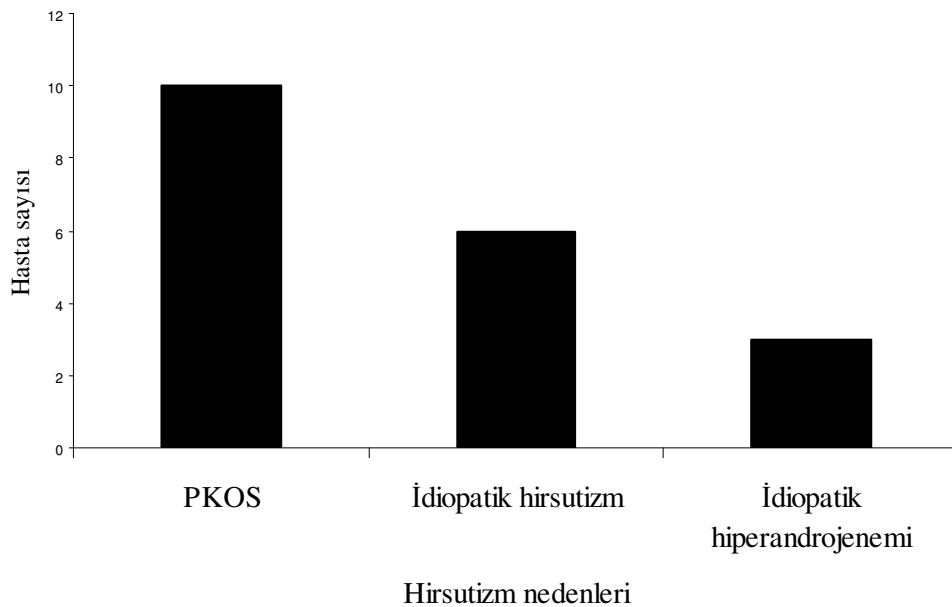
Her iki grupta ovaryan fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla buserelin testi yapıldı. Vaka grubunda pik LH ve  $AUC_{LH}$  anlamı olarak düşük ve pik  $E_2$  ve  $AUC_{E_2}$  ise yüksekti ( $p<0.05$ ). Sonuçlar Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6: Vaka ve kontrol grubun buserelin testine cevapları

	Vaka (n=70)	Kontrol (n=20)	P
Pik FSH (mIU/ml)	27.6±1.1	29.2±1.4	AD
AUC <sub>FSH</sub> (mIU/mlx24 saat)	457.3±15.6	502.1±24.1	AD
Pik LH (mIU/ml)	38.4±2.6	64.2±6.8	<0.05
AUC <sub>LH</sub> (mIU/mlx24 saat)	611.1±33.1	955.4±82.8	<0.05
Pik E <sub>2</sub> (pg/ml)	372.7±18.0	270.6±16.9	<0.05
AUC <sub>E2</sub> (pg/mlx24 saat)	6201.6±254.0	4879.0±267.7	<0.05
Pik 17-OHP (ng/ml)	2.4±0.2	2.4±0.1	AD
AUC <sub>17OHP</sub> (ng/mlx24 saat)	40.3±1.4	43.9±1.8	AD

AD: Anlamlı değil

Vaka grubunda 18 kişide (% 25.7) hirsutizm tespit edildi. Hirsutizmi olan kişiler hirsutizm etyolojisi bakımından incelendiğinde 9’unda (%12.8) PKOS, 6’sında (%8.5) idiyopatik hirsutizm ve 3’ünde (%4.2) idiyopatik hiperandrojenemi bulundu. Bir vakada hiperandrojenemi/hirsutizm olmaksızın oligomenore ve polikistik ovaryan değişiklik mevcuttu ve bu kriterlerle PKOS tanısı konuldu. Hirsut vakaların dağılımı Şekil 4’te sunulmuştur.



Şekil 4: PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi sebepleri ve sıklığı

Vaka grubunda hiperandrojenemi ve PKOS olan kişiler çıkarıldıktan sonra kalanların OGTT cevapları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 7) ve vaka grubunda açlık kan şekeri, bazal insülin, pik insülin,  $AUC_{GLU}$ ,  $AUC_{INS}$ , HOMA-IR ortalamaları istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Tablo 7: PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi ve PKOS olan vakalar çıkarıldıktan sonraki OGTT cevaplarının değerlendirilmesi

	Vaka (n=51)	Kontrol (n=20)	P
AKŞ (mg/dl)	79.7±2.3	64.5±2.2	<0.05
$AUC_{GLU}$ (mg/dlx120 dak)	12827.3±287.9	10947.7±735.3	<0.05
Bazal insülin (mU/L)	13.3±1.2	6.8±0.5	<0.05
Pik insülin (mU/L)	165.0±11.2	41.0±5.3	<0.05
$AUC_{INS}$ (mU/Lx120 dak)	13482.6±1000.1	3961.9±633.9	<0.05
HOMA-IR	2.8±0.3	1.06±0.46	<0.05

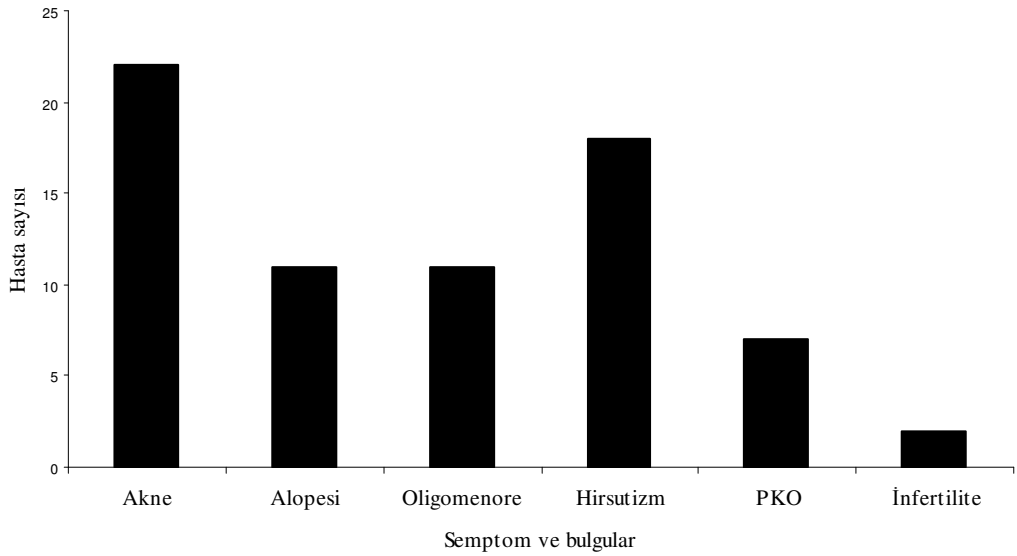
Vaka grubunda hiperandrojenemi ve PKOS olan kişiler çıkarıldıktan sonra kalanların buserelin testi cevapları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 8) ve vaka grubunda pik LH ve  $AUC_{LH}$  anlamlı olarak düşük ve pik  $E_2$  ve  $AUC_{E_2}$  yüksekti ( $p<0.05$ ).

Tablo 8: PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi ve PKOS olan vakalar çıkarıldıktan sonra buserelin testi cevaplarının değerlendirilmesi

	Vaka (n=51)	Kontrol (n=20)	P
Pik FSH (mIU/ml)	27.0±1.0	29.2±1.4	AD
AUC <sub>FSH</sub> (mIU/mlx24 saat)	450.8±15.2	502.1±24.1	AD
Pik LH (mIU/ml)	34.2±2.2	64.2±6.8	<0.05
AUC <sub>LH</sub> (mIU/mlx24 saat)	551.4±25.8	955.4±82.8	<0.05
Pik E <sub>2</sub> (pg/ml)	356.6±15.8	270.6±16.9	<0.05
AUC <sub>E2</sub> (pg/mlx24 saat)	6083.4±242.7	4879.0±267.7	<0.05
Pik 17-OHP (ng/ml)	2.3±0.1	2.4±0.1	AD
AUC <sub>17OHP</sub> (ng/mlx24 saat)	39.4±1.5	43.9±1.8	AD

AD: Anlamlı değil

PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojenemiye ait semptomların varlığı tek tek incelenmiştir ve vakalardaki akne, alopesi, oligomenore, hirsutizm, infertilite ve polikistik ovaryan değişiklik oranları Şekil 5'te sunulmuştur.



Şekil 5: Vaka grubunda hiperandrojenizmle ilişkili semptom ve bulgu oranları

## TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, anovulatuvar infertilitenin ve hirsutizmin en yaygın sebebi olarak bilinen heterojen endokrin bozukluktur (35,40-43). Günümüzde PKOS sadece reproduktif sistemi ilgilendiren bir sorun olmaktan çıkmış ve kadın hayatını pek çok yönden etkileyen bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır. PKOS' lu kadınların BGT ve Tip 2 DM gelişimine yatkınlıkları çok iyi bilinmektedir (64,71). Obezite, insülin direnci ve bozulmuş pankreatik beta hücre fonksiyonu bu yatkınlıkla ilişkilidir (72,73). PKOS'lu kadınlarda sıklıkla insülin direnci ve sonucunda kompensatuvar hiperinsülinemi vardır ve hayatlarının 3.-4. dekadında glukoz intoleransı veya Tip 2 DM gelişimi açısından artmış riske sahiptirler (56-59). Legro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda %31.1 oranında BGT ve %7.5 oranında Tip 2 DM tespit edilmiştir. Obez olmayan PKOS'lularda %10.3 oranında BGT ve %1.5 oranında Tip 2 DM bulunmuştur (64). Ehrmann ve arkadaşlarının PKOS'lu 122 kadında yaptığı bir çalışmada; %45'inde anormal glukoz toleransı bulunmuş; %35'inde BGT ve %10'unda Tip 2 DM tespit edilmiştir (71). Bu prevalans aynı yaştaki kadınlardan daha yüksektir (68).

PKOS etyolojisinde genetik komponentin olduğunun düşünülmesine neden olan güçlü ailesel birikim göstermektedir (74), ancak PKOS'un genetiği henüz tam olarak bilinmemektedir. PKOS vakalarının ailelerinde glukoz intoleransının varlığı bu hastalarda da glukoz tolerans bozukluğunun daha fazla görülmesine neden olmaktadır (75). Bu konuyla ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. PKOS'lu 408 kadında yapılan çalışmada %4'ünde Tip 2 DM, %23'ünde BGT ve %73'ünde

normal glukoz toleransı bulunmuş; diabetik PKOS'lu kadınların %44'ünde, BGT olanların %39'unda ve normal glukoz toleranslı kişilerin %21'inde ailede DM hikayesinin olduğu tespit edilmiştir (75). Ülkemizde yapılan bir çalışma da Yıldız ve arkadaşları tarafından 52 PKOS'lu hastanın 102 aile üyesinde yapılmıştır. PKOS'lu kadınların annelerinde Tip 2 DM ve BGT riskini sırasıyla %16-27 ve babalarında %30-31 oranında bulmuştur. Ek olarak bozulmuş glukoz toleransı PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinde %5 oranında tespit edilmiştir (76).

Sir-Petermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 200 PKOS yakını incelenmiş ve Tip 2 DM prevalansı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1.89 kat daha fazla bulunmuştur. İnsülin direnci ve HOMA-IR düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (77). Colilla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise intravenöz glukoz tolerans testi ile PKOS'lu kadınların ailelerinde insülin sekresyon ve duyarlılığında bozukluk olduğu tespit edilmiştir (78).

Çalışmamızda PKOS'lu kadınların birinci derece yakınları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bazal ve oral glukoz tolerans testine (OGTT) insülin ve glukoz cevabı artmış olarak bulunmuştur. Bu da PKOS vakalarının birinci derece yakınlarının da karbonhidrat metabolizması bozukluklarına yatkınlığı olduğunu göstermektedir. Bu durum Tip 2 DM'da aile hikayesinin hastalık çıkmasında bir risk faktörü olmasına benzer şekilde PKOS tanısı olan bireylerin anne ve kız kardeşlerinde de böyle bir riskin varlığını göstermektedir.

Çalışmamızda temel amaçlardan birisi PKOS hastalarının birinci derece yakınlarında PKOS prevalansını incelemek olduğundan erkekler incelenmemiştir. Bu nedenle; erkek kardeşler ve babaları incelenmediğinden erkek birinci derece yakınları ile ilgili yorum yapamamaktayız. Bir diğer dikkat çekici nokta ise bozulmuş glukoz toleransı bulunan kişiler hiperandrojenemik grupta bulunmakta idi ve %21 oranında bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi (ondokuz birinci derece yakından dördünde). Hiperandrojenemik hastalıklar ile glukoz intoleransı arasında eskiden beri bilinen yakın bir ilişki vardır ve bu ilişki hasta yakınlarının taraması ile yapılan bu çalışmada farklı bir açıdan bir kez daha ortaya konmuştur. BGT'ı bulunan kişilerden bir tanesi anne iken diğerleri kız kardeşti. Çalışma grubundaki kişilerin hiçbirinde DM tespit edilmedi.

Çalışmamızdaki birinci derece yakınlarda BGT oranı daha önceki çalışmalarda bildirilen değerlerden düşüktür. Bunun bir nedeni olarak çalışmamızda indeks vakaların birinci derece yakınlarının %94.2'sini kız kardeşler

oluşturmaktadır. Diğer bir ifade ile bizim çalışma grubumuzdaki kişiler daha önceki bildirilen çalışma grubundaki kişilerden daha gençtir. Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus gelişimi kısa süren bir patogeneze olmayıp genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda belirli bir zaman alan olaydır. Diğer çalışmalara göre nispeten genç yaşta vaka grubumuzda bu nedenle glukoz intoleransının düşük olduğunu görmekteyiz. Ancak vakalar nispeten düşük glukoz intoleransı göstermesine rağmen bu durumu beta hücreleri aşırı insülin salgılayarak kompanse etmektedirler. Çünkü sağlıklı kontrollerle karşılaştığımızda vakalar belirgin bir hiperinsülinemi göstermektedirler. Bu durum beta hücresinin yorulmasına ve yavaş yavaş daha da bozulmasına yol açacak ve 3. ve 4. dekadlarda Tip 2 DM'a dönüşecektir. Anne ve kız kardeşler arasında benzer farklılıklar başka bir çalışmada da bulunmuştur (76).

Çalışmamızda ayrıca 18 hiperandrojenemik ve ek olarak hiperandrojenemisi olmaksızın PKOS tanısı konulan bir vaka çıkarıldıktan sonra tamamen normal görünümlü 51 vakanın analizleri yeniden yapılmıştır. Burada amaç daha öncede belirtildiği gibi hiperandrojenemik hastaların olası insülin direncinin etkisini ortadan kaldırmaktır. Analizler göstermiştir ki bu grup vakalarda da insülin direnci ve hiperinsülinemi devam etmektedir. Bu durum PKOS'nun birinci derece yakınları eşlik eden hiperandrojenemiden bağımsız bir insülin direncinin varlığını göstermektedir.

PKOS ailelerinin fenotipik değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalarda kadınların birinci derece yakınlarında hiperandrojeneminin yaygın bir bulgu olduğu tespit edilmiştir (79). Kahsar-Miller ve arkadaşları PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde %24-%32 oranında PKOS olduğunu tespit etmişlerdir. Birinci derece yakınlarında ortalama testosteron, serbest testosteron ve DHEAS değerlerinin kontrol grubuna göre daha fazla etkilendiğini göstermişlerdir (79). Legro ve arkadaşlarının PKOS'lu kadınların reproduktif yaşta kız kardeşlerinde yaptığı bir çalışmada %22 oranında PKOS tespit edilmiş, ayrıca düzenli adeti olan kız kardeşlerde %24 oranında artmış testosteron ve DHEAS seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir. Kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS'lu kız kardeşler ve hiperandrojenemik kız kardeşlerde artmış LH seviyeleri tespit edilmiştir. PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin %46'sı etkilenmiş olarak bulunmuş ve PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında familial hiperandrojenemi birikimi olduğu bildirilmiştir (80).



Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmenapozal ve premenapozal annelerde ortalama testosteron düzeyi ve kız kardeşlerde tüm androjenler ve LH seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek oranda tespit edilmiştir. Ayrıca kız kardeşler ve annelerde PKOS prevalansı %16 ve %8 olarak bildirilmiştir (76). Azziz ve arkadaşları PKOS'lu kadınların annelerinde %35, kız kardeşlerinde ise %40 oranında PKOS tespit etmişlerdir (81). Hague ve arkadaşları yaptıkları çalışmada birinci derece yakınlarında %51 oranında PKOS tespit etmişlerdir (82).

Legro ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise 336 PKOS'lu kadının 307 kız kardeşi ile çalışılmış ve PKOS'lu kız kardeşlerin azalmış SHBG seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Kardeş grubunda kontrole göre belirgin artmış obezite olduğu tespit edilmiştir (83). Lorenzo tarafından yapılan çalışmada ise birinci derece kadın yakınlar arasında hirsutizmin, birinci derece erkek yakınlarında ise akne ve erken saç dökülmesinin kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (84). Norman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise birinci derece yakınlarında artmış insülin seviyelerinin olduğu ve bazılarında artmış androjen seviyeleri ile normal menstrüel siklus olduğu tespit edilmiştir (85).

Vakalarımızda testosteron ve DHEAS düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ve bu durum hiperandrojenemi/hiperandrojenizme eğilim olarak değerlendirilmiştir. Vakalarımızda %27 oranında hiperandrojenemi / hiperandrojenizm tespit edilmiştir. Bu oran premenapozal kadınlar arasındaki hirsutizm prevalansından (%5-8) çok daha yüksektir. Ayrıca birinci derece yakınlar arasında %14 oranında PKOS tespit edildi. Bu oranda toplumdaki PKOS prevalansından (%5-10) yüksektir.

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ovaryan fonksiyonlar sadece bazal hormonlar ile incelenmemiş hipofizer-gonadal aksı değerlendirmek amacıyla GnRH testi de yapılmıştır. Bilindiği gibi GnRH analogları potent ve spesifik hipofizer-gonadal aks uyarıcılarıdır. PKOS'lu kadınların çoğunda overlerde 17 hidroksilaz aktivitesinin artışının bir göstergesi olarak kabul edilen; akut GnRH stimülasyonu sonrasında artmış 17-OHP sekresyonu olur (31). 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitesi sitokrom p450c17-alfa enzimi tarafından düzenlenir ki bu enzim ovaryan ve adrenal steroid sentezi için gereklidir. Bu enzim aktivitesindeki artışlar PKOS'lu kadınların çoğunda hiperandrojenizm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. GnRH analogu olan buserelin normal ve PKOS'lu kadınlarda

ovaryan 17-OHP sekresyonunu stimüle eder (31,59). Buserelin testi ovaryan steroidogenezis hakkında bilgi vermektedir.

Çalışmamızda birinci derece yakınlarda buserelin testinde 17-OHP cevabı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük seviyeler tespit edildi. Bu durum PKOS vakalarında görülen busereline artmış 17-OHP cevabından farklıdır. 17-OHP cevabı ovaryan stromanın artması ile paralellikte gösterdiğinden bu durum ovaryan steroidogenezin henüz bozulmadığını göstermektedir. Kontrollerle karşılaştırıldığında birinci derece yakınlarda bazal LH seviyeleri belirgin artmış olmasına rağmen buserelin testinde pik LH seviyeleri ve  $AUC_{LH}$  düzeyleri düşük ve östradiol seviyeleri ise artmış olarak bulunmuştur. Bu sonuçta birinci derece yakınlarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın kontrole göre daha fazla duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Yine hiperandrojenemik/hiperandrojenizm vakaları çıkarıldıktan sonra yapılan analizlerde paralel sonuçlar bulunmuştur ve bu durum bu vakalarda overlerin LH etkisine artmış hassasiyeti olarak yorumlanmıştır. Bu durumun patogeneizde tam olarak ne gibi bir önemi olduğu konusunda yorum yapamamaktayız.

Polikistik overler genel popülasyonda yaygın olarak görülmektedir. Normal popülasyonda ultrasonografide polikistik over varlığı %23 oranında tespit edilmiştir (40,86). Yakın zamana kadar polikistik ovaryan morfoloji PKOS tanı kriterleri arasında yer almamakta ancak tanı destekleyici bir rol üstlenmekteydi. Bununla birlikte eskiden beri polikistik ovaryan morfolojinin tamamen masum bir durum olmadığını görüşü de hakimdir.

Raskauskene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında %60 oranında PKO olduğu gösterilmiştir. PKO'li kız kardeşler PKO olmayan kız kardeşlerle karşılaştırıldığında ise PKO'li kız kardeşlerin oligomenore ve artmış androjen seviyelerine daha yatkın olduğu ve ultrasonografide PKO varlığının insülin duyarlılığının azalması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (87). Battaglia ve arkadaşları PKOS'lu annelerin prepubertal kızlarında %93 oranında PKO tespit etmiş; fakat hormon profilleri açısından kontrol grubu ile anlamlı fark tespit etmemişlerdir (88). Carey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci derece kadın yakınların %74'ünde PKO tespit edilmiş ve bunlarında %84'ünde androjen artışının klinik göstergeleri tespit edilmiştir. PKO'li kişilerden %54'ünde serum LH ve/veya testosteron artmış olarak bulunmuştur (89). Kahsar-Miller ve arkadaşları 250 PKOS vakasının 188 yakınına incelemiş ve hirsutizm ve oligomenore anne ve

kız kardeşlerin %20'sinde, ikinci derece yakınlarında ise %5'den daha az oranda olduğu bildirilmiştir. Kız kardeşler arasında PKOS oranı %40 oranında bulunmuş, annelerindeki PKOS oranı ise beklenenden daha düşük olarak tespit edilmiştir (%19) (90). Mao ve arkadaşları PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde düzensiz adet oranını %37.4 ve % 33.1 olarak bildirmişlerdir (91). Govind ve arkadaşlarının birinci derece PKOS yakınlarında yaptığı bir çalışmada PKO olan 35 hastanın %54'ünde oligomenore, %46'sında düzenli adet ve PKO olmayan 18 hastanın ise %84'ünde regüler adet ve %16'sında oligomenore tespit etmişlerdir (86). Cooper ve arkadaşlarının 18 PKOS'lu kadının 37 birinci derece yakınında yaptığı çalışmada; birinci derece yakınlarında oligomenore prevalansının artmış olduğunu tespit etmişlerdir (anneler arasında oligomenore oranı %31, kız kardeşlerde %31). Ayrıca kız kardeşlerde hirsutizmde artmış oranda olduğu bildirilmiştir (%58) (92).

Çalışmamızda PKO oranı %10 olarak bulundu (70 kişiden 7'sinde ). PKO olan kişilerin %71.4'ünde oligomenore ve PKO olmayan grupta ise oligomenore %9.5 oranında idi. Geri kalan kişilerde ise düzenli adet mevcuttu. Bu sonuçlarda overlerdeki polikistik değişikliklerin çokta masum olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışma grubundaki kişilerde %31.4 oranında akne, %15.7 oranında alopesi tespit edildi. Birinci derece yakınların hiçbirinde virilizasyon yoktu. PKOS vakalarının birinci derece yakınlarında idiyopatik hirsutizm ve idiyopatik hiperandrojenemi prevalansı toplam %34.9 bulunmuştur. Bu sonuç PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında PKOS dışı androjen fazlalığı ile giden hastalıklarında artabileceğini göstermektedir. Diğer yandan androjen fazlalığı ile giden hastalıklar bir yelpazenin farklı konumları olabilir ve bu nedenle vakalarımızda heterojen bir dağılım tespit edilmiş olabilir.

Sonuç olarak verilerimiz PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında artmış glukoz intoleransı olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca birinci derece yakınlarında hiperandrojenemi/hiperandrojenizm prevalansı artmıştır. Bu vakalarda erken dönemde insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığının olması bu kişilerin glukoz intoleransı yönünden takibini, hasta yakınlarının bilgilendirilmesinin önemini göstermektedir. Çünkü insülin direnci günümüzde diabete yatkınlık yanında kardiyovasküler risk faktörlerini de artırmaktadır. Sonuçlarımıza göre Tip 2 diabetes için risk faktörleri arasına PKOS'lu kişilerin birinci derece yakınları da dahil edilmelidir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada 66 indeks vakasının (PKOS bulunan) 70 adet birinci derece yakını PKOS, insülin direnci, glukoz intoleransı, hirsutizm ve hiperandrojenemi yönünden incelendi. Sonuçlar 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı.

Elde edilen sonuçlar;

1. PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında DHEAS, total testosteron ve FSH düzeyi anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak yüksek, 17-OHP düzeyi ise anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak düşüktü.
2. PKOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında %31.4 akne, %15.7 alopesi, %12.4 oligomenore, %2.8 infertilite, %10 PKO tespit edildi.
3. Vaka grubundaki kişilerde %25.7 hirsutizm tespit edildi. Vakalar hirsutizm etyolojisi bakımından incelendiğinde PKOS %14.2, idiyopatik hirsutizm %8.5 ve idiyopatik hiperandrojenemi %4.2 olarak bulundu.
4. İndeks vakalardan 7 tanesinde bozulmuş glukoz toleransı vardı (%10.6). Vaka grubunda ise 4 kişide bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi (%5.7). Bu kişiler hiperandrojenemik gruba dahildi ve bu grup belirgin derecede insülin direncinin varlığını gösteriyordu. Ancak bu durum hirsutizm/hiperandrojenemi vakaları çıktıktan sonraki analizlerde de devam etmekteydi.
5. Her iki grup insülin direnci açısından değerlendirildiğinde açlık kan şekeri, bazal insülin, pik insülin,  $AUC_{GLU}$ ,  $AUC_{INS}$ , HOMA-IR ortalamaları kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

6. Her iki grup buserelin testi sonuçları açısından değerlendirildiğinde vaka grubunda pik LH ve  $AUC_{LH}$  anlamlı olarak düşük ve pik  $E_2$  ve  $AUC_{E_2}$  yüksekti ( $p < 0.05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.
2. Ünlühızcı K, Karababa Y, Bayram F et al. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2741–2744.
3. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211-220.
4. Strauss FJ, Dunaif A. Molecular mysteries of PCOS. *Molecular Endoc* 1999;13:800-805.
5. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Genetic abnormalities in polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*1999;60:131-3.
6. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-348
7. Claman P. Hirsutism: evaluation and treatment. *Sogc Clinical Practice Guidelines* 2002;110:1-6
8. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH et al. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
9. Greenspan FS. *Basic and clinical endocrinology* (3rd Ed) Lange Medical Publications 1991;Pp351-3
10. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174-182.
11. Koloğlu S. *Temel ve Klinik Endokrinoloji*. Medical Network Yayınevi, Ankara 1996,ss647-651.
12. Deplewski D, Rosenfield R. Role of hormones in the pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev* 2000;21:363-392.
13. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;21:347-362.
14. Rittmaster RS, Loriaux DL. Hirsutism. *Ann Intern Med* 1987;106:95-107.

15. Mccarthy JA, Seibel MM. Physiologic hair growth. Clin Obstet Gynecol 1991;34:799-804.
16. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji el kitabı (2. Basım) 2001 İzmir Güven&Nobel Tıp Kitapevleri ss533-543.
17. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991;34:827-835.
18. Priya CH. Hirsutism. Disease Management Project 2004;2:1-6
19. Rosenfield RL, Barnes BB, Cara JF et al. Dysregulation of cytochrome p450c17alfa as the case of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1990;53:785-791.
20. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Clinical Gynecologic Series 2003;101:5/1.
21. Rittmaster RS. Hirsutism. Lancet 1997;349:191-195.
22. Kessel B, Liu J. Clinical and laboratory evaluation of hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991;34:805-816.
23. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR et al. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. Fertil Steril 2002;77:674-678.
24. New MI. Congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol Metab N Am 2001;30:1-13.
25. Bulun SE, Adashi EY. The physiology and pathology of the female reproductive axis. Williams Textbook Of Endocrinology (10th Ed) Saunders, Philadelphia 2003;pp.587-664.
26. Ünlühızcı K, Gökçe C, Atmaca H et al. A detailed investigation of etiologies of hirsutism in a Turkish population. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112:504-9
27. Kökçü A, Çetinkaya MB. Polikistik over sendromuna güncel bakış. Sendrom 2003;2:4016-5134.
28. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-91.
29. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;60:1-17.
30. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1223-36.
31. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesterone response to busarelin testing in the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1993;39:151-155.

32. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
33. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A et al. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:361-366.
34. Çolak R, Keleştimur F, Ünlühızarcı K et al. A comparison between the effects of low dose (1mgr) and standart dose (250 mgr) ACTH stimulation tests on adrenal p450c17 alfa enzyme activity in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147: 473-477.
35. Tan WC, Yap C, Tan ASA. Clinical management of PCOS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:689-696.
36. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:153-183.
37. Sattar N, Hopkinson ZEC, Greer IG. İnsulin sensitising agents in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1998;351:305-306.
38. Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-3306.
39. Kandarakis DE, Kouli C, Tsianateli T et al. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome *Eur J Endocrinol* 1998;138:269-274.
40. Palson S. Polycystic ovaries a comman finding in normal women. *Lancet* 1998;51:779-86.
41. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:365-366
42. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria of polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif A, Givens JR, Hasetline F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell scientific 1992:377-84
43. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-37.
44. Franks S. Adult PCOS begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endoc Metab* 2002;16:263-72.
45. Ibanez L,Vals C, Patau N et al. PCOS after precocious pubarche ortogeny of the low birth weight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:667-72.



46. Hart R, Hickey M, Fransk S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet And Gynecol* 2004;18:671-83.
47. Norman RJ, Hickey T, Moran L et al. Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-232.
48. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with PCOS. *Diabetes Care* 1999;22:141-46.
49. Pirwany I, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries : is it time to relinquish the procedure? *Fertil Steril* 2003;80:241-251.
50. Azziz R, Black V, Hines GA et al. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic pituitary adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2317-2318.
51. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995;333:853-61.
52. Slowey JM. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem *South Med Journal* 2001;94:190-196
53. Bayram F, Ünlühızcı K, Keleştimur F. Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53
54. Tasaoula T, Caroline O, Gerord SC. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Rev* 2004;60:1-17.
55. Dunaif A, Kandarakis DE. New perspectives in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:267-271
56. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: multicenter, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-1632.
57. Harborn L, Fleming R, Lyall H et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome *Lancet* 2003;361:1894-1901.
58. Hill JVM, Cibula SD, Vondra K et al. The effects of long term metformin treatment on adrenal and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:619-628.
59. Ünlühızcı K, Keleştimur F, Şahin Y et al. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome p450c17 alfa enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1999;140:56-61.

60. Legro RS, Castracone VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141-154
61. Altuntaş Y, Bilir M, Öztürk B et al. Comparison of various simple insulin sensitivity and cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-142
62. Kaufman RP, Baker VM, Dimorino P et al. PCOS and insulin resistance in white and mexican american women: a comparison of two distinct population *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362-9
63. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:717-725.
64. Legro RS, Kunselman AR, Dodson C et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169
65. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M et al. Insulin, Leptin, IGF-1 and insulin dependent protein concentrations after insulin sensitising therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:509-515.
66. Silfen ME, Denburg MR, Mambo AM et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *Clin Endocrinol Metab* 2003;10:4682-4688
67. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI et al . Screening for abnormal glucose tolerance in adolescent with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-1023
68. Kandarakis DE, Baillargeon JP, Iourno MJ et al. A modern medical quandry: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-1932
69. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycytic ovary syndrome.. *Obstet Gynecol Clin North Am.*2001;1:99-109.
70. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28;537-542.

71. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146
72. Dunaif A, Fincgood DT. B cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:942-947.
73. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
74. Franks S, Gharani N, Waterworth D et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 1997;12:2641-2648.
75. Ehrmann DA, Kazsa K, Aziz R et al. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:166-71
76. Yıldız BO, Yaralı H, Havva O et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-2036
77. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome *Diabetologia* 2002;45:959-964
78. Colilla S, Cox J, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives . *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2027-32
79. Kashar-Miller MD, Nixon C, Boots LR et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-58
80. Legro RS, Driscoll D, Strauss III JFb et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956-14960
81. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the PCOS. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;5:1303-6
82. Hague WM, Adams J, Reeders ST. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (oxf)* 1988;29:593-605
83. Legro RS, Bentley Lewis R, Driscoll D et al. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2128-2133

84. Lorenzo ME. Familial study of hirsutism, *J Clin Endocrinol* 1970;31:556-560
85. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;95:942-947
86. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43.
87. Raskauskienė D, Jones PW, Govind A et al. Do polycystic ovaries on ultrasound scan indicate decreased insulin sensitivity in sisters of women with Polycystic Ovary Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2063-2067.
88. Battaglia C, Regnani G, Mancini F et al. Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters PCOS patients. A pilot study. *Human Reprod* 2002;17:771-776
89. Carey AH, Chan KL, Short F et al. Evidence for a single gene causing polycystic ovaries and male baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:653-658.
90. Kashar-Miller M, Azziz R. Heritability and the risk of developing androgen excess. *J Steroid Biochem Mol Biology* 1999;69:261-268.
91. Mao W, Li M, Chen Y et al. Study on the mode of inheritance for familial PCOS. *Obstet Gynecol Dep* 2001;18:21-3
92. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA et al. Hereditary factors in Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:371-382.

TC.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehtap ÖZOCAK' a ait "Polikistik Over Sendromu Bulunan Hastaların Birinci Derece Yakınlarında Glukoz İntoleransı, İnsülin Direnci ve Polikistik Over Sendromu Sıklığının Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :27.10.2005

İmza

Başkan Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ ..... İmza

Üye Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY ..... İmza

Üye Prof. Dr. Emrullah BAŞAR ..... İmza

Üye Prof. Dr. Oktay OYMAK ..... İmza

Üye Doç. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI ..... İmza