

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

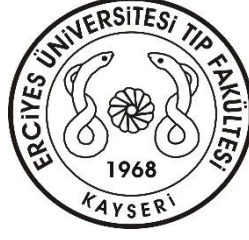
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU, İDİOPATİK
HİRŞUTİZM VE İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİSİ
OLAN HASTALARIN OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ
İLE GÖZ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma DAĞLITUNCEZDİ ÇAM

KAYSERİ-2018



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU, İDİOPATİK
HİRŞUTİZM VE İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİSİ
OLAN HASTALARIN OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ
İLE GÖZ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Şeyma DAĞLITUNCEZDİ ÇAM

Danışman

Prof. Dr. İptisam İpek MÜDERRİS

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi'nin 06/06/2017 tarih ve TTU-2017-7430 proje nolu kararı ile
desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2018

TEŞEKKÜR

Tezimin yazım sürecinde ve en çok da uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir özveri ve anne şefkati ile her konuda bilgi ve tecrübesiyle yardımcı olan desteklerini esirgemeyen Tez Danışmanım, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. İpek İptisam Müderris'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanması süresince yardımlarını benden esirgemeyen Doç.Dr.Gökhan AÇMAZ'a ayrıca çok teşekkür ederim.

Mesleğimi öğrenmemde ve bu aşamaya gelmemde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen bu doğrultuda yetişmeme vesile olan bu güne kadarki tüm hocalarıma bana kattıkları her şey için teşekkür ederim.

Aynı yolda yürürken bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, birbirimize destek olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma, her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire arkadaşlarıma ve özveri ile beraber çalıştığımız tüm hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere sevgi, saygı ve emek kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren, eğitimim için her türlü imkânı ve koşulu sağlayan, hayatımın her aşamasında beni hiç yalnız bırakmayan, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan aileme asistanlık hayatımın bana kattığı en güzel şeylerden olan eşime sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Şeyma DAĞLITUNCEZDİ ÇAM

Mart 2018, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR ve SEMBOLLER	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1. PKOS'un tanımı	3
2.1.2. PKOS'un tarihçesi	4
2.1.3. PKOS'nun tanı kriterleri.....	4
2.1.4. PKOS' un prevalansı	6
2.1.5. PKOS' ta etyopatogenez.....	8
2.1.5.1. Hipotalamo- hipofizer disfonksiyon	9
2.1.5.2. Egzajere adrenarş	9
2.1.5.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi.....	10
2.1.5.4. Steroidojenik değişiklikler	12
2.1.5.5. Obezite	12
2.1.5.6. İntrinsek Over Patolojisi	13
2.1.5.7. PKOS genetiği	14
2.1.6. PKOS' ta klinik	15
2.1.6.1. Kronik anovulasyon	15
2.1.6.2. Menstrüel düzensizlik	15
2.1.6.3. Hiperandrojenizm	16
2.1.6.4. Obesite	16

2.1.6.5. İnfertilite	16
2.1.7. PKOS'un uzun dönem komplikasyonları	17
2.1.7.1. Abdominal obezite	17
2.1.7.2. Kanser riskleri	17
2.1.7.4. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), Diyabetes Mellitus (DM)	18
2.1.7.5. Hipertansiyon	18
2.1.7.6. Dislipidemi	18
2.1.7.7. Kardiyovasküler hastalık	18
2.1.7.8. Endotel disfonksiyonu	18
2.1.7.9. Metabolik sendrom	18
2.1.7.10. Histerektomi	19
2.1.7.11. Obstrüktif uyku apnesi	19
2.1.8. PKOS' ta tanısal çalışmalar	19
2.1.8.1. Klinik özellikler ve öykü	19
2.1.8.2. Laboratuvar muayenesi	20
2.1.8.3. Görüntüleme çalışmaları	20
2.1.9. Ayırıcı tanı	22
2.1.9.1. Overyan hipertekozis	22
2.1.9.2. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)	22
2.1.9.3. Cushing sendromu	23
2.1.9.4. Androjen üreten tümörler	23
2.2. İDİOPATİK HİRŞUTİZM/HİPERANDROJENEMİ	25
2.2.1. Tanım	25
2.2.3. Patofizyoloji	25
2.2.4. Hırşutizm etiyolojisi	26
2.2.5. Hırşutizmin değerlendirilmesi ve klinik tanısı	27
2.3. SEKS STEROİD HORMONLARI (SSH) VE OKÜLER RESEPTÖRLERİ	32
2.3.1. Oküler dokularda SSH reseptörleri	32

2.3.2. SSH'lerin oküler dokulara etkileri.....	32
2.3.2.1. Kristalin lens	32
2.3.2.2. Kornea.....	33
2.3.2.3. Retina	33
2.3.2.4. Meibomian ve Lakrimal Bez	34
2.4. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ(OCT).....	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	36
3.1. Klinik Parametreler ve Ultrason Değerlendirilmesi.....	37
3.2. Laboratuvar Parametreleri ve Optik Koherans Tomografi (OCT).....	39
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	62
KAYNAKLAR	64
TEZ ONAY SAYFASI.....	77

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

~	: Yaklaşık
µm	: Mikron
17-OHP	: 17 hidroksi progesteron
3 β OHSD	: 3 β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
AES	: Androgen Excess Society
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
CSF	: Cental Subfield
DHEA	: Dehidroepiandrostenedion
DHEA-S	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DM	: Diyabetes mellitus
E ₂	: Östradiol
ECLIA	: Elektrokemilüminesans immunoassay
EDI	: Artırılmış derinlik görüntüleme (enhanced depth imaging)
ERÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
ETDR	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GAG	:Glikozaminoglikan
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA	: The Homeostasis Model Assessment
HRT	: Hormon replasan tedavisi

IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
İD	: İnsülin direnci
İGFBP-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein- 1
KAH	: Konjenital adrenal hiperplazi
kg/m²	: Kilogram/metrekare
L	: Sol (left)
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormonun
LOCAH	: Late onset congenital adrenal hyperplasia (geç başlangıçlı KAH)
MFG	: Modifiye Ferriman- Gallwey skorlaması
MHz	: Megahertz
mm	: Milimetre
N	: Nazal
NIH	: National Institute of Health
Ni	: Alt nazal (inferior)
NKAH	: Nonklasik adrenal hiperplazi
Nm	: Nanometre
NO	: Nitrik oksit
Ns	: Üst nazal (superior)
OCT	: Optik koherans tomografi
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
ÖKD	: Ön kamera derinliği
ÖKH	: Ön kamera hacmi
P	: Progesteron
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
R	: Sağ (right)
RNFL	: Retinal sinir kılıfı kalınlığı

RPE	: Retina pigment epiteli
SD-OCT	: Spektral domain optik koherans tomografi
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globülin
SKK	: Santral kornea kalınlığı
SSH	: Seks steroid hormon
T	: Temporal
T	: Testosteron
Ti	: Alt temporal (inferior)
Ts	: Üst temporal (superior)
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Beden kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO-II	: Dünya Sağlık Örgütü
YMBD	: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	PKOS Tanı Kriterleri	6
Tablo 2.	Polikistik over sendromunun klinik özellikleri.....	20
Tablo 3.	Polikistik Over Sendromu Ayırıcı Tanısı	24
Tablo 4.	Hirşutizm Sebepleri Ve Sıklığı	27
Tablo 5.	Gruplara göre olguların bazı antropometrik ölçümleri	44
Tablo 6.	Hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri.....	45
Tablo 7.	Gruplar arasındaki biyokimyasal ve hormonal parametrelerin değerlendirmesi.....	47
Tablo 8.	Peripapiller RNFL kalınlığının gruplar arasında karşılaştırılması.....	49
Tablo 9.	Koroid kalınlıklarının gruplar arasında değerlendirilmesi.....	50
Tablo 10.	Maküla kalınlık ve hacminin gruplar arasında değerlendirilmesi.....	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	WHO-II'ye göre oligo-anovulasyonu olan 827 PCOS'lu gönüllü için NIH 1990 ve Rotterdam 2003 sınıflandırmaları arasındaki ilişki.....	8
Şekil 2.	PKOS'ta insülin direnci ve androjenler arasındaki ilişki.....	11
Şekil 3.	Polikistik over sendromunda hormonal kısır döngü ve sonuçları.....	14
Şekil 4.	Modifiye Ferriman-Gallwey Skoruması	28
Şekil 5.	PKOS, idiopatik hirsutizm, idiopatik hiperandrojenemide tanı algoritması.....	29
Şekil 6.	Global Akne Skoruması Sistemi.....	38
Şekil 7.	Ludwig androjenetik alopesi sınıflama sistemi.....	38
Şekil 8.	OCT' de maküler harita görüntüsü ve maküla hacim/kalınlığı taramasında kullanılan ETDRS.....	41
Şekil 9.	SD- OCT' de koroidin görüntüsü ve örnek merkez koroid kalınlığı ölçümü.....	42
Şekil 10.	SD-OCT'de peripapiller RNFL	42

POLİKİSTİK OVER SENDROMU, İDİOPATİK HİRŞUTİZM VE İDİOPATİK HİPERANDROJENEMİSİ OLAN HASTALARIN OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ İLE GÖZ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) klinikte menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve hirsutizm ile karakterize olmakla birlikte Tip II diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir.

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde vellüs tipteki kılların terminal kıllara dönüşmesi ile ortaya çıkan kıllanma olarak tanımlanabilir (69). Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması ile hirsutizm tanısı konulur. Hirsutizmin en sık nedeni polikistik over sendromu olup 2. sırada ise idiopatik hirsutizm yer alır.

İdiopatik hirsutizm; androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstrüasyon, normal boyutlarda ve fonksiyonda overler ve adrenal bezleri olan kadınları tanımlamak için kullanılır.

İdiopatik hiperandrojenizm ise klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin ultrason incelemesinin normal olduğu hastalar olarak tanımlanır (78).

Seks steroid hormonlar kardiyovasküler sistem, karaciğer gibi dokularda etki ettiği gibi oküler dokularda da reseptörleri olduğu bulunmuştur (91, 92).

Çalışmamızda PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemi tanısı alan hastalarda olası hormonal değişikliklerin oküler dokulara etkisini optik koherans tomografi (OCT) ile göstermeyi amaçladık

Hastalar ve metod: Bu çalışma Ocak 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında adet görememe, kilo artışı, kıllanma/kıllanma artışı şikâyetleri veya rutin kontrol amacı ile başvuran reproduktif çağıdaki 18-44 yaş arası kadınlardan PKOS, idiopatik hirsutizm, idiopatik hiperandrojenemi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. USG’de overleri

normal, klinik hiperandrojenemi bulgusu ve laboratuvar parametresi olmayan olgular kontrol grubuna eklendi. Her dört grupta da 59 hasta olmak üzere toplam 236 olgu seçildi.

Hastalarda hirsutizm değerlendirilirken Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanıldı. Ayrıca hastaların aile öyküsü, kilo durumu, hirsutizme eşlik eden ek klinik bulguların varlığı (akne, adet düzensizliği, saç dökülmesi, galaktore) gibi demografik verileri kaydedildi. Hastalarda TSH, DHEAS, PRL değerleri ve erken folliküler fazda LH, FSH, E₂, 17- OH-P, A, sT ve SHBG seviyeleri ölçüldü. Göz Anabilim Dalı'nda erken foliküler fazda OCT ile değerlendirildi.

Bulgular: Her dört grup; yaş, kilo, boy ve VKİ'leri açısından benzerdi. MFG parametresi PKOS ve idiopatik hiperandrojenemi gruplarında benzer izlendi. LH ve E₂ değerleri PKOS grubunda anlamlı yüksek izlenmiştir. DHEAS, total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri idiopatik hiperandrojenemi ve PKOS grubunda benzer olup; diğer gruplara göre iki gruptaki değerler anlamlı yüksek olarak bulundu. Sağ/sol Ns, sol Ni değerleri, maküla ve koroid kalınlıklarının hasta gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı kalın olduğu görüldü. Bu değişikliğin de hormonal etki ile ilişkili olduğu bulundu.

Sonuç: Nörodejeneratif hastalıklar ve glokom gibi oküler hastalıkların takibinde OCT de kullanılmaktadır. Hormonal değişiklikler sonucunda gözde ortaya çıkan etkilerin bu hastalıkların takibinde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle PKOS, idiopatik hiperandrojenemi vb. hormon değişiklikleri ile seyreden klinik durumlarda göz bulgularının takibi de düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hiperandrojenemi, hirsutizm, Optik koherans tomografi, Polikistik over sendromu

**COMPARISON OF THE EYE RESULTS OF OPTICAL COHERENCE
TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME,
IDIOPATHIC HIRSUTISM AND IDIOPATHIC HYPERANDROGENISM**

ABSTRACT

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is considered to be an important health problem because of its long-term health risks such as Type II DM, dyslipidemia, cardiovascular system diseases and endometrial cancer as well as being characterized by menstrual irregularities, hyperandrogenism and hirsutism.

Hirsutism can be defined as male-type hair growth resulting from the overgrowth of terminal hairs in androgen sensitive regions of the body for female (69). Hirsutism is diagnosed with Modified Ferriman Gallwey score. The most common cause of hirsutism is idiopathic hirsutism after Polycystic Ovary Syndrome.

Idiopathic hirsutism; is used to describe women with androgen excess findings but with normal menstruation, normal size and functioning ovaries and adrenal glands.

Idiopathic hyperandrogenism is defined as patients with clinical hyperandrogenemia and elevated serum androgen levels but normal menstrual cycle and ovarian ultrasonography (78).

Sex steroid hormones have been found to be receptors in the cardiovascular system and liver as well as in ocular tissues (91, 92). We aimed to demonstrate the effect of possible hormonal changes on ocular tissues with optical coherence tomography (OCT) in patients with PCOS, idiopathic hirsutism and idiopathic hyperandrogenemia.

Patients and methods: This study was carried out between January 2017 and February 2018 for patients with PCOS, idiopathic hirsutism and idiopathic hyperandrogenemia in the reproductive ages of 18-44 years who applied to the ERÜTF Gynecology Polyclinic for the complaints of complaints of amenorrhea, weight and hirsutism or routine control. Control group subjects were selected for those with normal appearance of ovarian ultrasound, clinical hyperandrogenemia and normal laboratory parameters. A total of 236 patients were selected, including 59 patients in all four groups. Modified Ferriman Gallwey scoring was used when patients were evaluated for hirsutism.

In addition, demographic data such as family history, weight status, presence of additional clinical findings (acne, menstrual irregularity, hair loss, galactorrhea) accompanying hirsutism were recorded.

TSH, DHEAS, PRL and LH, FSH, E2, 17-OH-P, A, sT, SHBG in the early follicular phase levels were measured and were assessed by OCT in the early follicular phase in the ophthalmology clinic.

Results: All four groups were similar in age, weight, height and BMI. MFG parameters were similar in the PKOS and idiopathic hyperandrogenemia groups. LH and E2 values were significantly higher in the PCOS group. DHEAS, total testosterone and free testosterone levels are similar in idiopathic hyperandrogenemia and PCOS group; the values in the two groups were significantly higher than the other groups. Right / left Ns, left Ni values, macula and choroidal thickness were found to be significant in the patient groups when compared to the control group. This change was also found to be related to the hormonal effect.

Conclusions: OCT is also used following ocular diseases such as neurodegenerative diseases and glaucoma. The effects that occur in the eyes as a result of hormonal changes can be misleading following these diseases.

Because of this, PKOS, idiopathic hyperandrogenemia etc. should be followed by eye findings in clinical conditions with hormone changes.

Key Words: Hirsutism, Hyperandrogenemia, Optical Coherence Tomography, Polycystic Ovary Syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS genellikle adolesan yaşıta ortaya çıkan, etyolojisi bilinmeyen, heterojen etyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstruel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden (akne, erkek tipi saç dökülmesi veya hormonal olarak artmış serum androjen konsantrasyonu), ve Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Kliniğinde oligo/amenore, hiperandrojenemi bulguları, hirsütizmle gibi bulgularla seyreder.

Hirsütizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde (üst dudak, çene, memeler, göbek altı ve üstü, uylukların iç kısmı, sırt, bel ve kol) terminal kılların aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanma olarak tanımlanabilir. Hirsütizmin en sık nedeni PKOS'tur. Sonrasında idiopatik hirsütizm ve geç başlangıçlı-klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gelir. Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması ile tanı konulur; buna göre toplam puan 8 ve üzeri hirsütizm kabul edilir.

İdiopatik hirsütizm ise androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstürasyon, normal boyutlarda ve fonksiyonda overler ve adrenal bezleri olan kadınları tanımlamak için kullanılır.

Bundan farklı olarak sadece klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin ultrason incelemesinin normal olduğu hastalar ise idiyopatik hiperandrojenizm tanısı alır.

İnsan vücudunda bulunan hormonlardan seks steroid hormonlarının (SSH) çeşitli vücut dokularında reseptörleri vardır ve bu reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Yapılan çalışmalarda oküler dokulardan lens, retina, kornea, koroid, iris, siliyer cisim, lakrimal bez, meibomian bez, göz kapakları ve konjonktivada da SSH'lerin reseptörleri olduğu görülmüştür (93, 94).

Giuffre ve arkadaşları ile Goldich ve arkadaşlarının çalışmalarındaki menstrüel siklusun östrojen artışı gözlemlendiği dönemlerdeki kornea kalınlığındaki artışı bu teorilere dayandırılmıştır (127, 128).

Multiple skleroz, parkinson, alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, glokom gibi oküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların takibinde optik koheran tomografi kullanılarak koroid, retina ve retinal sinir kılıfı kalınlığı (RNFL) değerlendirilmiştir. Biz de çalışmamızda optik koherans tomografiyi kullanarak ile PKOS, idiyopatik hirsutizm ve idiyopatik hiperandrojenemideki hormonal değişimlerin oküler dokulardan maküla, koroid ve RNFL üzerindeki olası etkilerini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. PKOS'un tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS) genellikle adölesan yaşta olmak üzere üreme çağıının her hangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden, etiyolojisi bilinmeyen-heterojen etiyolojili olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm (akne, erkek tipi saç dökülmesi veya hormonal olarak artmış serum androjen konsantrasyonu) bulgularıyla seyreden ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer etiyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu ortaya çıkar ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır.

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS multisistemik, reproduktif-endokrin bir sendrom olarak Tip II diyabet (DM), dislipidemi, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir.

PKOS etyopatogenezi řu ana kadar tam olarak bilinmemekle beraber son yıllarda özellikle üzerinde durulan mekanizma insülin direnci (İD) ve hiperinsülinemidir. PKOS' lu çoğu hastada İD, hiperandrojenizm oluşmasına veya hiperandrojenizmin şiddetlenmesine sebep olarak hırşutizm gelişmesine neden olmaktadır (1, 2).

2.1.2. PKOS'un tarihçesi

Polikistik Over (PKO) ve Polikistik Over Sendromunun klinik öneminin ve patofizyolojisinin anlaşılması uzun bir geçmişe sahiptir. Düz, pürüzsüz kapsüllü, büyümüş, polikistik over tanımı ilk kez 1814 yılında yapılmıştır (3).

Polikistik over sendromu 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tekrar tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal amenore, şişmanlık, kıllanma artışı şikâyetleri ve büyümüş polikistik overleri olan 4'ü obez 7 olgu tanımlamışlardır. Hastaların tamamına bilateral overyan wedge rezeksiyon yaparak, ovulatuvar siklusu geri döndürmüşler ve wedge rezeksiyonun bu hastalığa uygun bir tedavi olduğunu yayınlamışlardır.

Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, radyoimmunoassay tekniğinin gelişmesiyle birlikte biyokimyasal androjenizm belirlenebilmiş, ultrasonografi ile polikistik overler gösterilebilmiş, ilerleyen süreçte de insülin direnci-PKOS ilişkisi ortaya konmuş ve bozukluk, multi sistem metabolik-reprodüktif bir sendrom olarak kabul edilmiştir (4, 5, 6).

2.1.3. PKOS'nun tanı kriterleri

PKOS'un tanımı ile ilgili pek çok farklı görüşler ortaya atılmış ve tanıyı kesin olarak belirleyen sınırlar tam olarak ortaya konulamamıştır. Son zamanlarda, PKOS için 4 temel tanımlama yapılmıştır. Bunlar; 1990'da National Institute of Health (NIH), 2002'de Hamburg, 2003'te European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM), 2006'da Androgen Excess Society (AES) tarafından yapılmıştır (tablo 1). Tanımı 1935 yılında yapılmış olmasına rağmen klinik tanı açısından ilk resmi girişim 1990 yılında NIH tarafından yapılmıştır. Buna göre androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki 2 kriterini de sağlayan hastalar, PKOS olarak kabul edilmiştir:

1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

2) Oligo-anovulasyon

Bu kriterlere göre androjen hemostazındaki bozukluklar birincil belirleyici olarak düşünülmüş ve menstrüel bozukluklar buna bağlanmıştır. Ayrıca ultrasonografik olarak polikistik over görünümü destekleyici olarak görülmüş ancak tanı kriterleri arasına alınmamıştır (7). Bu kriterler PKOS'un tanımlanmasına yönelik ilk kriterler olmasına rağmen klinik çalışmalardan çok uzman görüşlerine dayanmıştır. Zaman içinde bu hastalığın klinik görünümünün çok değişken olduğu ve bu antiteye sahip birçok kadında polikistik over görünümünün olduğu fark edilmiştir (8). Çünkü sağlıklı kadınların %25'inde PKO morfolojisi olmakla birlikte bunların da çok azında hiperandrojenizm bulguları vardır (9). Ayrıca PKOS'lu kadınların % 80-100'ü PKO morfolojisine sahipken idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemi ile seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir. PKO morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³ ün üzerinde olmasıdır (10).

2003 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology ve The American Society for Reproductive Medicine, “ Rotterdam kriterleri” olarak bilinen aşağıdaki kriterleri ortaya koymuştur. Androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerden 2 tanesinin varlığı tanı için yeterli kabul edilmiştir:

1) Oligo-anovulasyon

2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

3) Polikistik overler

Bu kriterler fenotipik ekspresyonları daha geniş olarak kapsamaları nedeniyle önemlidir. Bu kriterlerle androjen fazlalığı veya menstrüel irregülerite olmaksızın PKOS tanısı konabilmektedir. Birçok yazar PKOS'un bir spektrum olduğunu kabul etmesine rağmen androjen yüksekliği olmaksızın PKOS tanısı konabilmesi tartışma yaratmıştır ve 2006 yılında AES tarafından yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur (11). Buna göre androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerin her ikisine de sahip hastalar PKOS olarak kabul edilmiştir:

- 1) Hırşutizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2) Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri (10)

NIH 1990 -Kronik anovulasyon -Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması (Diğer nedenler ekarte edildikten sonra yukardaki iki kriterin olması tanı için gereklidir) 2002 Hamburg Aşağıdakilerin hepsini kapsamaktadır -Adet Düzensizliği -Hırşutizm -Akne İlgili hastalıkların dışlanması 2003 ESHRE/ASRM -Oligo-anovulasyon -Hiperandrojenizm ya da hiperandrojenemi -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 2006 AES Aşağıdakilerin hepsini kapsamaktadır -Hiperandrojenizm (Hırşutizm veya hiperandrojenemi) -Over fonksiyon bozukluğu ve/veya polikistik overler İlgili hastalıkların dışlanması

2.1.4. PKOS' un prevalansı

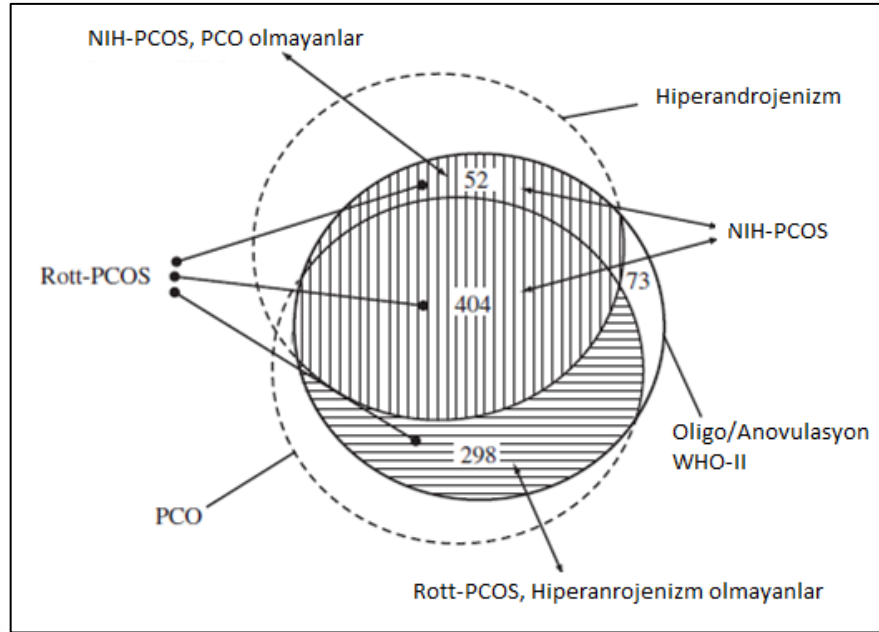
PKOS'un prevalansı ülkelere göre farklılık gösterebilir. Bu durum, klinik ve biyokimyasal özelliklerin, ırk ve etnik kökene göre değişebilir olmasından kaynaklanabilir.

Prevalans farklılıkları tanı için kullanılan tanı kriterlerinde fikir birliği sağlanamaması ve hormonal değişimlerdeki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine göre prevalans %7-8,7 (12) iken, Rotterdam kriterlerine göre bu oran %18, AES kriterlerine göre %12 civarındadır (13). Ayrıca yaşa göre de PKOS prevalansı değişmekte olup genç kadınlarda, 35 yaş üstü olanlara daha yüksek oranda görülebilir (14).

Obez kadınlarda bu oran %28'lere yükselmektedir (15).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO-II) 827 oligo-anovulasyonu olan gönüllü ile yaptığı bir çalışma şekil 1'de gösterilmiştir (16). Bu çalışmada oligo-ovulasyon (östrojenik normal gonadotropik ovulasyon fonksiyon bozukluğu) NIH 1990 kriterlerine göre değerlendirilmiş, PKOS görülme sıklığı, %55 (426'sında) olarak belirlenmiştir. 2003 Rotterdam kriterlerine göre değerlendirme yapıldığında ise, PKOS prevalansının % 91 (754'ünde) olduğu belirtilmiştir. NIH 1990 kriterlerine göre, PKOS'ta görülen oligoovulasyon ve ultrason sonuçları değerlendirildiğinde, PKOS'un kadınlarda %89 sıklıkla görüldüğü belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmaya katılan kadınların yanı sıra 298 kadına da PKOS tanısı konulmuştur. Ancak Rotterdam 2003 kriterlerine göre yapılan sınıflamada, PKOS'un en temel göstergesinin ultrason ile belirlenen ovulasyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir. WHO-II'nin ovulasyon bozukluğu olan kadınlar üzerinde yapmış olduğu kohort çalışmasında, PKOS prevalansının 2003 Rotterdam kriterlerine göre %60 olduğu, 1990 NIH kriterlerine göre %55 olduğu belirlenmiştir (17, 18).

Bu rakamlar Türkiye nüfusuna oranlandığında yaklaşık 1 milyon PKOS hastası olduğu görülmektedir. Diğer kriterler özellikle de Rotterdam kriterleri kullanıldığında bu rakamlar % 20-60 civarında artış göstermektedir (19).



Şekil 1. WHO-II'ye göre oligo-anovulasyonu olan 827 PCOS'lu gönüllü için NIH 1990 ve Rotterdam 2003 sınıflandırmaları arasındaki ilişki

2.1.5. PKOS' ta etyopatogenez

Normalde menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisi ortadan kalkar ve böylece hipofizden FSH sekresyonu artar. Bu artış foliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan foliküler duyarlılığı devam ettirir. Bu da foliküler mikro çevredeki androjenik üstünlüğün östrojenik üstünlüğe dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivinin birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol (E_2) seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif feedback etki ile de siklus ortasında LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte E_2 düzeylerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH düzeyleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon düzeyleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur (20).

Yıllar içinde birçok araştırmacının çalışmalarında sendromun kendi komponentlerine ilaveten metabolik, nöroendokrin ve adrenal bez anormalliklerinin de eşlik ettiği gösterilmiş ancak hala PKOS'ta altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (21,21, 23).

PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjik etkisi sonucu ortaya çıkan, multi faktöriyel bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu sistemler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- Egzajere adrenarş
- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- Steroidojenez değişiklikleri
- Obezite
- İntrinsek over patolojisi
- Genetik faktörler

2.1.5.1. Hipotalamo- hipofizer disfonksiyon

Normal menstrüel siklusta hipotalamustan pulsatil olarak salınan gonadotropin releasing hormon (GnRH) hipofizden de pulsatil FSH ve LH salınımına yol açar. PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde sapmalar vardır. LH'nın hem salınım frekansı hem de salınım amplitüdü artmıştır (24). PKOS olgularındaki sürekli olarak yüksek düzeylerdeki serbest östrojen direkt gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya GnRH'ın kendi GnRH reseptörlerini arttırarak hipofizer duyarlılığı arttırabilir (25, 26).

2.1.5.2. Egzajere adrenarş

PKOS ancak peripubertal aşırı adrenarş ve fizyolojik İD birlikte olunca gelişir. Fizyopatolojik mekanizmanın pubertal başlangıç göstermesi önemlidir. Aşırı adrenarş teorisine göre PKOS geliştirmeye aday adölesanlar adrenarşı abartılı yaşarlar. Bu hastalarda tüm androjenik hormonların düzeyi artar. Artmış adrenal androjenlerde periferde östrojene dönüşüp hipofizin GnRH duyarlılığını arttırıp LH salınımını arttırır (27).

2.1.5.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci dolaşımda yeterli konsantrasyonda insulin bulunmasına rağmen yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (28). İD ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1980’de Burghen ve arkadaşları, obez PKOS’lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır (29). Önceleri hiperandrojenizmin insülin direncine yol açtığı düşünülüyordu. Ancak ooferektomi, GnRH agonisti veya antiandrojen ajan kullanımı insülin sensitivitesinde değişikliğe yol açmamıştır.

Genel olarak, PKOS’da granüloza hücrelerinde artan intrafoliküler insülin seviyeleri ile bozulan insülin hareketi, steroidojenik ve metabolik yolları yavaşlatırlar (30). Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme yol açmaktadır.

1) İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) reseptörü aracılığıyla overyan androjen üretimini stimüle eder (31). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (32).

2) İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak arttırabilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir (33). Hiperinsülinizmin bu indirekt etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

3) Diğer bir mekanizma ise insülinin seks hormonu bağlayıcı globülinin (SHBG) karaciğerdeki üretimini azaltmasıdır (34). Bunun sonucunda serbest androjenlerin serum miktarı artar. İnsülin ayrıca overyan IGF-1 bağlanmasını arttırırken; insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinin (IGFBP-1) hepatik üretimini azaltır. IGF-1 LH’nın overyan androjen üretimindeki etkisini indirek olarak kuvvetlendirirken kendisi de bu üretimi direk etkiyle stimüle eder (35).

PKOS’ta görülen hiperandrojenizm insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (şekil 2).

HOMA; beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren ve değerlendirmede açlık plazma insülin ve glukoz seviyelerinin kullanıldığı bir yöntemdir.

HOMA_{IR} hesaplanmasında;

$$\text{HOMA}_{\text{IR}}: \frac{\text{Açlık plazma glukozu}(\text{mmol/l}) \times \text{Açlık plazma insülini}(\mu\text{IU/l})}{22.5}$$

$$\text{HOMA}_{\text{IR}}: \frac{\text{Açlık plazma glukozu}(\text{mg/dl}) \times \text{Açlık plazma insülini}(\text{IU/mL})}{405}$$

formülleri kullanılabilir.

Bu metoda göre yüksek HOMA puanları düşük insülin duyarlılığını göstermektedir. HOMA skorunun yapılan çalışmalara göre, bazı yayınlarda 2.5, bazı vakalarda ise 2.8'in üzeri insülin direnci varlığı ile ilişkilendirilmiştir (40). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. HOMA yöntemiyle değerlendirilen insülin direncinin artmış olması, bireylerin OGTT ile normal glukoz toleransına sahip gibi görünseler de, hayatlarının ileri dönemlerinde diyabet gelişimi için risk taşıdıklarını söyleyebilir, aynı zamanda PKOS gibi klinik durumlarda da İD hakkında bilgi verir.

2.1.5.4. Steroidojenik değişiklikler

PKOS'lu hastaların büyük çoğunluğunda (%60-80), overyan ve/veya adrenal kökenli, biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm belirgindir. PKOS'ta overyan hiperandrojenizm, başlıca teka hücrelerinin doğal steroidojenik defektine bağlıdır.

2.1.5.5. Obezite

Obezitenin neden olduğu değişimler:

- 1) Periferal aromatzasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümü artar.
- 2) SHBG yapımı azalır, böylece serbest E2 ve testosteron düzeyleri yükselir.
- 3) İD'ye yol açarak overyan androjen yapımını artırır (20).

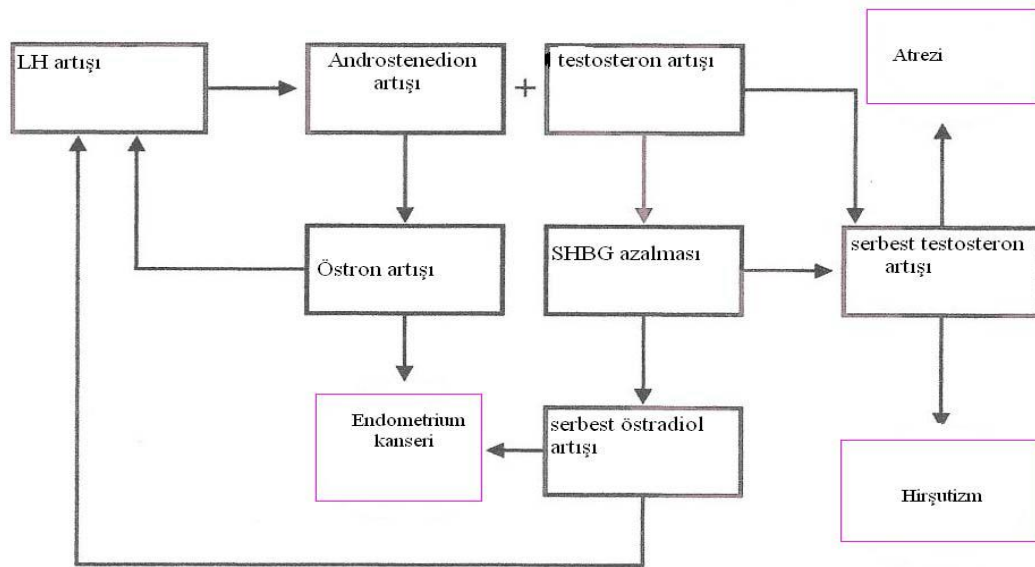
2.1.5.6. İntrinsek Over Patolojisi

İntrensek over defekti androjen üretiminde artışa yol açar ve anovulasyon oluşur. Overde teka hücre hipertrofisi, granüloza hücrelerinde steroidojenik veya mitojenik anormallikler bulunmaktadır. Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH fakat düşük veya normalin alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur. LH düzeylerindeki yükselme kısmen hipofizden GnRH uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlıdır. LH salınımının amplitüd ve frekansındaki artış, bu duyarlılığın fazlalaşması sonucunda oluşmaktadır. Bu düşünce, yüksek östrojen düzeylerinin ön hipofizden LH salgısında artış ve FSH salgısında baskılanmaya yol açtığı şeklindeki görüşleri desteklemektedir. Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun GnRH salgısının frekansındaki artışa bağlı olması da mümkündür. Buna ilaveten GnRH sekresyon paternindeki değişiklik de bu karakteristik LH/FSH oranının oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Duyarlı bir test ile yapılan inhibin-B ölçümleri, PCOS'lu kadınlarda inhibin-B düzeylerinin normalden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, çok sayıdaki küçük folliküllerden salgılanan inhibin-B'nin dolaşımdaki düzeyinin yükselerek FSH düzeylerini baskıladığını düşündürmektedir (20).

FSH düzeyleri tam bir supresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folikül büyümesi uyarılmakta, fakat folliküller tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Tüm büyüme potansiyeli belirlenememesine rağmen, folliküllerin yaşam süresi, 2-9 mm çapında çok sayıda follikül kistleri şeklinde birkaç aya kadar uzayabilmektedir (24). Bu folliküller, genelde yüksek LH'nın etkisiyle luteinize olmuş hiperplazik teka hücreleri ile çevrilmiştir. Follikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku da overin stroma bölümüne katkıda bulunmaktadır. Follikülde steroid sentezine ilişkin iki hücre teorisine göre, atrezi sırasında granüloza tabakasında dejenerasyon olmakta ve sonuçta overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle fonksiyon gören bu stroma dokusunun, normal olarak teka hücrelerinin ürünleri olan androstenedion ve testosteron salgılaması olağandır.

Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraplandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, SHBG sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde

yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten SHBG'deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır (20). Artmış androjenler, over içerisinde normal follikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Gerçekten kısır döngünün bir başka yönü olan lokal androjen bloku, sürekli anovulasyonun devam etmesinin ana nedenlerinden biridir. Overdeki androjen konsantrasyonları yüksek olduğunda bunlar, aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eden 5-alfa metabolitlerine dönüşmektedir. Normalde oluşan, bir siklusun bitmesinden sonra yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmakta, bu da nedeni artmış androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyona neden olmaktadır. Aşağıdaki şekilde PCOS'daki kısır döngü gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Polikistik over sendromunda hormonal kısır döngü ve sonuçları

2.1.5.7. PKOS genetiği

PKOS ile ilgili yapılan oligogenik ve poligenik araştırmalara göre PKOS, otozomal dominant kalıtıldığı düşünülür fakat multifaktöriyel bir hastalıktır(41, 42). İnkomplet penetrans, epigenetik modifikasyon ve çevresel faktörler kalıtım modelinin anlaşılmasındaki girişimleri engellemektedir (43). PKOS'un gelişiminde ailesel araştırmalar genetik faktörlerin rolünü desteklerken, farklı ailelerde fenotipik

özelliklerin heterojenitesi ve hatta aynı aile içinde çevresel faktörlerin önemi vurgulanır (41). PKOS'un etiyojisiyle alakalı çok sayıda pozitif sonuçlanan genetik araştırma mevcut olup (44, 45) genel olarak sorumlu bir gen bulunamamıştır (41).

2.1.6. PKOS' ta klinik

Semptomlar menarşla başlamaktadır. Ancak hastalığın klinik gidişi birçok farklı faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin erken yaşlarda daha çok menstrüel düzensizlikler görülmekte, daha ileri yaşlarda ise hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır.

PKOS'ta esas bulgu, anovulasyon olup, olguların %50'sinde amenore, % 30'unda ise düzensiz şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir. Anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Bununla birlikte vücut kitle indeksi arttıkça, testosteron düzeyi de arttığından aşırı kilolu anovulatuvar kadınlarda hirsutizm daha sıktır. Alopesi ve akne de hiperandrojenizme bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

2.1.6.1. Kronik anovulasyon

Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, irregüler menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir. Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları olarak infertilite, amenore veya disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri, hirsutizm, akne, endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış, kardiovasküler sistem hastalıklarında artış şeklinde olabilmektedir. Hiperinsülinemi mevcut olan kadınlarda diyabetes mellitus riskinde artış mevcuttur.

2.1.6.2. Menstrüel düzensizlik

PKOS'ta menstrüel bozukluk, düzensiz, uzun aralıklarla adet kanaması ya da adet kanamasının olmaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Anovulatuvar kanamalar için tipik olan, premenstrüel semptomların öncülük etmediği 'beklenmeyen, tahmin edilemeyen' kanamalar görülür. Kanama miktarı genellikle fazla değildir, ancak belirgin endometrial hiperplazi gelişen hastalarda anemi, ortostatik hipotansiyon gelişebilecek kadar fazla miktarda olabilir. Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarştan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tarif edilmiştir.

Amenore ise, gebelik yokluğunda 3 ay ya da daha fazla süre menstrüasyon kanamasının olmamasıdır (46). Yaklaşık %20 oranda amenore görülürken, %5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (47).

2.1.6.3. Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsütizm olmakla birlikte sebore, akne, alopesi veya hidroadenitis süpurativa görülebilir. Hirsütizm, kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarda tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanır. Kadınların ortalama olarak %70'i hirsütizm sergilerken, daha azı ise aknelidir. Patolojik olarak PKOS tanısı konmuş olguların %40-60 obez, % 60-90'ı hirsüt, % 50-90'ı amenoreiktir. %55-70'inde infertilite sorunu vardır.

2.1.6.4. Obesite

Genellikle PKOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha obezdirlir. Vücut kitle indeksi (VKİ) obezitenin en yaygın kullanılan indeksidir (kg/m^2) (48). Adipoz dokuda, aktif steroid üretimi ve metabolizması gerçekleşmekte olup önemli androjenleri östrojenlere (aromataz aktivitesi), östradiölü östrona ve dehidroepiandrostenedionu androstenediole çevirme fonksiyonları mevcuttur.

Yayınlarda; artmış VKİ ile infertilite insidansında artış olduğu görülmektedir (49).

2.1.6.5. İnfertilite

Klasik olarak PKOS'ta infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. LH ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir (50, 51, 52).

Kilo fazlalığı, artmış abortus riskiyle birliktedir. Genel olarak PKOS'lu kadınların PKOS olmayanlara göre daha yüksek oranda abortus riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç PKOS'taki yüksek LH konsatrasyonu sonucunda bozulmuş oosit ve embriyo kalitesine bağlı olabileceği düşünülür.

2.1.7.PKOS'un uzun dönem komplikasyonları

Kadın sağlığıyla ilişkili bu metabolik bozukluğun uzun dönem etkilerinin sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşması nedeniyle, olguların takipleri çok önem kazanmıştır.

2.1.7.1. Abdominal obezite

PKOS'lu kadınlarda menopoza yaklaşırken santral bir obezite görülür. PKOS'lu kadınlar obeziteye, vücut yağının abdominal depolanmasına ve İD'ye eğilimli olduklarından, sendrom X olarak adlandırılan durumun diğer metabolik özelliklerine de sahip olabilecekleri öne sürülmektedir. Sendrom X klasik olarak insülin rezistansı, abdominal obezite, hipertansiyon ve hiperlipideminin bir arada olmasıdır.

2.1.7.2. Kanser riskleri

PKOS'ta meydana gelen anovulasyon, hiperöstrojenizm, obezite, hiperinsülinemi ve östrojen duyarlılığının azalması, endometrium, over ve meme kanseri oluşum riskini artırmaktadır.

Androjen aktivitesinin aşırı artması, over kanserinin etiyolojisinde yer almaktadır. Dolayısıyla PKOS'ta görülen hiperandrojenizm overlerin malignite riskini artırmaktadır (53).

Menstrüal düzensizlik ve infertilite, endometrial hiperplazi ve karsinom riskini artırmaktadır. PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, %35.7 sıklıkla endometrial hiperplazinin görüldüğü belirlenmiş, tedavide kullanılan ilaçların da endometrial karsinoma prevalansını azalttığı belirtilmiştir (54).

PKOS'ta meme kanseri görülme riski tartışma konusu olsa da hiperandrojenik kadınlarda plazma SHBG seviyesinde azalma ve serum testosteron ve serbest östrojenlerde artmanın sonucu olarak meme kanseri riskinin artmış olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı meme kanseri için olası bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (55).

2.1.7.4. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), Diyabetes Mellitus (DM)

PKOS'ta insülin direnci ve pankreas beta (β) hücre disfonksiyonu BGT ve DM gelişmesinde başlıca nedenlerdir (56). İleri yaşlarda PKOS'lu hastalarda görülen BGT ve DM oranları benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı derecede yüksektir.

2.1.7.5. Hipertansiyon

Üreme çağında PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon (HT) görülebilse de, özellikle PKOS hikayesi olan postmenopozal kadınlarda yapılan uzun süreli retrospektif çalışmalarda kontrollere göre HT açısından belirgin yükseklik tespit edilmiştir (56). Normal kadınlara göre hayatın ilerleyen dönemlerinde HT riski 3 kat fazladır (57).

2.1.7.6. Dislipidemi

Dislipidemi PKOS'ta en sık görülen metabolik anormalliktir. Yüksek LDL ve düşük HDL bu hastaların %70'inde görülür. Bununla birlikte bu hastalarda hipertrigliseridemi, yüksek VLDL düzeyleri de olabilir (58). İnsülin direnci ve hiperandrojenemi, aterojenik lipid profiline katkıda bulunur. Testosteron, abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltırken; insülin direnci, insülinin antilipolitik etkilerini bozmaktadır (57).

2.1.7.7. Kardiyovasküler hastalık

PKOS'lu kadınlarda artmış hipertansiyon, obezite, BGT, tip II DM riski, dislipidemi, endotel disfonksiyonu gibi nedenlerden dolayı kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır (58).

2.1.7.8. Endotel disfonksiyonu

İnsülin vasküler endotelyal nitrik oksit (NO) sentezini düzenler, vasküler dokuda bozulmuş insülin etkisi endotel disfonksiyonu, arteryal kompliance azalma ve böylece artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (59).

2.1.7.9. Metabolik sendrom

PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı da yüksektir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %43, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise bu oran % 24 olarak tesbit edilmiştir (58).

2.1.7.10.Histerektomi

PCOS'lu kadınlarda referans grubuyla karşılaştırıldığında 3 kat daha fazla benign endikasyon nedeniyle histerektomiye gidilmiş olduğu sonucuna varmıştır (%7-21) (60).

2.1.7.11.Obstrüktif uyku apnesi

Obstrüktif uyku apnesinin PKOS'lulardaki prevalansı beklenenden yüksektir ve sadece obezite ile açıklanamaz. Yapılan iki çalışmada uyku apnesinin derecesi vücut kitle indeksi ile korele bulunmamıştır. Başka bir çalışmada VKİ'nin yüksek olmadığı durumda bile uykuda nefes alma rahatsızlığı riski 30 kat yüksek bulunmuştur (61).

2.1.8.PKOS' ta tanısal çalışmalar

PKOS çoğunlukla klinik olarak tanı alır. Laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri ile de tanı desteklenir.

2.1.8.1. Klinik özellikler ve öykü

PKOS tanısında kullanılabilecek tek bir spesifik test olmadığı için klinik değerlendirmesi önemlidir. PKOS en basit şekliyle spesifik adrenal ve/veya pituitier hastalık yokken hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal olarak) ve/veya kronik anovülasyon varlığı olarak ifade edilir (Tablo 2). Hiperandrojenizm klinik olarak hirsütizm, akne ve/veya androjenik alopesi görülebilir. Hirsütizm kadınlarda erkek gibi kaba kılların (üst dudakta, çenede, göğüste, üst abdomende, sırtta vb.) büyümesi olarak ifade edilebilir (62).

Hiperandrojenizmle alakalı PKOS'lu bir ergendeki aknenin normal ergenlik aknesinden ayrılması oldukça zordur. Bu nedenle orta ile ağır aknesi olan bir genç kadında PKOS düşünülmelidir. Kronik anovülasyon sıklıkla oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanaması ve/veya infertiliteyi temsil eder (62, 64).

Kadınlarda erkek tipi saç dökülmesi, PKOS'lu kadınlarda nadir olan bir bulgudur. Saç kaybı yavaş olarak ilerler veya frontal saç çizgisi korunarak tepede yaygın incelme ya da bitemporal çekilme ile karakterizedir. Bu nedenle etkilenmiş kadınlar tiroid

disfonksiyonu, anemi ve diğer kronik hastalıkları ekarte etmek için de değerlendirilme yapılmalıdır (64).

PKOS tanısı için obezite gerekli değildir. Hastalar PKOS için muayene edilirken İD işaretlerini de aramak ayrıca önemlidir. Fizik muayenede akantozis nigrikans tespiti bir İD işaretidir. Ailede veya bireyde tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet öyküsü veya hipertansiyon varlığı da ayrıca muayenede araştırılmalıdır.

Tablo 2. Polikistik over sendromunun klinik özellikleri (62, 63)

Major Kriterler	Minör Kriterler
• Kronik anovülasyon: -Oligomenore -Amenore • Androjen fazlalığının klinik belirtileri: -Hirşutizm -Akne -Erkek tipi kellik • Menstrual düzensizlik • İnfertilite/Birinci trimester düşükleri • Virilizasyon • Androjen fazlalığının alternatif sebeplerinin dışlanması	• İnsulin direnci/obezite • Ergenlik başlangıcı • Yükselmiş LH/FSH oranı ($> 2.5-3$) • Polikistik overlerin ultrasonografik kanıtı • Akantozis nigrikans

2.1.8.2. Laboratuvar muayenesi

“PKOS, İdiopatik Hirşutizm/Androjenemi tanısında kullanılan laboratuvar testleri” başlıklı bölümde sayfa 30’da anlatılmıştır.

2.1.8.3. Görüntüleme çalışmaları

Klinik olarak; PKO’da önceki yıllarda en önemli tanı aracı olarak kullanılması önerilen laparoskopik değerlendirilmenin yerini ultsonografi almıştır. Transvajinal ultrasonografideki gelişmelerle overlerin boyutu, şekli ile birlikte folikül ve stromanın da görüntülenmesine olanak sağlanıp, anatomik kesite yakın görüntü elde edilmiştir.

PKO'da overler overyan kütlenin kalınlaşması sonucu ovoidal yapıdan çok sferik yapıdadır. Bu overyan kalınlaşma hiperplastik, fibrotik stroma ve fazla sayıda antral folliküle (2-9 mm çaplı) bağlıdır.

Artmış overyan boyut ve normal uterin genişlikten dolayı, PCOS'ta uterin genişlik/overyan uzunluk oranı azalmıştır (<1). Çok sayıda periferik yerleşimli antral folikül içerirler ve merkezi stromada bir artış söz konusudur. PKO morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm^3 'ün üzerinde olmasıdır. Folikül sayısı longitudinal, anteroposterior ve cross-section olarak taranmalıdır (10).

Over volümü hesaplanırken; Over volümü = en x boy x genişlik x 0,523 formülü uygulanmalıdır (65). Normal ya da hafifçe büyümüş, 6 ya da daha fazla folikül içeren ancak bu foliküllerin periferik yerleşmediği overler; multikistik over olarak tanımlanmaktadır. Stromal hipertrofi ve hiperekojenite PKO ve multifoliküler overi ayırmada en güvenilir ultrasonografik belirteç olarak kabul edilmektedir (66).

Literatürde, PKO için manyetik rezonansın görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığı görülmüştür (67). En iyi plan transvers ve koronal plandır. T2 ağırlıklı sekanslar over morfolojisini en iyi şekilde yansıtmaktadır. Çoğu vakada, pratik olarak, manyetik rezonans PKO'nun görüntülenmesinde ultrasondan daha fazla bilgi sağlamamaktadır.

Doppler ultrasonografide PKOS'un artmış stroma komponenti, artmış sistolik velositi ve azalmış pulsatil indeks ile beraberdir ama farklı çalışmalarda PKOS'lu hastalardaki değerler normal hastalar ile benzerlik göstermektedir. Şimdiye kadar PKO'da dopler ultrasonografinin tanısıl faydasını gösteren bir veri elde edilememiştir (68).

Adrenal veya ovaryen tümör düşünülen olgularda bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme tercih edilmelidir.

Prolaktinoma gibi hipofizer adenom şüphesi mevcut ise hipofiz MR yöntemi kullanılabilir.

2.1.9. Ayrıcı tanı

PKOS için tanısal bir test yokluğu, anovulasyon ve hiperandrojenizmden oluşan geniş klinik spektrumla birlikte oluşu, benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulmasını gerektirir. Bu benzer klinik hastalıklar fonksiyonel ve neoplastik süreçlerdir. Fonksiyonel hastalıklar overyan hipertekozis, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve cushing hastalığıdır. Neoplastik grupta ise over ve adrenal glandların androjen salgılayan tümörleri bulunur.

2.1.9.1. Overyan hipertekozis

Hipetekozis nadir görülen bir proliferatif durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış luteinize teka hücreleri adacıkları vardır. Teka hücrelerinin tutulumu minimal veya aşırı olabilir. Şiddetli hipertekoziste aşırı derecede sıkı yapılı, irileşmiş overlere rastlanabilir. Bu bulgular PKOS'takinden belirgin derecede farklıdır. İlginç olarak hipertekotik transformasyonun derecesi hastalığın şiddetiyle orantılı değildir. Bu hipertekotik dokunun gonadotropin stimülasyonuna hipersensitif olabileceğini gösterir. Çünkü serum LH değerleri genellikle normal seviyelerdedir. Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsütizm görülür. Bu hastaların önemli bir yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterirler. GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik bir şekilde azalttığının görülmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli overyan supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle sirkülasyondaki insülin seviyesinin önemli ölçüde yükselmesiyle belirgin insülin rezistansı vardır. Ayrıca bu hastalar obezdirler ve bunlarda akantozis nigrikans bulunur.

2.1.9.2. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)

KAH'ı oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu PKOS'u en iyi taklit edendir. Bu eksiklikle 17-hidroksi progesteron birikir, bu da menstruel siklusun foliküler fazındaki değer ile karşılaştırıldığında, bu hormonun anormal yükselmesine yol açar. 17-hidroksi progesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması, artmış androstenedion, testosteron ve buna bağlı olarak da

hiperandrojenizme yol açar. Klinik görünümün PKOS'tan ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, familial eğilim ve kısa boy gibi KAH 21-hidroksilaz eksikliğini düşündüren birkaç belirti vardır. Bu hastalık otozomal resesif kalıtsal yolla geçer. Kısa boyun sebebi net açıklanamamaktadır. Morfolojik olarak overlerin PKOS'takine benzer görüldüğü bildirilmiştir. Periferik yerleşimli kistik foliküllerin varlığı zıt bir bulgu ise de kapsül genellikle sıkı ve kalındır.

İkinci enzim eksikliği 11 beta-hidroksilazdır. Bu enzim eksikliğinde; 17-hidroksi progesteron bu enzimin yakın prokürsörü olan 11-deoksikortizolde artma nedeniyle hafif hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon genellikle bu hastalığı KAH'ın 21-hidroksilaz formundan ayırt eder.

2.1.9.3. Cushing sendromu

Cushing sendromunun klinik görünümü primer olarak adrenal tümör veya artmış ACTH üretimi nedeniyle aşırı kortizol salgısı ile oluşur. Akciğer adenokarsinomunda olduğu gibi nadir durumlarda ektopik ACTH kaynağına rastlanabilirse de çoğu vakalarda, artmış ACTH üretimi pitüiter tümör nedeniyledir. PKOS tanısını hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstruel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, buffalo hörgücü, hipertansiyon, adele kaybı, abdominal stria ve osteoporozis gibi ilave belirtiler primer problem olarak kortizol fazlalığını gösterir. Sirkülasyondaki androjen düzeyleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadiyen ritmin kaybı ve deksametazona cevap olarak süpresyonda yetersizlikle karakterize anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'ın tersine overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda, PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez.

2.1.9.4. Androjen üreten tümörler

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glanddan gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik tablo tedrici olarak ortaya çıkarken, neoplastik süreçler oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içerisinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle beraber virilizasyonu ortaya çıkarabilir. Ayrıca akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddeti androjenik belirtilere rağmen, bu tümörlerin erken

dönemleri PKOS veya diğer fonksiyonel hiperandrojenik sendromları taklit edebilir. Bazen, hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısıyla birlikte olabilir.

Menstrüel siklusların bozulması irregüler kanamadan amenoreye kadar değişebilir.

Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir rol oynar. Bazı örneklerde, overyan tümörü düşündürülen bir pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir.

Tablo 3. Polikistik Over Sendromu Ayırıcı Tanısı (61)

Hastalık	Hiperandrojenemi ve/veya Hiperandrojenizm	Oligo- amenore	Klinik Özellikleri	Hormonal ve Biyokimyasal Özellikleri
Klasik Dışı Konjenital Adrenal Hiperplazi	Evet	Nadiren	Ailede infertilite ve/veya hirsutizm hikayesi	Bazal veya stimulasyonla artmış 17- hidroksiprogesteron düzeyleri
Cushing Sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay morarma	24 saatlik idrarda yükselmiş serbest kortizol düzeyi
Prolaktinoma	Hayır veya hafif	Evet	Galaktore	Yükselmiş serum prolaktin düzeyi
Primer Hipotiroidi	Hayır veya hafif	Mevcut olabilir	Guatr olabilir	Artmış TSH düzeyleri, subnormal T4, belki artmış prolaktin düzeyleri
Akromegali	Hayır veya hafif	Sık	Akrall genişleme, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeylerinde artış
Premature Ovaryen Yetmezlik	Hayır	Evet	Diğer otoimmün endokrinopatiler olabilir	Artmış plazma FSH düzeyi ile normal ve subnormal estradiol düzeyi
Obezite	Sık	Nadiren	Dışlama tanısı	-
Virilizan Ovaryen/ Adrenal Neoplazi	Evet	Evet	Klitteromegali, aşırı hirsutizm, erkek tipi alopesi	Aşırı derecede artmış plazma androjen düzeyleri
İlaç İlişkili	Sık	Değişken	İlaç hikayesi	-

2.2. İDİOPATİK HİRŞUTİZM/HİPERANDROJENEMİ

2.2.1. Tanım

Hirşutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde (üst dudak, çene, memeler, göbek altı ve üstü, uylukların iç kısmı, sırt, bel ve kol) vellüs tipte kılların, terminal kıllara dönüşmesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanma olarak tanımlanabilir (69). İlaçlar, sigara, obezite vb. gibi faktörler veya polikistik over sendromu, insülin direnci, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi gibi ciddi kompleks hastalıklar hirşutizme yol açabileceği gibi idiyopatik de olabilir (70).

Virilizasyon androjenik aktivite sonucu, hirşutizme ek olarak gelişen seste kalınlaşma, erkek tipi vücut gelişimi, erkek tipi saç dökülmesi, kliteromegali ve meme küçülmesi olarak tanımlanır. Virilizasyon hirşutizmli hastaların yaklaşık %1’inde görülebilmektedir. Bu açıdan hastalar akne, kliteromegali, seste kalınlaşma, artmış kas kütlesi, temporal bölgede saç dökülmesi ve kellik gibi bulgular açısından değerlendirilmelidir (71).

Hipertrikoz ise vücudun androjen duyarlı olan ve olmayan bölgelerinde, vellüs tipi kılların cinsiyete özgü özellik göstermeyen androjen artışı olmaksızın oluşan tüylenmedir. Anoreksiya nervoza, hipotiroidizm, hipertiroidizm, bazı ilaçlar veya etnik temellere bağlı olabilmekte ve tedaviye genellikle cevap vermemekte veya zayıf cevap vermektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Hirşutizm reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen yaygın bir medikal şikayettir. Erişkinlerdeki prevalansı siyah ve beyaz ırklarda % 3- 15 iken daha az tüy yoğunluğuna sahip Asyalı’larda daha az görülmektedir. Son dönem yapılan epidemiyolojik araştırmalarda hirşutizm adolesan dönemde % 8-13 prevalans aralığına sahip olup postmenarşal yaşlara göre daha sık görülen bir durum olmaya başladığı gösterilmektedir (72, 73, 74).

2.2.3. Patofizyoloji

İnsan vücudunda üç çeşit tüy tipi mevcuttur.

Birincisi; fetüsün derisini kaplayan yumuşak karakterde olan ve doğumdan sonra birinci ve dördüncü aylar arasında bulunan lanugodur.

İkincisi vellüsler; yumuşak, genellikle non-pigmente, çapları 0.03 mm'den az, boyları 2 mm'den kısa olan ve vücudun tüy içermeyen alanları dışında (el içleri, ayak tabanları ve dudaklar) her yerinde olabilen tüylerdir.

Üçüncü tip tüyler ise terminal kıllardır. Terminal kıllar; uzun, pigmente ve kaba yapıda tüyler olup normal bayanlarda sadece kaşlarda, kirpiklerde, saçlı deride, koltuk altı bölgesinde ve pubik bölgede bulunur (75).

Kıl folikülünün büyüme döngüsü üç majör fazdan oluşur:

- Anagen: hızlı büyüme evresi
- Telogen: rölatif duraklama, zayıflama
- Katagen: apoptozis

Hirşutizmde kıl folikülünün büyüme siklusunda değişiklik olur. Anagen fazında uzama olup, vellüsler terminal tipte kıla dönüşürler. Bu değişiklik androjenlerin etkisi altında oluşur. Salgılanan androjen miktarı, androjenlerin periferde son ürünlere dönüşmesi, kandaki serbest androjenlerin miktarı, metabolik yıkım hızı ve kıl foliküllerinin duyarlılığı patolojiyi etkileyen faktörlerdir.

Kıl büyümesini sağlayan en güçlü androjen dihidrotestosteron (DHT) olup, kıl folikülü içinde bulunan 5 α redüktaz enzimi aracılığıyla testosteron ve androstenodiondan yapılır. İnsülin, IGF-1 ve hiperandrojenemi bu enzimin aktivitesini artırır (76).

2.2.4. Hirşutizm etiyolojisi

Genellikle bir hastalığın belirtisi olarak karşımıza çıkar ki bunlar; PKOS, benign veya malign androjen salgılayan tümörler (over/adrenal), nonklasik adrenal hiperplazi (NKAH), cushing sendromu gibi hastalıklardır. Ayrıca diğer faktörlere bağlı olarak da (ilaçlar, hiperprolaktinemi, akromegali vb.) hirşutizm görülebilir. Hirşutizmin en sık nedeni PKOS'tur. Sonrasında idiopatik hirşutizm ve ardından da geç başlangıçlı-klasik olmayan KAH (late onset congenital adrenal hyperplasia-LOCAH) gelir. Başlıca hirşutizm nedenleri tablo 4'te görülebilir.

Hirşutizmli hastada adet döngüsü normal, serum androjen düzeyleri artmamış ve USG’de overler normal yapıda saptanmış ise idiyopatik hirşutizm tanısı konulur (77). Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin USG incelemesi normal olan hastalar ise idiyopatik hiperandrojenemi tanısı alır.

Tablo 4. Hirşutizm Sebepleri Ve Sıklığı (78)

SEBEPLER	SIKLIK (%)
1.Adrenal kökenli sebepler:	%3-5
a) Konjenital adrenal hiperplazi	
21 hidroksilaz eksikliği (geç başlangıçlı)	%1
11 beta hidroksilaz eksikliği	<%1
3 β hidroksi steroid dehidrogenaz eksikliği (3 β OHSD)	<%1
b) Cushing sendromu	<%1
c) Androjen salgılayan adrenal tümörler	<%1
2.Over kaynaklı sebepler:	%70-80
PKOS	%70-80
Androjen salgılayan over tümörleri	<%1
3. İdyopatik hirşutizm	%5-15
4. İdyopatik hiperandrojenizm	%1.7-2
5. Diğer sebepler:	
a)İlaçlar: Fenitoin, diazoksit, siklosporin, dilantin, streptomisin, heksaklorobenzen, minoksidil, anabolik ve ekzojen steroidler	%2
b)Hiperprolaktinemi	
c) Akromegali	

2.2.5. Hirşutizmin değerlendirilmesi ve klinik tanısı

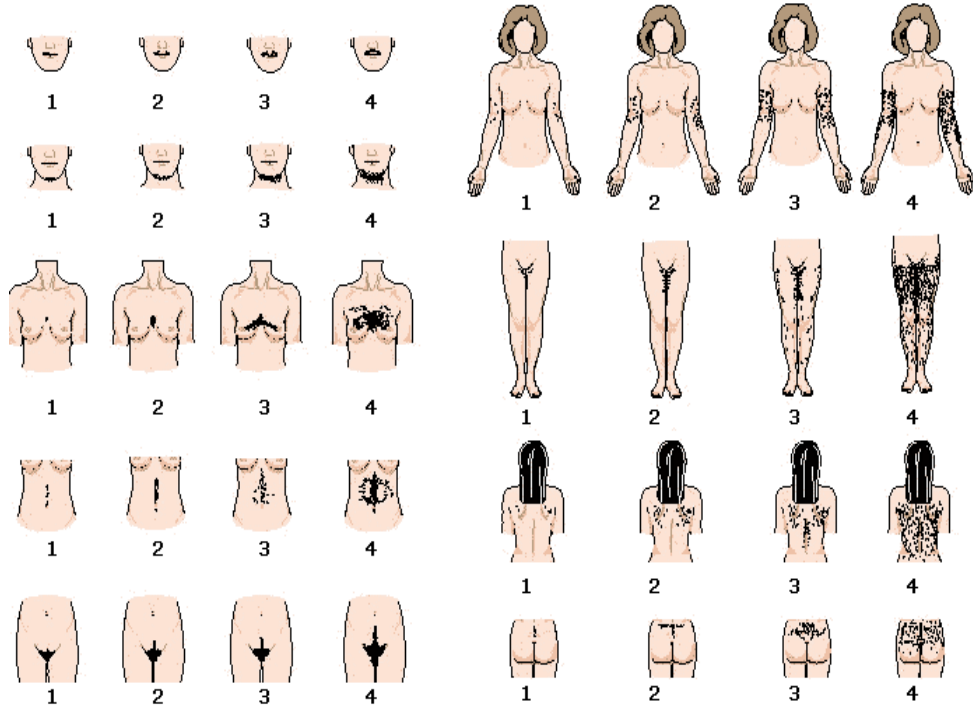
Hirşutizmli hastanın değerlendirilmesinde ilk olarak ayrıntılı bir hikâye; ilaç kullanımı, menstruasyon ve fertilité hikâyesi, kıllanmayı ne zaman fark ettiğı ve ne kadar sürede ortaya çıktığı, kilo değışikliği, ek bir hastalığının bulunup bulunmadığı, galaktore, akne, saç dökölmesinin varlığı, aile öyküsünün bulunması ve fizik muayene yapılmalıdır.

Hirşutizm derecesinin, kadınlarda etnik, coğrafi ve genetik faktörlere de bağlı olduğu unutulmamalı ve ailesel olan hirşutizmde KAH veya PKOS akılda tutulmalıdır.

Hızlı ve aniden gelişen hirşutizm ve/veya virilizasyon adrenal veya overyan bir tümörü düşündürmelidir (69). Overyan hiperandrojenizm ise sıklıkla menstrual bozuklukla birlikte görülür.

Fizik muayenede kılınmanın tipi, derecesi, beraberinde bulunan pelvik- abdominal kitle, virilizasyon, obezite, cushingoid değişiklikler, guatr ve diğer hastalıklar iyice incelenmelidir (69).

Hirşutizm skorlaması için birçok yöntem geliştirilmiş ve en son olarak 1961 yılında Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır. 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması şekliyle, en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjene duyarlı; üst dudak, çene, alt karın, üst karın, göğüs, sırt, bel, üst kol ve uyluk olmak üzere toplam 9 bölge değerlendirilir. Skorlama kılınmanın derecesine göre 1-4 arasında olup, toplam puan 8 ve üzeri hirşutizm kabul edilir. 8-15 arası değerler hafif hirşutizm olarak kabul edilirken 15 ve üzeri orta- ağır hirşutizm sınıfına alınmaktadır (2) (Şekil 4).



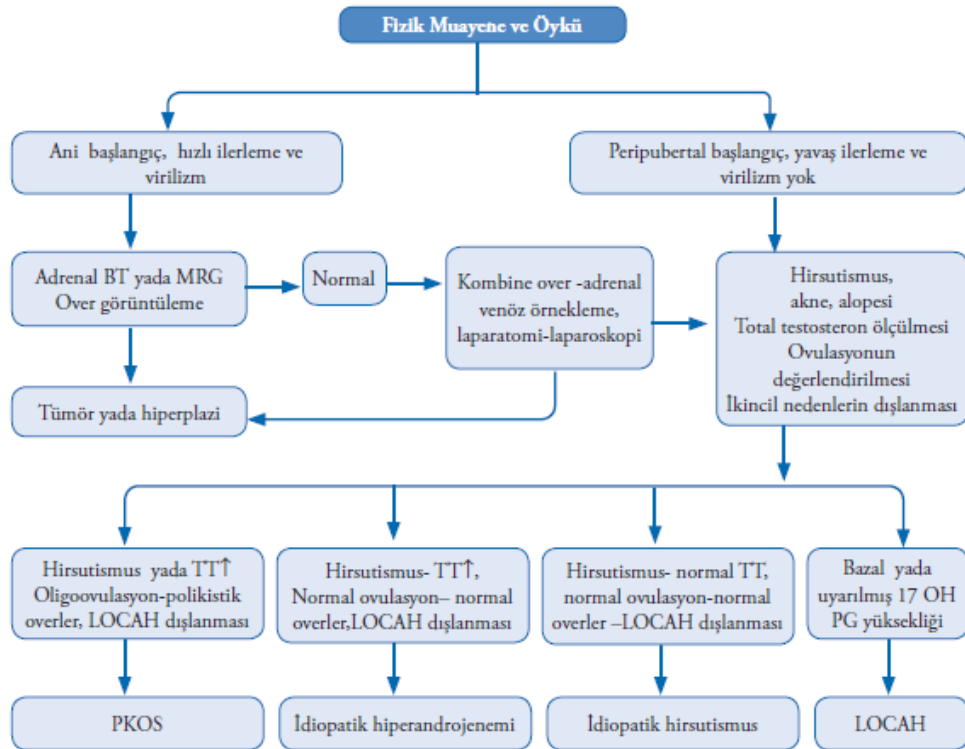
Şekil 4. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması (79)

İdiopatik hirsutizm

Hirsutizmin PKOS sonrasındaki en sık nedenidir. Birçok kadında hirsutizmin spesifik bir nedeni bulunamaz. İdiopatik hirsutizm androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstrüasyon, normal boyutlarda ve fonksiyonda overler ve adrenal bezleri olan kadınları tanımlamak için kullanılır. Hirsutizme yol açan tüm nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konur (77). Patofizyolojik olarak; kıl kökünde 5 alfa redüktaz enzim aktivitesinin artmasının sonucu olarak testosteronun daha potent bir androjen olan dihidrotestosterona dönüşmesi veya androjen reseptör fonksiyonlarındaki değişikliklerin de idiyopatik hirsutizm yapan nedenlerin başında geldiği düşünülmüştür. Bu kadınlarda serum androstenedion ve testosteron düzeylerinde hafif yükseklik olabilir. SHBG düzeyinde azalma, normal serum testosteronu olmasına rağmen serbest testosteronun artışına neden olur. İdiopatik hirsutizimli hastalarda sıklıkla aile öyküsü vardır (80, 81).

İdiopatik hiperandrojenizm

Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin ultrason incelemesinin normal olduğu hastalar ise idiyopatik hiperandrojenizm tanısı alır. (77).



Şekil 5. PKOS, idiyopatik hirsutizm, idiyopatik hiperandrojenemide tanı algoritması

PKOS, İdiopatik Hirsutizm/Androjenemi tanısında kullanılan laboratuvar testleri

- **Testosteron:** Normalde total testosteron düzeyi 20-80 ng/dl, serbest testosteron düzeyi 0.6-3.0 pg/ml arasındadır.

İlk bakılması gereken tetkiklerin başında total testosteron yer almaktadır. Sabah ve menstrüel siklusun foliküler fazında bakılması uygundur. Eğer total testosteron normal ve androjen yüksekliği bulguları devam ediyorsa SHBG düzeyleri ve serbest testosteron düzeyleri bakılmalıdır.

Total testosteron düzeyinin 200 ng/dl üzerinde saptanması genellikle androjen üreten bir tümöre bağlıdır. Testosteron düzeyi artışları 200 ng/dl altında olması polikistik over sendromunu düşündürür (82).

- **17-hidroksi progesteron (17-OHP) :** Normalde foliküler fazda 0.4-1.0 ng/ml arasında bulunur. Sabah ve menstrüel siklusun foliküler fazında alınması gereklidir. 17-OHP $\geq$ 200-300 ng/dL olan hastalarda NKAH tanısı için ACTH uyarı testi planlanarak 17-OHP düzeyindeki artışlara bakılması gereklidir. ACTH 0.25-1.0 mg IV uygulanmasından 30-60-90 dakika sonra 17-OHP düzeyleri ölçülür. Uyarılmış test sonrası 17-OHP $\geq$ 1000 ng/dL olması geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi açısından tanısaldır (82, 83).

- **Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S):** Hemen tümüyle adrenal korteksten salgılanır. Diurnal varyasyon göstermemesi uygulamada kolaylık sağlar. Referans normal değerleri yaş grubuna göre değişmekle birlikte ortalama 35-400 mg/dl'dir. Hirsutizmin adrenal kökenli nedenlerinde yükselir. Adrenal tümör olasılığı 800 mg/dl üzeri değerlerde düşünülür. Adrenal karsinomda saptanan yüksek değerler deksametazonla baskılanamaz. Adrenal kaynaklı androjen yüksekliği araştırılması için 17-OHP, DHEA-S bakılması yeterlidir (82, 83).

- **Androstenedion:** Erişkin kadında normal değerleri 0.4-2.7 ng/ml arasındadır. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazide artar, bu artış glukokortikoid ile baskılanabilir. Artmış düzeylerin baskılanması tedavinin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Diurnal varyasyon görülmemesi nedeniyle, tedavinin izleminde 17-hidroksi progesterondan daha yararlı olabilir.

- **Gonadotropinler:** LH PKOS'ta 3 kat artış gösterir. FSH ise normal ya da hafif artmıştır. Düzeylerindeki değişikliklerden çok LH/FSH oranı önem taşır. LH/FSH oranının 2 ve üzerinde olması PKOS ile uyumlu olarak düşünülür.

PKOS için ayrıca LH, FSH, lipid profili ve açlık ve tokluk glukoz değerleri önemlidir. LH/FSH > 2 olması tanısız değil fakat anlamlıdır (80, 82, 84, 85).

İnsülin direnci ve obezitenin LH/FSH oranının normal olduğu hastalarda daha fazla görüldüğü bilinmekle beraber bu hastalarda normal olsa bile yıllık açlık ve tokluk glukoz değerleri ile insülin değerlerinin kontrolü gelişebilecek tip 2 diyabet açısından anlamlı olacaktır (86).

Açlık glukozu yüksek olan hastalarda oral glukoz tolerans testi yapılması insülin direnci açısından önemlidir.

- **Prolaktin:** Hiperprolaktinemi, hirsutizm nedenleri arasındadır ve daha çok prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarına bağlıdır. Bununla beraber, prolaktin düzeyleri PKOS, akromegali ve tiroid hastalıklarında da yüksek bulunabilir.
- **TSH:** Yüksek saptanırsa öncelikle serbest T3 ve T4 düzeylerinin ölçümü olmak üzere tetkikler hipotiroidiye yönelik sürdürülmelidir (87).

- Cushing sendromundan şüphelenilen hastalarda tanı yöntemi olarak 24 saatlik idrarda kortizol ve gerekirse düşük doz deksametazon süpresyon testi ile sabah alınan kortizol düzeyleri gereklidir. 24 saatlik idrar kortizol değeri 50-100 µg/dl'nin üzerinde olması Cushing sendromu için en spesifik testtir (88).

Hızlı başlangıçlı bir hirsutizm tablosuna eşlik eden virilizasyon bulguları olan hastalarda bakılan serum testosteron >200 ng /dL veya 17-OHP > 700 ng /dL olması kuvvetle ihtimal over veya adrenal kaynaklı tümörlerin olabileceğini düşündürmelidir (89, 90).

- Ayrıca fazla miktardaki androjenlerin adipositlerde östrojene dönüşümü nedeniyle PKOS'lu hastalarda östrojen yüksek ölçülebilir.

2.3. SEKS STEROİD HORMONLARI (SSH) VE OKÜLER RESEPTÖRLERİ

İnsanlarda bulunan SSH'ları ağırlıklı olarak erkeklerde androjenler, kadınlarda ise progesteron ve östrojendir. Bu hormonlar kan dolaşımıyla tüm dokulara ulaşabilirler ancak sadece hedef doku üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, karaciğer gibi organ ve sistemler üzerinde SSH'ların önemli rolleri vardır (91, 92).

Çeşitli göz dokularında da SSH reseptörleri bulunmaktadır. Bu oküler fizyopatolojinin çeşitli yönlerinin cinsiyetler arası farklı olmasını kanıtlamaktadır. Kadınların menstrüel sikluslarının değişik fazlarında, doğum kontrol hapları kullanan ve kullanmayanlar arasında ve gebeliğin değişik periyodlarında bu varyasyonlar bulunmuştur.

2.3.1. Oküler dokularda SSH reseptörleri

Dolaşımla SSH'ları vücuttaki tüm dokulara ulaşır ancak etkilerini yalnızca reseptörlerini bulunduran dokularda gösterir. Yapılan çalışmalar lens, retina, kornea, koroid, iris, siliyer cisim, lakrimal bez, meibomian bez, göz kapakları ve konjonktiva gibi oküler dokularda cinsiyet hormon reseptörlerinin varlığını göstermişlerdir. Bu reseptörler hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmaktadır.

Östrojen reseptör ekspresyonu cinsiyet ve yaş ile değişkenlik gösterebilir. Genç kadınlarda retina ve retina pigment epitelinde (RPE) östrojen reseptör ekspresyonu varken, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda yoktur (93).

Sığır, fare ve insan lens epitel hücrelerinde progesteron ve diğer steroid hormonların yüksek afinitede bağlanabilecekleri membran proteinlerinin varlığı gösterilmiştir. Kandaki hormon aktivite ve seviyesi bu reseptör proteinlerini düzenler (94).

2.3.2. SSH'lerin oküler dokulara etkileri

2.3.2.1. Kristalin lens

Yaşa bağlı katarakt cinsiyet farklılığına bağlı ikilem gösterir. Kadınlarda yaşa bağlı katarakt insidansı aynı yaş erkek grubuna göre daha fazladır. Ancak bu artmış risk sadece menapoz sonrası kadınlar için geçerlidir (95). Epidemiyolojik bilgiler cinsiyet

hormonlarının katarakt gelişiminde koruyucu etkisi olduğunu kanıtlamıştır. Menapoz sonrası östrojen kullanımı ağır nükleer skleroz riskini azaltmaktadır. Menarştan menapoza kadar kadınların yaşamı boyunca östrojen nükleer skleroz ve kortikal opasite için koruyucu etkiye sahiptir (97). Östrojen lensin uygun iyonik ortamını devam ettirmesini ve su retansiyonunu sağlar. Uygun iyonik ortam ve lens hücrelerinin hidrasyonu ve kristalin lensin saydamlığını korumak için gereklidir (98).

2.3.2.2. Kornea

Epidemiyolojik çalışmalar, mekanizması açık olmasa da SSH'larının korneal fonksiyonları düzenlediğini göstermişlerdir. İnsan kornea epitel, stroma ve endotel hücrelerinde östrojen, androjen, progesteron reseptörleri bulunmaktadır (99). Menstrüel siklus boyunca kornea kalınlığı, kornea kurvaturu ve duyarlılığında değişiklikler olabilir. Kornea kalınlığının gebelik boyunca değişiklikler gösterdiğine yönelik çalışmalar vardır. Gebeliğin her üç aylık periyodunda kornea kalınlığında %3 artış gözlemlenmiştir (100). Bu durum östrojenin dokularda su retansiyonu etkisi yapabileceğini düşündürmüştür.

2.3.2.3. Retina

Epidemiyolojik çalışmalar cinsiyet farklılığı, yaş ile retina yapısı ve hastalıkları arasında ilişki olduğunu göstermiştir (101). SSH'larına cevap bakımından retina ve santral sinir sistemi benzerlik gösterir. İnsan ve rat retinasında çeşitli steroid ve steroid metabolik komponentlerinin varlığı bilinmektedir (102). Östrojenin nöroprotektif etkisi deneysel olarak gösterilmiştir. Rakic ve arkadaşları bir hayvan model çalışmasında Ykl40 gen ürünlerinin yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna (YBMD) neden olduğunu ve östradiolün bu protein sentezini inhibe ettiğini göstermişlerdir (103). Dolayısıyla cinsiyete bağlı retina hastalıkları insidansında östrojenin regülatör bir rol üstlenmesi olasıdır. RPE embriyonik dönemde aşırı miktar östradiole karşı gözü korur. Embriyonik civciv gozu RPE'i 17 β hidroksi steroid dehidrogenaz tip 4 eksprese ederek östradiolden daha az potent olan östrona dönüşü sağlar. Sistemik östrojen tedavisi ve histerektomi, maküler delik gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiştir (104). Postmenapozal hormon replasman tedavisi (HRT) neovasküler YBMD riskini azaltmaktadır.

2.3.2.4. Meibomian ve Lakrimal Bez

İnsanlarda, ratlarda ve tavşanlarda meibomian bezinde androjen reseptörlerinin mevcut olduğu bildirilmiştir (105, 106, 107).

Meibomian bezi androjenler için hedef organdır (108). Meibomian bezindeki yağ asidi üretimi hormonal etki ile düzenlenir ve bunun sonucu olarak lipid içeriğindeki değişiklik gözyaşı stabilitesini etkiler (109). Menapoz öncesi ve sırasında gözyaşı üretimi serum prolaktin ve cinsiyet hormon düzeyleri ile ilişkilidir (110). Androjenlerin ratların lakrimal bezlerinde gözyaşı üretimini arttırdığı gösterilmiştir (111). Prematür overyan yetmezliği olan kadınlarda yaşlılarına göre daha fazla kuru göz semptomları ortaya çıkar (112).

2.4. OPTİK KOHERANS TOMOGRAFİ(OCT)

Oküler yapıları non-invaziv, non-kontakt, in vivo şekilde, mikron düzeyinde, yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleme imkânı sağlayan son 2-3 dekadtır oftalmolojide kullanılan bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir.

Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma-gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (113). Düşük koherens interferometri prensibine dayanmaktadır. Dokunun derin tabakalarından yansıyan ışın daha yüzeyden yansıyana göre daha uzun bir gecikme süresi gösterir. Sonuçlanan girişim paterninden ışın demetinin geçtiği doku özelliğini yansıtan aksiyel A-tarama görüntü elde edilir. Tüm A-tarama görüntüleri birleştirilerek hedef dokunun 2 boyutlu kesitsel görüntüsü rekonstrükte edilir ve bu da B-tarama görüntüyü oluşturur. Işık kaynağı olarak yüksek aydınlatmalı diyot lazer kullanılmaktadır. Dokuya hasar vermeden aynı doku biyopsisi gibi mikroskobik görüntü imkânı sunmaktadır (114).

OCT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT) fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (115). Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde (NEEC), cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OCT'nin ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (116). Time-domain OCT olarak bilinen ilk OCT araçlarında tek fotodedektör, hedef dokunun farklı aksiyel derinliklerini karşılaştırma amaçlı referans ışının optik yolunu değiştiren hareket eden ayna içermektedir. Daha yeni teknikte spektral domain/fourier domain/yüksek çözünürlüklü OCT hareket eden bir aynadan çok sayıda referans ışını kullanmak yerine A-tarama elde etmek için bir dizi dedektör kullanılmaktadır. Bu şekilde tarama hızı saniyede 100.000 A tarama olmakta yani time-domainden 200 kat daha fazla hıza çıkabilmektedir (117). Spektral OCT ile yüksek hızlı, transvers kesitler ve üç boyutlu görüntü elde etme imkânı ile patolojilerin detaylı görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Bu cihazlar maküla hastalıkları ve glokom tanı ve takibinde yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır. OCT dokuların kalitatif değerlendirilmesine imkan sunması haricinde morfolometrik ölçümleri de nerdeyse hatasız şekilde vermektedir. Bu ölçümlerin yapılabilmesi hastalık tanısını koymanın yanında hastalık takibi ve tedadaviye alınan cevabın da değerlendirilmesine imkan sunmaktadır.

Görme alanı testi

Görme alanı, sabit bir noktaya bakarken görülebilen tüm alan olarak tanımlanabilir. Sınırları üstte 60, nazalde 65, altta 75 ve temporalde 100 derecedir. Günümüzde Humphrey ve Octopus otomatik perimetreleri en çok kullanılan görme alanlarıdır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ERÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde Ocak 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesi Erciyes Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun etik kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar No: 2016/647) . Ayrıca çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin yazılı izinleri alındı.

ERÜTF jinekoloji polikliniğine, adet görememe, kilo artışı, kıllanma/kıllanma artışı şikâyetleri veya rutin kontrol amacı ile başvuran reproduktif çağıdaki 18-44 yaş arası kadınlardan PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemi tanısı alanlar çalışmaya alındı. Klinik/laboratuvar hiperandrojenemi bulgusu olmayan, USG' de overleri normal olarak görülen 59 sağlıklı olgu da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Her grupta 59 hasta olmak üzere toplam 236 hasta seçildi.

Gebe olan kadınlar, oral kontraseptif, günlük hap, mirena, insülin duyarlaştırıcı, antiandrojen ilaç kullananlar, bilinen hipertansiyonu, diyabetes mellitusu, Cushing sendromu, tromboembolik hastalığı, koroner arter hastalığı olanlar, sigara, kafein, kokain, mood düzenleyici kullananlar, tümör tanısı olan hastalar, glokom hikayesi ve şüphesi, katarakt hariç orta-ileri göz hastalığı, geçirilmiş oküler cerrahi/travma optik sinir anomalisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde; 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM kriterleri kullanıldı. Bu kriterler;

1. Menstrüel düzensizlik (oligo/amenore, oligo/anovulasyon)

- Yılda 6' dan az sayıda adet görme veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle adet görememe

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

- Klinik hiperandrojenizm: Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı)
- Biyokimyasal hiperandrojenizm: Serum androjen düzeylerinden herhangi birinin ve birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması

3. Ultrasonografik olarak PKO morfolojisi

- Bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm^3 'ün üzerinde olması)

Kilo artışı, kıllanma/kıllanma artışı şikayetleri ile başvuran hastalarda yapılan Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması 8 ve üzeri olan hastalara hirsutizm tanısı konuldu. Bu hastalarda yapılan tetkilerde, normal androjen düzeylerine sahip, menstrüel düzensizliği olmayan ve hirsutizme sebep olacak, tespit edilmiş başka bir nedeni bulunmayanlar idiyopatik hirsutizm tanısı aldı.

Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin ultrason incelemesinin normal olduğu hastalar ise idiyopatik hiperandrojenemi tanısı aldılar.

3.1. Klinik Parametreler ve Ultrason Değerlendirilmesi

Çalışma öncesi yapılan muayene, tetkik ve izlem verilerinin kaydedileceği takip formları hazırlandı. Çalışma öncesi hastaların yaşları, tıbbi öyküleri, daha önce aldığı tedaviler, daha önce geçirdiği operasyonlar, gebelik öyküsü, galaktore varlığı/öyküsü, saç dökülmesi, akne varlığı, boyları, kiloları, VKİ'leri, adet düzenleri, hirsutizm skorları, medeni hali, jinekolojik/USG muayeneleri, laboratuvar parametreleri ve aile anamnezleri takip formlarına kaydedildi.

Akne, yağlı cilt, obezite, tansiyon arteriyel, kliteromegali, gibi fizik muayene bulguları kaydedildi ve hirsutizm skorlamaları yapıldı.

Kilo ve boy ölçümü için ERÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği' nde bulunan Tess marka ölçüm cihazı ile sabah, aç karnına yapılmış ve $\text{kilo(kg)/boy}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ formülü kullanılarak VKİ hesaplanmıştır. Tansiyon ölçümleri yine poliklinikte bulunan Petaş KMA 800 marka monitörlü tansiyon ölçme cihazı ile yapılarak ölçümler arası ölçen kişiye bağlı farklılıklar ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. $\geq 140/90$ değerler hipertansif olarak kabul edilmiştir.

Akne skorlaması için global akne skorlama sistemi kullanıldı. (Şekil 6) Saç dökülmesi olan hastalarda Ludwig androgenetik alopesi sınıflama sistemi kullanıldı. (şekil 7)

Lokalizasyon	Faktör
Alın	2
Sağ yanak	2
Sol yanak	2
Burun	1
Çene	1
Göğüs ve sırt	3
Şiddete göre 6 alanda bir derecelendirme yapılır. Lezyon yok: 0, komedon: 1, papül: 2, püstül: 3, nodül: 4. Her alan için lokal skor faktör x derece (0-4) olarak hesaplanır. Global skor lokal skorların toplamıdır. Akne yok (0 puan), Hafif şiddette (1-18 puan), Orta şiddette (19-30 puan), Şiddetli (31-38 puan), Çok şiddetli (>39 puan)	

Şekil 6. Global Akne Skorlama Sistemi

- Evre I Frontal saç çizgisi korunarak santral bölgede saçların minimal seyrekleşmesi
Evre II Tepedeki saçlarda belirgin seyrekleşme
Evre III Tepe kısmında tama yakın veya tam kellik



Şekil 7. Ludwig androgenetik alopesi sınıflama sistemi

Hirsutizm skorlaması için Modifiye Ferriman- Gallwey skorlaması yapıldı ve skorun 8 in üzerinde olması durumunda hirsutizm tanısı konuldu. (Şekil 5)

Overlerin değerlendirilmesi için abdomino-pelvik USG aynı kişi tarafından yapılmış olup lmde 3,5 MHz abdominal ve 6,5 MHz vajinal endoprob Logiq A5 marka ultrason cihazı kullanıldı.

Tüm gruptaki hastalar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Polikliniği'nde görme alanı muayenesi yapılarak; görme alanı muayenesi normal olan hastalar erken foliküler fazda optik koherans tomografi ile değerlendirildi.

3.2. Laboratuvar Parametreleri ve Optik Koherans Tomografi (OCT)

Çalışmada yer alan tüm kadınlardan erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış adet 2-5. günlerinde) yaklaşık 5-10 cc antekubital venöz kan örnekleri alındı. Standardizasyonu sağlamak amacıyla kan rnekleri ERTF Hastanesi rnek alma ünitelerinde 10-12 saat açlık sonrası sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında alındı. Bütün hormon ve biyokimyasal tetkikleri ise ERTF Hastanesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. SHBG, FSH, LH, E₂, T₄, TSH, Prolaktin (PRL), progesteron (P), 17 OH progesteron, DHEA-S, Total testosteron (T), Serbest testosteron elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA), androstendion için solid faz kompetitif kemilüminesans enzim immünassay yöntemi ile çalışıldı. 17 OH progesteron değeri 2 ng/ml üzerinde olanlara ACTH stimlasyon testi uygulandı. Çalışmamızda glukoz lmleri, EÜTF Hastanesi Merkez Laboratuvarında Konelab-60İ otoanalizörü kullanılarak glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı. T, 17 OHP, DHEAS, SHBG, insülin, LH, FSH, P, PRL Roche marka Cobas e 602 (Kuzey Amerika) cihazı ile kemilüminesans yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Glukoz ve diğer biyokimyasal parametreler için Roche marka Cobas e 702 (Kuzey Amerika) cihazı ile ölçümler yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara en az 3 gün öncesinden başlanarak karbonhidratlı diyet (≥ 150 gr/gün) sonrasında 12 saat açlığı takiben sabah saat 08.00-09.00'da 75 gr OGTT yapıldı. Glukoz iimini takiben 0. ve 120. dakikalarda periferik venöz kandan örnek alınarak OGTT alışılmıştır. Test süresince hastaların aktif hareket etmeleri ve sigara içmeleri engellendi. Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kriterlerine göre konuldu (118) .

ADA'nın tanımına göre:

➤ Bozulmuş açlık glukozu: Açlık glukozu 100-125 mg/dl ve

OGTT'de 2. Saat Kan şekeri (KŞ) <140

➤ Bozulmuş glukoz toleransı: Açlık glukozu < 100 mg/dl ve

OGTT'nde 2. Saat KŞ 140-199 mg/dl

➤ Diabetes Mellitus: Açlık glukozu ≥ 126 mg/dl veya

OGTT'nde 2. saat KŞ ≥ 200 mg/dl

Ratgele KŞ ≥ 200 mg/dl + DM semptomları

Hb A1C ≥ 6.5

OGTT'ndeki bazal insülin ve açlık glukoz düzeyleri esas alınarak HOMA_{IR} (insülin direnci indeksi) hesaplandı.

HOMA_{IR} skoru her 3 grup için

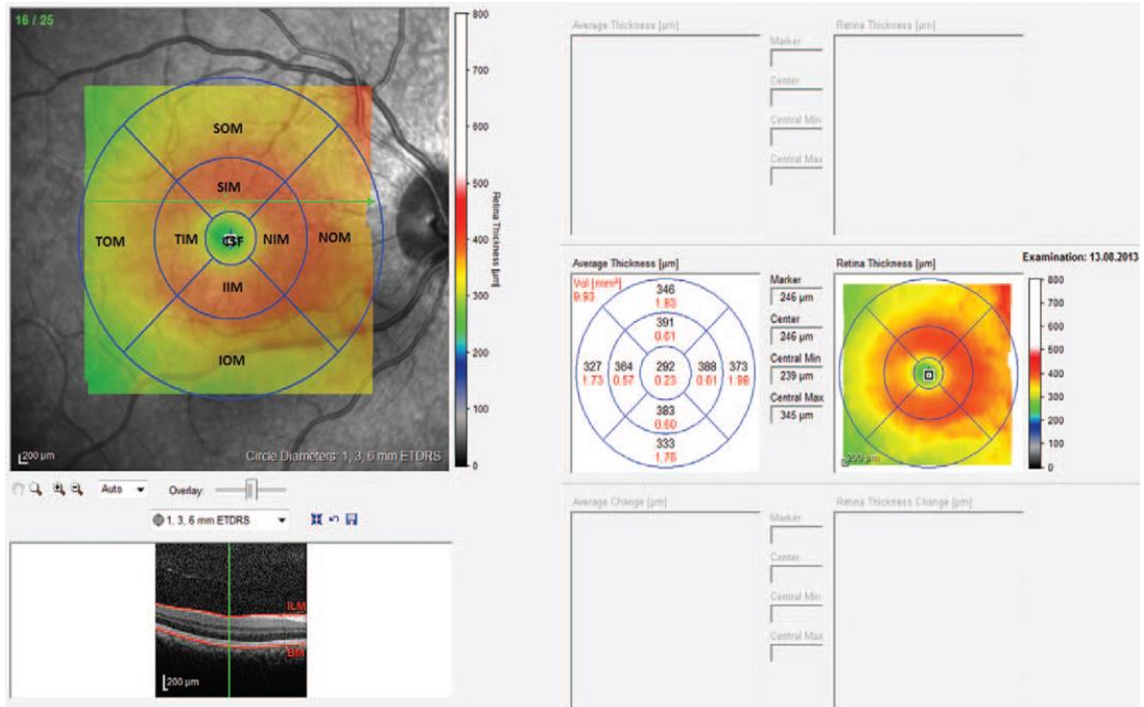
HOMA_{IR}: Açlık plazma glukozu(mg/dl) * Açlık plazma insülini(IU/mL)

405

formülünü kullanılarak hesaplandı. Bu metoda göre kesin bir değer olmamakla birlikte HOMA_{IR} skorunun, bazı çalışmalarda 2.5 mg/dl bazı çalışmalarda ise 2.8 mg/dl'in üzerinde olması insülin direnci varlığını yansıtır.

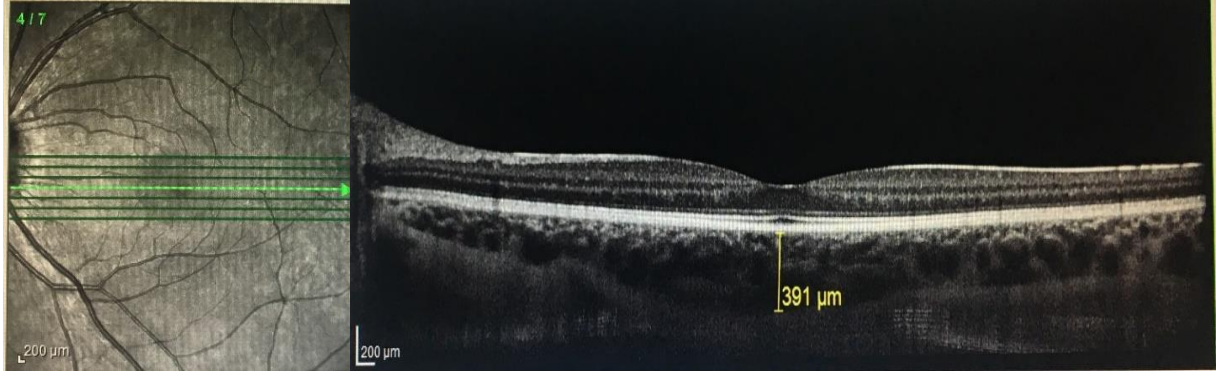
Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara erken foliküler fazda Göz hastalıkları Polikliniği'nde Görme alanı testi için HAAG-STREİT International Octopus 900 marka cihaz (2.2.0. yazılım versiyonu) kullanıldı. Görme alanı testi normal olan hastalara optik koherans tomografi için Heidelberg (Engineering HRA+OCT) Spectralis marka cihaz (1.10.2.0 yazılım versiyonu) kullanılmıştır. Çalışmaya katılan kişilere OCT uygulaması pupil dilatasyonu olmaksızın, loş oda aydınlatmasında yapılmış ve aynı deneyimli teknisyen tarafından değerlendirilmiştir. Bu şekilde eşit seviyede değerlendirme imkânı sağlanmıştır. Her üç gruptaki hastaların Spektral domain OCT (SD-OCT) ile her iki gözünün maküla, koroid ve retinal sinir kılıfı kalınlığı (RNFL) değerlendirilmiştir.

Maküler kalınlık ve volüm otomatik olarak belirlendi ve OCT yazılımı ile analiz edildi. Maküler harita (Fast Macular Thickness Map) seçeneği ile Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) tarafından maküler ölçümlerin sayısal ortalamaları görüntülemek için tanımlanan 9 alt alanın her birinin maküler ölçümleri bulundu. Maküler taramadan elde edilen sonuçlar şekil 8’de gösterildiği gibi bölgelere göre sınıflandırılmış ve çalışmamızda Cental Subfield (CSF) yani merkezi maküla hacim ve kalınlık değerleri kullanıldı.



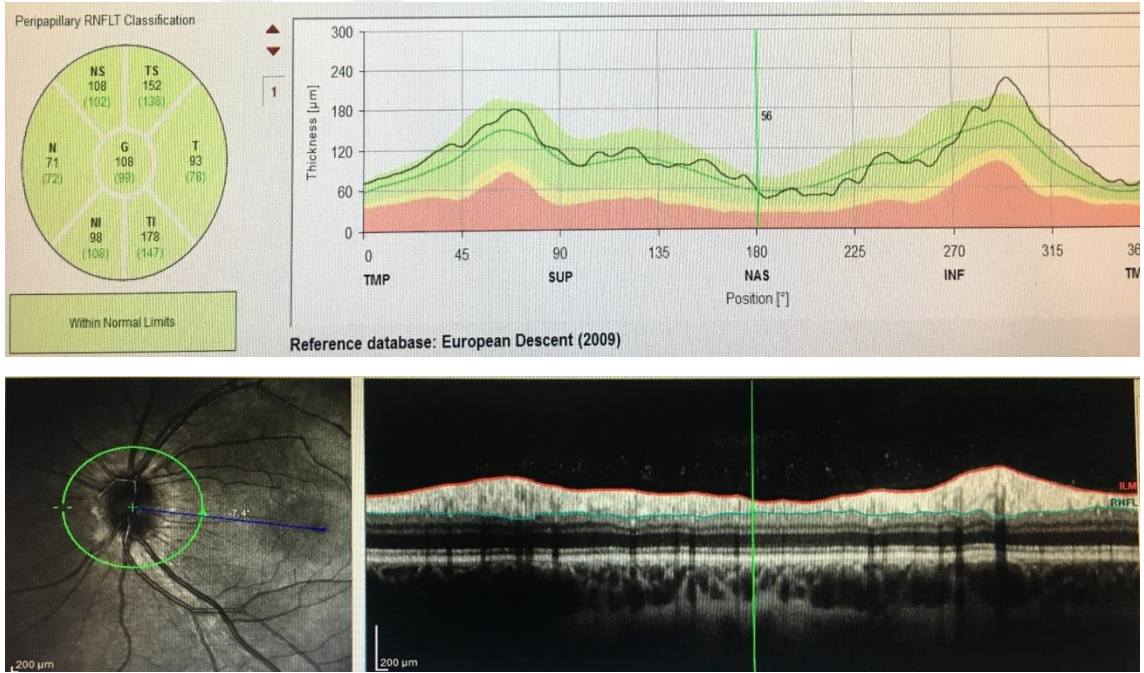
Şekil 8. OCT’ de maküler harita görüntüsü ve maküla hacim/kalınlığı taramasında kullanılan ETDRS

Koroid görüntülemesi için artırılmış derinlik görüntüleme (enhanced depth imaging-EDI) modu kullanıldı. Koroid; retina pigment epiteline karşılık gelen hiperreflektif çizginin dış sınırından skleranın iç yüzeyine doğru dikey doğrusal ölçüm işaretçisi kullanılarak manuel olarak ölçülmüştür. Ölçümler aynı teknisyen tarafından yapılmıştır. Şekil 9’da örnek koroid tabası ve ölçümü gösterilmiştir.



Şekil 9. SD- OCT’ de koroidin görüntüsü ve örnek merkez koroid kalınlığı ölçümü

Peripapiller retinal sinir kılıfı kalınlığı (Retinal nerve fiber layer -RNFL) SD- OCT’ de RNFL modu kullanılarak otomatik olarak ölçülmüştür. Yapılan ölçümler temporal (T), üst temporal (superior- Ts), alt temporal (inferior Ti), nazal (N), üst nazal (superior- Ns), alt nazal (inferior-Ni) ve ortalama (average) kadran kalınlığı olmak üzere bölgelere ayrılarak kullanılmıştır. Örnek RNFL şekil 10’de gösterilmiştir.



Şekil 10. SD-OCT’de peripapiller RNFL

İstatistiksel Analiz: Açmaz ve arkadaşlarının yaptığı “Evaluation of the Macula, Retinal Nerve Fiber Layer, and Choroid Thicknes in Women With Polycystic Ovary Syndrome Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography” çalışması kullanılarak alfa 0.80, p değeri 0.05 alınıp, power analizi yapılarak hasta sayısı 236 olarak belirlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. İki den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. DHEAS, LH, SHBG, total testosteron ve serbest testosteron bağımsız değişkenlerinin etkisi sabitlenerek gruplar arasındaki sol N_i ve sağ N_s bağımlı değişkenlerin karşılaştırmalarında kovaryans analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn-Bonferroni testi uygulandı. Veriler R 3.2.2 (r-project.org) yazılımı ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif klinik çalışmanın örneklem büyüklüğü 236 olup; çalışmanın başında güç analizi yapılarak örneklem büyüklüğü belirlendi. Polikistik over sendromu tanısı almış 59, İdiopatik hirsutizm tanısı almış 59 ve İdiopatik hiperandrojenemi tanısı almış 59 olgu çalışmaya dahil edildi. Ayrıca hiperandrojeneminin klinik/laboratuvar bulgusu olmayan, USG'de overleri normal olarak görülen sağlıklı 59 olgu da kontrol grubuna dahil edildi. Bu dört gruba ait antropometrik ölçümler tablo 5'te gösterildi.

Tablo 5. Gruplara göre olguların bazı antropometrik ölçümleri

Değişken	Grup 1 pkos(n=59)	Grup 2 İd.hirsutizm(n=59)	Grup 3 İd.hiperand.(n=59)	Grup 4 Kontrol (n=59)	p
Kilo (Kg)	63.56± 14	59.9± 10.5	63.54± 12.84	59.7± 2.36	0.07
Yaş(yıl)	21.11± 3.34	21.98± 4.23	20.93± 3.39	21.69± 3.23	0.345
Boy (cm)	1.62± 0.06	1.62± 0.05	1.61± 0.06	1.60± 0.01	0.593
VKİ (kg/m ²)	23.89± 5.02	22.67± 3.69	24.13± 4.64	23.23± 0.98	0.171
MFG skoru	8.0 (8.0-9.0) ^a	9.0 (9.0-10.0) ^b	8.0 (7.0-9.0) ^a	7.0 (6.0-7.0) ^c	<0.001

Veriler ortanca (1.çeyrek-3. Çeyrek) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırlarda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir.

Çalışmaya katılan hastaların genel özelliklerine bakıldığında ortalama yaş 21.43± 3.57, boy 1.62± 0.05 metre, ağırlıkları 61.75± 10.92 kg olarak tespit edilmiştir. Ortalama VKİ' leri ise 23.48± 3.93 olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş, kilo, boy ve VKİ'leri

değerlendirilmiş gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir fark saptanmamıştır.

MFG skorunun ortanca değeri; PKOS grubunda 8.0 (8.0-9.0), idiopatik hirsutizm grubunda 9.0 (9.0-10.0), idiopatik hiperandrojenemi grubunda ise 8.0 (7.0- 9.0), kontrol grubunda 7.0 (6.0-7.0) olarak hesaplandı. PKOS ve idiopatik hirsutizm grubu benzerken bunlarla idiopatik hirsutizm ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı olduğu görüldü. Kontrol grubunda MFG parametresi diğer gruplara göre anlamlı düşük bulundu.

Gruplar arası medeni durum değerlendirildiğinde; PKOS grubunda evli olgu sayısı 8, hirsutizm grubunda 10, hiperandrojenemi ve kontrol grubunda ise 4 olarak izlendi. Grupların medeni durumları arasında farklılığa rastlanmadı ($p: 0.234$).

Tablo 6. Hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Grup				p
	Grup 1 PKOS	Grup 2 İdio.hirsutizm	Grup 3 İdi.hiperandrojemi	Grup 4 Kontrol	
Medeni durum					
Evli	8 (13.6)	10 (16.9)	4 (6.8)	4 (6.8)	0.234
Bekar	51 (86.4)	49 (83.1)	55 (93.2)	55 (93.2)	
Adet Düzeni					
Düzenli	29 (49.2)	59 (100)	59 (100)	59 (100)	<0.001
Oligo/amenore	30 (50.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir

PKOS grubundaki 59 olgudan 30'unda düzensiz menstürel sikluslar (oligomenore/amenore) olduğu görülmüş olup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0.001$). Diğer gruplarda %100 oranında düzenli adetlerin olduğu görüldü.

PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemi tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubundaki olgular arasında klinik özelliklerden; akne, saç dökülmesi, galaktore varlığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Hastaların biyokimyasal ve hormon tetkiklerine göre değerlendirilmesi tablo 7’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan biyokimyasal ve hormonal testlerden; tiroid testleri, glukoz, insülin, prolaktin, FSH, 17 OH progesteron ve androstendion değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

LH değerinin gruplar arasında median değeri PKOS grubunda, idiopatik hiperandrojenemi olgularına benzerken; idiopatik hirsutizm ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p<0.001$). LH değeri idiopatik hiperandrojenemi grubunda, idiopatik hirsutizm ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi.

E₂ değişkeninin median değeri PKOS grubunda 36.8 (34.0-44.7) pg/ml olarak bulundu ve diğer üç gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p: 0.005$). Diğer gruplarda median değerleri benzer olarak ölçüldü.

Ovülasyonda rol oynayan progesteron parametresinin kontrol grubunda median değeri 5.0 (3.0-6.0) ng/ml olarak ölçülmüş olup; diğer üç gruba göre anlamlı yüksek olarak bulundu ($p: <0.001$). Diğer gruplarda median değerlerinin benzer olduğu bulundu.

DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri idiopatik hiperandrojenemi ve PKOS grubunda benzer olup median değerleri sırasıyla 447.0 ve 396.0 ng/ml olarak bulundu. Her iki gruptaki değerler idiopatik hirsutizm ve kontrol grubuna anlamlı yüksek olarak bulundu ($p <0.001$).

SHBG laboratuvar parametresi idiopatik hiperandrojenemi grubunda; idiopatik hirsutizm ve kontrol grubuna anlamlı düşük olarak ölçülmüş olup ($p: 0.014$); PKOS grubuna benzer olarak izlendi. Diğer üç grubun SHBG değeri açısından birbirine benzer olduğu görüldü.

Tablo 7. Gruplar arasındaki biyokimyasal ve hormonal parametrelerin değeriendirilmesi

Değişken	Grup 1 PKOS (n=59)	Grup 2 İd.hirsutizm (n=59)	Grup 3 İd.hiperandroj. (n=59)	Grup 4 Kontrol (n=59)	P
Progesteron (ng/ml)	0.9 (0.2-2.5) ^a	2.1 (0.5-5.0) ^a	2.0 (0.21-4.0) ^a	5.0 (3.0-6.0) ^b	<0.001
T4 (ng/ml)	1.3 (1.2-1.44)	1.29 (1.16-1.43)	1.28 (1.2-1.4)	1.28 (1.15-1.40)	0.784
Tsh (µIU/ml)	2.5 (1.57-2.85)	2.03 (1.29-2.6)	2.12 (1.5-2.9)	2.5 (1.6-2.9)	0.157
İnsülin (µIU/ml)	12.0 (11.0-16.3)	12.0 (10.0-13.2)	12.0 (11.0-14.0)	12.0 (11.0-14.0)	0.646
Prolaktin (ng/ml)	16.0 (12.0-22.8)	16.0 (12.7-19.0)	14.0 (11.6-21.0)	14.0 (12.0-17.0)	0.42
LH (pg/ml)	7.9 (6.38-11.8) ^a	5.8 (4.2-7.8) ^b	6.94 (5.0-10.8) ^{a, b}	6.0 (5.0-7.0) ^b	<0.001
E ₂ (pg/ml)	36.8 (34.0-44.7) ^a	33.0 (26.5-43.0) ^b	32.0 (25.0-44.0) ^b	34.0 (30.4-38.0) ^b	0.005
DHEAS (ng/ml)	396.0 (328.0-469.0) ^a	239.0 (198.0-315.0) ^b	447.0 (407.0-510.0) ^a	250.0 (205.0-315.0) ^b	<0.001
Androstendion (ng/ml)	1.5 (1.2-2.0)	1.6 (1.2-2.1)	1.4 (1.1-3.7)	1.5 (1.2-2.0)	0.893
Serbest testosteron (pg/ml)	2.1 (1.45-3.18) ^a	1.6 (1.3-2.1) ^b	2.9 (2.03-3.51) ^a	1.4 (1.3-1.8) ^b	<0.001
Total testosteron (ng/dl)	45.0 (35.4-59.0) ^a	29.0 (20.4-41.3) ^b	57.9 (44.2-74.0) ^a	29.0 (23.0-37.0) ^b	<0.001
17 OH progesteron (ng/ml)	1.2 (0.88-1.8)	0.96 (0.7-1.48)	1.13 (0.8-1.75)	1.2 (0.88-1.9)	0.239
SHBG (nmol/l)	42.0 (37.0-78.0) ^{a, b}	54.3 (37.5-75.0) ^b	37.0 (28.6-53.0) ^a	59.0 (45.0-74.0) ^b	<0.001
FSH (pg/ml)	6.07± 1.32	6.33± 1.58	5.69± 1.51	6.06± 1.46	0.132
Glukoz (mg/dl)	87.42± 10.7	86.58± 7.54	88.51± 7.22	87.31± 10.7	0.722

Veriler ortanca (1.çeyrek- 3. Çeyrek) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırlarda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir.

Her dört gruptaki olguların; ERÜTF Göz Anabilim Dalı'nda SD-OCT ile retina sinir lifi kalınlığı (RNFL), maküla ve koroid kalınlıkları değerlendirildi. Hastaların RNFL değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırılması tablo 8'de gösterilmiştir. RNFL değerlendirilmesinde sağ ve sol göze ait T, Ts, Ti, N, Ns, Ni, G (ortalama) olmak üzere toplam 14 parametre kullanıldı.

Bu parametrelerden sağ göze ait alt nazal (Ni) parametresi PKOS, idiopatik hirsütizm, idiopatik hirsütizm grubunda benzer değerlerde ölçülmüş olup kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Median değerleri sırasıyla; 106.49 ± 22.63 , 113.19 ± 26.42 , 105.0 ± 21.84 μm , kontrol grubunda ise 93.19 ± 16.25 μm olarak bulunmuştur.

Sol göze ait Ni parametresinin ise PKOS grubunda median değeri 100.86 ± 20.0 μm ölçülmüş olup; diğer gruplara göre anlamlı kalın bulunmuştur ($p:0.038$). Diğer grupların ise birbirine benzer şekilde ve PKOS grubuna göre anlamlı ince olduğu görülmüştür.

Tablo 8. Peripapiller RNFL kalınlığının gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken		Grup 1 PKOS (n=59)	Grup 2 İd.hirşutizm (n=59)	Grup 3 İd.hiperand. (n=59)	Grup 4 kontrol (n=59)	p
T	R	74.27± 9.9	74.8± 12.69	73.86± 10.37	74.42± 14.91	0.981
	L	75.71± 11,3	74.42± 14.91	73.14± 11.05	74.8± 12.69	0.735
Ni	R	106.49± 22.63^a	113.19± 26.42^a	105.0± 21.84^a	93.19± 16.25 ^b	<0.001
	L	100.86± 20.0^a	99.25± 13.08 ^b	99.88± 19.37 ^b	92.8± 12.9 ^b	0.038
Sol Ti		148.64± 18,67	149.22± 25.46	149.46± 16.87	144.93± 18.36	0.582
Ts	R	139.0 (124.0-149.0)	137.0 (127.0-155.0)	138.0 (127.0-149.0)	135.0 (129.0-137.0)	0.182
	L	140.0 (132.0-151.0)	134.0 (124.0-148.0)	135.0 (125.0-150.0)	136.0 (130.0-138.0)	0.136
Ns	R	114.0 (101.0-121.0)^a	108.0 (97.0-120.0)^a	110.0 (95.0-122.0)^a	99.0 (96.0-100.0) ^b	<0.001
	L	113.0 (97.0-128.0)^a	122.0(100.0-133.0)^a	112.0 (95.0- 125.0)^a	99.0 (97.0-101.0) ^b	<0.001
N	R	77.0 (66.0-85.0)^a	79.0 (67.0-85.0)^a	76.0 (66.0-83.0)^a	70.0 (68.0-71.0) ^b	<0.001
	L	70.0 (64.0-75.0)	72.0 (70.0-77.0)	70.0 (65.0-75.0)	70.0 (69.0-72.0)	0.06
G	R	100.0 (94.0-106.0)	100.0 (95.0-108.0)	98.0 (93.0-105.0)	100.0 (94.0-105.0)	0.708
	L	100.0 (94.0-105.0)	99.0 (94.0-108.0)	98.0(91.0-104.0)	99.0 (95.0-109.0)	0.301
Sağ Ti		147.0 (131.0-158.0)	145.0 (131.0-157.0)	145.0 (134.0-156.0)	148.0 (139.0-160.0)	0.859

Veriler ortanca (1.çeyrek- 3. Çeyrek) ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırlarda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir, (R: sağ göz,L: sol göz)

Sağ göze ait ölçülen Ns parametresinin ortanca değerleri 1. grupta 114.0 (101.0-121.0) μm , 2. grupta 108.0 (97.0-120.0) μm , 3. grupta 110.0 (95.0-122.0) μm ve kontrol grubunda 99.0 (96.0-100.0) olarak bulunmuştur. Sağ ve sol gözlerin Ns değeri; PKOS, idiopatik hirsutizm ve hiperandrojenemi grubunda benzer olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kalın olarak izlendi ($p < 0.001$).

Sağ N parametresinin kontrol grubunda median değeri 70.0 (68.0-71.0) μm olarak bulunmuş olup; Ns ve Ni parametrelerine benzer şekilde diğer grupların N ölçümlerinin median değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı kalın olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

RNFL'nin diğer parametrelerinden T, Ts, Ti, N, G parametlerinin gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görülmüştür.

T ve sol sol Ti parametreleri hasta gruplarda kontrol grubuna göre kalın bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür.

Sağ göz ortalama koroid kalınlığının $325.36 \pm 60.78 \mu\text{m}$, sol göz ortalama koroid kalınlığı $325.37 \pm 61.73 \mu\text{m}$ olarak görülmüştür. Sağ ve sol göze ait ortalama koroid kalınlıkları PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemide benzer şekilde ölçülmüş olup; kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur. arasında gruplar arasında farklılık izlenmemiştir. Sağ ve sol gözler arasında da koroid kalınlıkları benzer şekilde ölçülmüştür (tablo 8).

Tablo 9. Koroid kalınlıklarının gruplar arasında değerlendirilmesi

Değişken		Grup 1 pkos(n=59)	Grup 2 İd.hirsutizm (n=59)	Grup 3 İd.hiperand. (n=59)	Grup 4 Kontrol (n=59)	p
Koroid (μm)	R	328.3 $\pm$ 49.77 ^a	345.41 $\pm$ 72.97 ^a	329.02 $\pm$ 77.0 ^a	298.75 $\pm$ 9.37 ^b	<0.001
	Ortalama	325.36 $\pm$ 60.78				
	L	329.22 $\pm$ 70.96 ^a	343.08 $\pm$ 69.42 ^a	331.85 $\pm$ 65.77 ^a	297.34 $\pm$ 9.05 ^b	<0.001
	Ortalama	325.37 $\pm$ 61.73				

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir

Gruplardaki tüm hastaların SD-OCT ile maküler harita seçeneği kullanılarak her iki göze ait maküler kalınlık ve maküla hacimleri değerlendirildi (tablo 10).

Gruplar arasında maküla kalınlıkları koroid kalınlığında olduğu gibi PKOS, idiopatik hirsütizm ve idiopatik hiperandrojenemi benzer ölçümlerde iken, bu gruplardaki ölçümler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kalın olarak bulundu ($p < 0.001$). Ortalama sağ maküler kalınlık 254.66 ± 19.77 , ortalama sol maküler kalınlık 254.49 ± 20.16 μm olarak hesaplandı. Her iki göze ait maküla kalınlıklarının benzer olduğu görüldü.

Maküla volümleri tüm gruplar için benzer median değerine sahip olup; gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Benzer şekilde her iki gözde ortalama maküler hacmin de gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görüldü.

Tablo 10. Maküla kalınlık ve hacminin gruplar arasında değerlendirilmesi

Değişken		Grup 1 pkos(n=59)	Grup 2 İd.hirsütizm(n=59)	Grup 3 İd.hiperand.(n=59)	Grup 4 Kontrol	p
Maküla Kalınlığı (μm)	R	257.29 $\pm$ 18.09 ^a	260.54 $\pm$ 20.22 ^a	260.91 $\pm$ 21.93 ^a	239.92 $\pm$ 7.94 ^b	<0.001
	L	255.69 $\pm$ 17.19 ^a	259.61 $\pm$ 23.19 ^a	261.46 $\pm$ 22.23 ^a	241.19 $\pm$ 7.81 ^b	<0.001
Maküla Volümü (mm^3)	R	0.2 (0.19-0.21)	0.2 (0.19-0.21)	0.2 (0.19-0.22)	0.2 (0.19-0.21)	0.623
	L	0.2 (0.19-0.21)	0.2 (0.19-0.22)	0.2 (0.19-0.22)	0.2 (0.19-0.21)	0.356

Veriler ortanca (1.çeyrek- 3. Çeyrek) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı satırlarda yer alan aynı harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir.

Gruplar arasında anlamlı çıkan peripapiller RNFL değerleri (sağ/sol Ns, sağ/sol Ni ve N), maküla ve koroid kalınlıklarının hormonal parametreler ile ilişkisini değerlendirmek için LH, progesteron, E₂, DHEAS, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG değerlerinin etkisi sabit tutularak kovaryans analizi yapıldı. Sağ ve sol Ns parametrelerindeki artma bu hormonal değişimle ilgiliyken sağ N ve Ni değerindeki kalınlık artışının SHBG etkisinden bağımsız olduğu görüldü. Benzer şekilde Sol Ni değerindeki değişimin DHEAS haricindeki bu hormonların etkisinde olduğu görüldü.

Sağ maküler kalınlığın gruplar arasındaki anlamlılığının DHEAS ve LH etkisinden, sol maküler kalınlıktaki artışın da E₂ etkisinden bağımsız olduğu görüldü.

Gruplardaki sağ ve sol göze ait anlamlı koroid kalınlıklarının da bu hormonal değişimlerle ilişkili olduğu bulundu.



5. TARTIŞMA

PKOS genellikle adolesan yaşta olmak üzere üreme çağıının her hangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden, etiyolojisi bilinmeyen-heterojen etiyolojisi olduğu düşünülen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden klinik tablo olarak tanımlanmaktadır.

PKOS'un prevalansı ülkelere göre farklılık gösterebilir. Bu klinik ve biyokimyasal özelliklerin, ırk ve etnik kökene göre değişebilir olmasına bağlansa da Rotterdam kriterlerine kullanıldığında prevalansın %17 oranında olduğu bulunmuştur (120).

Klinik olarak menstrüel düzensizlik, oligo-anovulasyon, hirsütizm ve infertilite, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi reproduktif bozukluklarla kendini gösterebilir. Metabolik olarak insülin direnci, lipid anormallikleri ve bozulmuş glukoz toleransı; endokrin olarak ise androjen, LH ve östrojen yüksekliği ile karakterizedir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyum kanseri tabloya eklenebilir. PKOS'lu çoğu hastada İD, hiperandrojenizm oluşmasına veya hiperandrojenizmin şiddetlenmesine sebep olarak hirsütizm gelişmesine neden olmaktadır (1, 2). Hiperandrojenemi sonucunda klinik olarak akne, hirsütizm, sebore, erkek tipi saç dökülmesi ve akantozis nigrikans görülebilir.

Hirşutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde (üst dudak, çene, memeler, göbek altı ve üstü, uylukların iç kısmı, sırt, bel ve kol) terminal kılların aşırı büyümesi ile ortaya çıkan erkek tipi kıllanma olarak tanımlanabilir (69).

Modifiye Ferriman Gallwey skorlaması ile hirşutizm tanısı konulur. Bu skorlamaya göre androjene duyarlı; üst dudak, çene, alt karın, üst karın, göğüs, sırt, bel, üst kol ve uyluk olmak üzere toplam 9 bölge değerlendirilir. Skorumla kıllanmanın derecesine göre 1-4 arasında olup, toplam puan 8 ve üzeri hirşutizm kabul edilir.

İlaçlar, sigara, obezite vb. gibi faktörler veya polikistik over sendromu, insülin direnci, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi gibi ciddi kompleks hastalıklar hirşutizme yol açabileceği gibi idiopatik de olabilir (70). Hirşutizmin en sık nedeni polikistik over sendromudur. Sonrasında idiopatik hirşutizm ve ardından da geç başlangıçlı- klasik olmayan KAH alır.

İdiopatik hirşutizm androjen fazlalığı bulguları olan, ancak normal menstürasyon, normal boyutlarda ve fonksiyonda overler ve adrenal bezleri olan kadınları tanımlamak için kullanılır. Hirşutizme yol açan tüm nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konur (77).

Klinik hiperandrojenemi bulguları olan ve serum androjen düzeyleri artmış, ancak adet döngüsü ve overlerin ultrason incelemesinin normal olduğu hastalar ise idiopatik hiperandrojenizm olarak tanı alır (78).

İnsan vücudunda salınım mekanizması, yeri, bağlandığı reseptör, etki ettiği yer ve görevleri farklı birçok hormon bulunmaktadır. Bunlardan seks steroid hormonları ağırlıklı olarak erkeklerde androjenler, kadınlarda ise progesteron ve östrojen olarak görev yapmaktadır. SSH'ler kan dolaşımıyla tüm dokulara ulaşabilirler ancak sadece hedef doku üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, karaciğer gibi organ ve sistemler üzerinde SSH'ların önemli rolleri vardır (91, 92).

PKOS'ta artmış LH, LH/FSH oranı, nispeten yükselmiş östrojen seviyeleri, androjenik steroidlerin fazla üretimi, düşük SHBG değerleri gibi seks hormon değişikliklerine rastlanır. İdiopatik hiperandrojenemide de benzer şekilde hormon profil değişiklikleri esas olarak androjenik steroidlerin fazla üretimi ile ilişkilidir.

PKOS'un pek çok sistemik ve metabolik etkisi araştırılmış ve ortaya konmuş olsa da PKOS ve hiperandrojenemiye bağlı hormonal değişikliklerin; kalp, endometrium ve diğer etkilerine ek olarak oküler yapı üzerinde bir etkisi olup olmadığı sorusu akla gelmektedir. PKOS'lu hastalarda göz bulguları ile ilgili klinik çalışmalar çok az sayıda olsa da; bu değişiklikler sonucunda oküler yapı ve fonksiyonun önemli ölçüde etkilenebildiği bulunmuştur (121, 122).

Bu nedenle PKOS ve idiopatik hiperandrojenemi gibi hormonal değişimlerle giden hastalıkların çeşitli dokulardaki etkilerinin incelenmesi ihtiyacı doğmuştur. Bunun sonucu olarak yapılan incelemelerde çeşitli oküler dokularda da SSH reseptörlerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar lens, retina, kornea, koroid, iris, siliyer cisim, lakrimal bez, meibomian bez, göz kapakları ve konjonktiva gibi oküler dokularda seks hormon reseptörlerinin varlığını göstermişlerdir. Bu reseptörler hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmaktadır. Bu reseptörlerin varlığını göstermek için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır.

Farklı metabolik hastalardaki oküler değişiklikleri değerlendirmek için düşük çözünürlüklü ve düşük doğruluk oranı olan klasik görüntüleme yöntemleri yıllar boyunca kullanılmıştır.

Yakın zamana kadar, objektif ve kantitatif oküler görüntüleme yöntemlerinin eksikliği nedeniyle önceki klinik çalışmalarda PCOS'un oküler bulgularını değerlendirmek için sadece geleneksel görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. PKOS'lu hastalarda görülen oküler değişikliklerle ilgili daha önceki klinik araştırmalarda (göz içi basıncında oküler değişiklikler) oküler yüzey değişiklikleri ve gözyaşı fonksiyonu araştırılmıştır.

Geleneksel yöntemlerin yerini zamanla modern, daha doğru inceleme imkânı sunan modern aletler almaktadır. Bunlardan oküler yapıları non-invaziv non-kontakt in vivo şekilde mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleme imkanı sağlayan optik koherans tomografi son 20-30 yılda oftalmolojide kullanılan bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir.

Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve

patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (113).

Geliştirilmiş OCT yöntemlerinden olan spektral OCT ile yüksek hızlı, transvers kesitler ve üç boyutlu görüntü elde etme imkânı ile patolojilerin detaylı görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Bu cihazlar maküla hastalıkları ve glokom tanı ve takibindei nörodejeneratif hastalıkların göz üzerindeki etkilerini göstermede yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır. OCT dokuların kalitatif değerlendirilmesine imkan sunması haricinde morfometrik ölçümleri de nerdeyse hatasız şekilde vermektedir. Bu ölçümlerin yapılabilmesi hastalık tanısını koymanın yanında hastalık takibi ve tedaviye alınan cevabın da değerlendirilmesine imkân sunmaktadır.

Literatürde menstrüel siklusun farklı dönemlerinde kornea ve ön segment parametrelerindeki değişiklikleri araştıran çalışmalar mevcuttur.

Başaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada menstrüel siklustaki hormonal dalgalanmanın etkisi kullanılarak farklı zamanlardaki hormonal etkinin kornea ve ön segment parametreleri üzerindeki etkisini göstermeye çalışmışlardır. Menstrüel siklustaki LH/FSH, östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişimlerin etkisi araştırılmıştır. Bunun için menstrüel siklusun başlangıcında (3-5. gün, erken folliküler faz), ovülasyonda ve siklusun sonunda (25-28. gün, luteal faz) olmak üzere 3 ayrı döneminde konfokal mikroskop ve Galilei Dual Scheimpflug cihazları kullanılarak kornea ve ön segment ölçümleri alınmıştır. Elde edilen sonuçlar ile kadın SSH'larının kornea ve ön segment parametreleri üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlamışlardır. Ancak elde edilen kornea kalınlıklarında anlamlı fark bulamamışlardır (132).

Hashemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düzenli menstrüel siklus gören, herhangi bir sistemik ve okuler hastalığı olmayan 14 kadının menstrüel sikluslar boyunca ölçümleri alınmıştır. Ölçümler siklusun 1, 3 ve 5. günleri ile bir sonraki siklusun ilk gününden 2, 4, 6, 12, 14 ve 16 gün oncesinde Pentacam ile alınmıştır. Santral, superior, inferior, temporal, nazal ve en ince korneal kalınlıklar ile ön kamara derinliği ve keratometri değerleri ölçülmüştür. Ancak bütün değişkenler için ayrı iki zamanda ortalama değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (133).

Karatepe ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ortalama yaşları $36,5 \pm 7,56$ (20 ile 46 arası) olan, düzenli menstrüel siklusu olup, menstrüel siklus uzunluğu 28 ± 1 gün süren 30 sağlıklı bayanın 60 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Oral kontraseptif veya herhangi bir hormon preparatı kullananlar çalışmaya alınmamıştır. Katılımcılara sikluslarının ilk gününden başlamak üzere 1, 3, 7, 12, 16, 21, 26, 28. günlerde Pentacam Scheimpflug kamera sistemi ile çekim yapılmıştır. Katılımcıların her iki gözlerindeki santral kornea kalınlığı (SKK), ön kamera derinliği (ÖKD), ön kamera hacmin (ÖKH), keratometri değerleri, ön kamara açıları, pupil çapları değerlendirilmiştir. SKK, ÖKH, keratometri değerleri, ön kamara açısı ve pupil çapı değerlerinde günler arasında istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşan fark saptanmamıştır. ÖKD ölçümleri sağ gözde 1. gün ortalama $2,72 \pm 0,44$ mm iken, 26. gün ortalama $2,77 \pm 0,46$ mm, sol gözde 1. gün ortalama $2,74 \pm 0,42$ mm iken 26. Gün ortalama $2,80 \pm 0,43$ mm bulunmuştur. ÖKD'deki 1 ve 26. günler arasında izlenen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$) (134).

Yine menstrüel siklusa yapılan başka bir çalışmada menstrüel siklusun 15 ve 16. Günlerinde kornea kalınlığında %5.6 artış olduğu, kurvatürde değişiklik olmadığını gösteren çalışma, Leach ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (135). Kiely ve arkadaşları menstrüel siklus başlangıcında santral kornea kurvatüründe dikleşme olduğunu, ovülasyon sonrası ise düzleşme olduğunu göstermişlerdir (136).

Östrojen reseptör ekspresyonu cinsiyet ve yaş ile değişkenlik gösterebilir ve bu değişkenlik oküler dokulara da yansır. Ogueta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genç kadınlarda retina ve RPE'de östrojen reseptör ekspresyonu varken, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda olmadığı bulunmuştur (94). Benzer şekilde Jonasson ve arkadaşlarının YBMD ile ilgili yaptığı çalışmada özellikle 75 yaş üzeri kadınlarda YBMD'nin erkeklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (123). Bu da menapoz sonrasında kadınlarda östrojen hormonunun maküla üzerindeki koruyucu etkisinin ortadan kalkmasının YBMD gelişiminde etkili olduğu düşündürmektedir.

Olivarez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada östrojenin kornea sertliği üzerinde azaltıcı bir etkiye sahip olduğu görülmüş ve bu etki moleküler düzeyde açıklanabilmiştir (124). Korneanın sertliği kollajen, proteoglikan ve GAG'lardan oluşan ekstrasellüler matriks tarafından belirlenir. Östrojen matriks metalloproteinazı ve kollejenazı aktive

eder ve kollajen ağının zayıflamasına ve tip 1 kollajenin bozulmasına neden olabilir (125, 126).

Tüm bunlar kornea genişleyebilirliğini arttırırken sertliğini azaltır. Östrojen ayrıca glikozaminoglikan (GAG) sentezini stimüle eder ve bu yoldan kornea su içeriğini arttırarak kornea kalınlığını arttırabilir. Giuffre ve arkadaşları ile Goldich ve arkadaşlarının çalışmalarındaki menstrüel siklusun östrojen artışı gözlemlendiği dönemlerdeki kornea kalınlığındaki artışı bu teorilere dayandırılmıştır (127, 128).

Ön segment ve korneadaki literatür çalışmalarına ilaveten son yıllarda PKOS'lu ve sağlıklı kontrol gruplarının dahil edildiği hastalarda maküla, koroid ve peripapiller sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlıklarındaki değişikliklerin OCT kullanılarak değerlendirildiği çalışmaların olduğu görülmüştür.

PKOS ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmalara rağmen PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemili hastaların oluşturduğu gruplarda OCT veya geleneksel görüntüleme yöntemleri kullanılarak maküla, RNFL ve koroid kalınlığı değişikliklerini birlikte inceleyen yakın tarihli kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda bu gruplar arasında SD-OCT kullanılarak göz bulguları karşılaştırılmayı amaçladık.

E₂ değeri PKOS grubunda diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p:0.005$). SD-OCT ile RNFL değerlendirilmesi sonucunda sağ/sol Ns, sağ Ni ve sağ N parametresi kontrol grubuna göre diğer gruplarda anlamlı kalın olarak bulunmuştur. Sol Ni parametresi PKOS grubunda diğer gruplara ve kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç postmenopozal kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen koroid kalınlığındaki incelmeyi destekler niteliktedir. Yapılan kovaryans analizinde E₂ değeri ile sağ ve sol Ns değerindeki kalınlık artışının ilişkili olduğu görülmüştür. Giuffre ve arkadaşları ile Goldich ve arkadaşları tarafından menstrüel siklusun farklı zamanlarında kornea üzerinde yapmış oldukları değerlendirmede ortaya çıkan; östrojen artışının kornea kalınlığında artışa neden olabileceği sonucu ile bizim elde ettiğimiz sonuç bu nedenle benzerlik göstermektedir.

Bu konu ile ilgili Ataş ve arkadaşlarının postmenopozal ve menopoz öncesi kadınlarda yaptığı başka bir çalışmada postmenozal kadınların olduğu grupta koroid ve RNFL değerleri anlamlı olarak daha ince bulunmuştur. Bu çalışma da bizim çalışmamızdaki gibi östrojen artışının oküler dokulardaki kalınlığı artırabildiğini destekler niteliktedir. Postmenopozal östrojen yetersizliğine bağlı koroid ve RNFL’de incelme tespit edilmiştir. Kornea ve ön segmentte yapılan diğer benzer çalışmalarda postmenopozal kadınlarda koroid kalınlığındaki azalmanın menopozal östrojen düzeylerinin düşmesi sonucunda östrojenin oftalmik arter üzerindeki azalmış vazodilatör etkisine bağlı olabileceğini düşündürmüştür

Çalışmamıza benzer şekilde Açmaz ve arkadaşlarının PKOS ve sağlıklı kontrol grubunda OCT ile maküla, RNFL ve koroid kalınlığını değerlendirdiği çalışmada da PKOS grubunda Ns ve Ni değeri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur (130).

Bu parametrelerden sağ göze ait alt nazal (Ni) parametresi PKOS, idiopatik hirsütizm, idiopatik hiperandrojenemi grubunda benzer değerlerde ölçülmüş olup kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Median değerleri sırasıyla; $106.49\pm 22.63\ \mu\text{m}$, $113.19\pm 26.42\ \mu\text{m}$, $105.0\pm 21.84\ \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $93.19\pm 16.25\ \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur.

Sol göze ait Ni parametresinin ise PKOS grubunda median değeri 100.86 ± 20.0 ölçülmüş olup; diğer gruplara göre anlamlı kalın bulunmuştur ($p:0.038$). Diğer grupların ise birbirine benzer şekilde ve PKOS grubuna göre anlamlı ince olduğu görülmüştür.

Sağ N parametresinin kontrol grubunda median değeri 70.0 (68.0-71.0) olarak bulunmuş olup; Ns ve Ni parametrelerine benzer şekilde diğer grupların N ölçümlerinin median değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı kalın olduğu görülmüştür ($p <0.001$).

Sağ göze ait ölçülen Ns parametresinin ortanca değerleri 1. grupta 114.0 (101.0-121.0) μm , 2. grupta 108.0 (97.0-120.0) μm , 3. grupta 110.0 (95.0-122.0) μm ve kontrol grubunda 99.0 (96.0-100.0) olarak bulunmuştur. Sağ ve sol gözlerin Ns değeri; PKOS, idiopatik hirsütizm ve hiperandrojenemi grubunda benzer olup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kalın olarak izlendi ($p <0.001$).

RNFL'nin diğer parametrelerinden T, Ts, Ti, N, G parametrelerinin gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görülmüştür. Anlamlı farklılık olmasa da T ve sol sol Ti parametreleri hasta gruplarda kontrol grubuna göre kalın bulunması çalışmamızdaki diğer sonuçları destekler niteliktedir.

Peripapiller RNFL değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı çıkan değerler (sağ/sol Ns, sağ/sol Ni ve N), maküla ve koroid kalınlıklarının hormonal parametreler ile ilişkisini değerlendirmek için LH, progesteron, E₂, DHEAS, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG değerlerinin etkisi sabit tutularak kovaryans analizi yaptık ve oküler dokulardaki değişimlerin hormonlarla ilişkili olduğunu bulduk. Sağ ve sol Ns parametrelerindeki artma bu hormonal değişimle ilgiliyken sağ N ve Ni değerindeki değişimin SHBG etkisinden bağımsız olduğu görüldü. Benzer şekilde Sol Ni değerindeki değişimin DHEAS haricindeki bu hormonların etkisinde olduğu görüldü.

Daha önceki yapılan çalışmalarda meibomian bezinin androjenler için hedef organlardan olduğu ortaya konmuştur (108). Meibomian bezindeki yağ asidi üretimi hormonal etki ile düzenlenmekte ve lipid içeriğindeki değişiklik gözyaşı stabilitesini etkilemektedir. Kronik androjen yetersizliği meibomian bez disfonksiyonuna ve bunun sonucunda da kuru göz sendromuna neden olur. Menapoz boyunca kuru göz sendromunun sık gözlendiği bulunmuştur (131). Hormonal olarak normal sınırlarda olan kontrol grubumuzda bu karşılıklı etkinin olmayışı bize östrojene benzer şekilde oküler dokularda androjen reseptörlerinin var olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu etkinin gösterilmesi için yapılan çalışmalar meibomian beziyle sınırlı kalmaktadır.

Çalışmamızda androjenlerin oküler yapılara etkisinin değerlendirilmesi daha önce yapılan çalışmalarda androjen etkisinin değerlendirilmemiş olması nedeniyle farklı bir bakış açısı sunmuştur. Total/serbest testosteron ve DHEA-S değerleri PKOS ve idiopatik hiperandrojenemi grubunda benzerken, bu iki gruptaki değerler idiopatik hirsutizm ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Diğer çalışmalarda desteklenen bilgiler gibi bizim çalışmamızda sağ göz ortalama koroid kalınlığın $325.36 \pm 60.78 \mu\text{m}$, sol göz ortalama koroid kalınlığı $325.37 \pm 61.73 \mu\text{m}$ olarak görülmüştür. Sağ ve sol göze ait ortalama koroid kalınlıkları PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemide benzer şekilde ölçülmüş olup; kontrol

grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Sağ ve sol gözler arasında da koroid kalınlıkları benzer şekilde ölçülmüştür. Koroid kalınlığındaki bu artışın çalışmamızdaki LH, progesteron, E_2 , DHEAS, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG değerlerindeki değişimlerle ilişkili olduğu bulundu.

Açmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada buldukları maküler kalınlık artışına benzer şekilde çalışmamızda gruplar arasında maküla kalınlıkları koroid kalınlığında olduğu gibi PKOS, idiopatik hirsutizm ve idiopatik hiperandrojenemi benzer ölçümlerde iken, bu gruplardaki ölçümler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kalın olarak bulundu ($p < 0.001$). Ortalama sağ maküler kalınlık $254.66 \pm 19.77 \mu m$, ortalama sol maküler kalınlık $254.49 \pm 20.16 \mu m$ olarak hesaplandı. Her iki göze ait maküla kalınlıklarının benzer olduğu görüldü.

Bu etkilerin geri dönüşlü olup olmadığının bilinmemesi çalışmamızı kısıtlamış olsa da daha önce bu yönüyle ele alınmamış bir konu olması nedeniyle çalışmamız hormonal bozukluk-oküler etkiler konusuna farklı bir bakış açısı getirmektedir. Antiandrojen ilaçların kullanımı gibi çeşitli medikal tedavilere bağlı değişikliklerde düzelme olup olmayacağı konusu bundan sonraki çalışmalar için yönlendirici olabilir. Günümüzde multiple skleroz, parkinson, alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ve glokom gibi oküler hastalıkların takibinde retinal sinir kılıfı ölçümleri hastalıkların tanı ve tedavi takiplerinde kullanılmaktadır. Hormonal bozukluklar sonucunda, çalışmamızda bulduğumuz gibi ortaya çıkan değişiklikler bu hastalıkların tanı-takibinde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle PKOS, idiopatik hiperandrojenemi vb. hormon değişiklikleri ile seyreden klinik durumlarda göz bulgularının takibi de düşünülmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Her 4 gruba alınan hastaların genel özelliklerine bakıldığında ortalama 21.43 ± 3.57 , boy 1.62 ± 0.05 metre, ağırlıkları 61.75 ± 10.92 kg olarak tespit edilmiştir. Ortalama VKİ'leri ise 23.48 ± 3.93 olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş, kilo, boy ve VKİ'leri değerlendirilmiş gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir fark saptanmamıştır.
2. MFG skorunun ortanca değeri; PKOS grubunda 8.0 (8.0-9.0), idiopatik hirsutizm grubunda 9.0 (9.0-10.0), idiopatik hiperandrojenemi grubunda ise 8.0 (7.0- 9.0), kontrol grubunda 7.0 (6.0-7.0) olarak hesaplandı. PKOS ve idiopatik hirsutizm grubu benzerken bunlarla idiopatik hirsutizm ve kontrol grubu arasında anlamlı farklı olduğu görüldü ($p < 0.001$).
3. Gruplar arasında medeni durum arasında farklılığa rastlanmadı ($p: 0.234$).
4. PKOS grubundaki 59 olgudan 30' unda düzensiz menstürel sikluslar (oligomenore/amenore) olduğu görülmüş olup diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlendi. ($p < 0.001$)
5. Biyokimyasal ve hormonal testlerden, tiroid testleri, glukoz, insülin, prolaktin, FSH, 17 OH progesteron ve androstendion değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken LH değerinin PKOS ve idiopatik hiperandrojenemi olgularında idiopatik hirsutizm olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu.

6. E₂ değişkeninin median değeri PKOS grubunda 36.8 (34.0-44.7) pg/ml olarak bulundu ve diğer üç gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (p : 0.005). Diğer gruplarda median değerleri benzer olarak ölçüldü.
7. DHEAS, total testosteron, serbest testosteron düzeyleri idiopatik hiperandrojenemi ve PKOS grubunda benzer olup median değerleri sırasıyla 447.0 ve 396.0 ng/ml olarak bulundu. Her iki gruptaki değerler idiopatik hırşutizm ve kontrol grubuna anlamlı yüksek olarak bulundu (p <0.001).
8. Sağ göze ait alt nazal (Ni) parametresi PKOS, idiopatik hırşutizm, idiopatik hırşutizm grubunda benzer değerlerde ölçülmüş olup kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur (p <0.001). Sol göze ait Ni parametresinin ise PKOS grubunda median değeri 100.86 ± 20.0 µm ölçülmüş olup; diğer gruplara göre anlamlı kalın bulunmuştur (p :0.038).
9. Sağ göze ait ölçülen Ns parametresinin ortanca değerleri 1. grupta 114.0 (101.0-121.0) µm, 2. grupta 108.0 (97.0-120.0) µm, 3. grupta 110.0 (95.0-122.0) µm ve kontrol grubunda 99.0 (96.0-100.0) µm olarak bulunmuştur. Sağ N parametresinin kontrol grubunda median değeri 70.0 (68.0-71.0) µm olarak bulunmuş olup; Ns ve Ni parametrelerine benzer şekilde diğer grupların N ölçümlerinin median değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı kalın olduğu görülmüştür (p <0.001).
10. Diğer T, Ts, Ti, N, Ns, G parametlerinin gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görülmüştür.
11. Gruplar arasında maküle ve koroid kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı kalın olarak bulunmuştur (p <0.001).
12. Peripapiller RNFL değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı çıkan değerleri(sağ/sol Ns, sağ/sol Ni ve N), maküla ve koroid kalınlıklarının hormonal parametreler ile ilişkisini değerlendirmek için LH, progesteron, E₂, DHEAS, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG değerlerinin etkisi sabit tutularak kovaryans analizi yapıldı. Sağ ve sol Ns parametrelerindeki artma bu hormonal değişimle ilgiliyken sağ N ve Ni değerindeki değişimin SHBG etkisinden bağımsız olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Rosenfield RL. Hirsutism. N Eng J Med 2005; 353: 2578-88.
2. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003; 101: 995-1007.
3. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J obstet Gynecol 1935; 28: 181-91.
4. Yen SSC. The polycystic ovary sendrome. Clin Endocrinol 1980; 12, 177-181.
5. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 2005, 465-491.
6. Hopkinson EC, Satar N, Fleming R, Greer IA. Polycsytic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. BMJ 1998; 317: 329-332.
7. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2004; 81(1): 19-25. PubMed PMID: 14711538.
8. Michelmores K, Ong K, Mason S, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. Clinical Endocrinology 2001; 55(4): 439-46. PubMed PMID: 11678825.
9. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries a common finding in normal women. Lancet 1 1988; 870-872.
10. Balen AH, Leaven JSE, Tan SL. Ultrasound assesssment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod 2004; 41-47.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; 91 (11), 4237- 45. PubMed PMID: 16940456.
12. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO- II anovulation and association with metabolic factors. BJOG: An

- International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2006; 113 (10), 1210-7.
PubMed PMID: 16972863.
13. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction* 2010; 25(2): 544-51. PubMed PMID: 19910321.
 14. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(3): 238-42.
 15. Alvarez -Blasco F, Botella- Carretero JJ, San Millan JL, Escobar- Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in over weight and obese women. *Archives of Internal Medicine* 2006; 23: 166 (19), 2081-6. PubMed PMID: 17060537.
 16. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care: Chair, Dept. of OB/Gyn, and Director, Center for Androgen Related Disorders Cedars-Sinai Medical Center Professor, Depts. of OB/Gyn, Medicine, The David Gaffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA 2007; 1-129
 17. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. PCOS According To The Rotterdam Consensus Criteria: Change In Prevalence Among WHO-II Anovulation And Association With Metabolic Factors. *An International J Obstet Gynaecol.* 2006; 113: 1210– 7.
 18. Trader BC, Pall M, Azziz R. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) In a Group of Women Presenting With Oligomenorrhea or Hirsutism: NIH 1990 vs. Rotterdam 2003 Criteria. The 88 th Annual Meeting of The Endocrine Society, Boston 2006, MA, 24-27, P2-601
 19. Kına U. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda APE1, XRCC1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Polimorfizmlerin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu 2016, s88.

20. Speroff L, Fritz MA. Anovulasyon ve polikistik over (çeviri: Üstün M.). Erk A, Günalp S. (Editörler). Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2007, s. 465- 98.
21. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Eng J Med. 1995; 333: 853-861.
22. Olah KS. The modern management of hirsutism. Rev In Gynecol Practice 2004; 211-22.
23. David S. Guzick, MD. Polycystic Ovary Syndrome; The Am J Obstet Gynecol 2004; 103: 181-193.
24. Kaya H, Desdicioğlu R. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. (Editörler). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2006, s. 1495-510.
25. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 66: 165.
26. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 295-324.
27. Gomel V. Polikistik Over Sendromu (çeviri: Demirtaş E,Yaralı H). Attar E, Ata B(Editörler). Gomel' in Jinekolojisi Nobel Tıp kitabevleri 2007, s.293-304
28. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. Endocrinology 2004; 180: 132-137.
29. Burghen G.A, Givens J.R. , Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 113-116.
30. Güler İ. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisinde Çinko Eksikliğinin Değerlendirilmesi (Klinik, Biyokimyasal ve Radyoimmünolojik Araştırma), Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara 2007, 52s.
31. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. Fertil Steril 1983; 40: 237-41.

32. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-53.
33. Adashi E., Hsueh AJ, Yen S. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
34. Nestler JE, Jacobowicz DJ, Reamer P, Gun RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D- chiro- inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1991; 340: 1314-20.
35. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1998; 123: 733-9.
36. Balen AH, Conway GS, Kaltsa G, Techatrasak K, Manning PJ, West C. Polycystic Ovary Syndrome: The Spectrum of The Disorder in 1741 Patients. *Hum Reprod.* 1995; 10: 2107-2111.
37. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55: 65-70.
38. De Ugarte MC, Bartolucci AA and Aziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2004; 83: 1454-1459.
39. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2098-2102.
40. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed) McGraw-Hill, New York 2001, s. 297-301.
41. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Reviews* 2003; 24(3), 302-12. PubMed PMID: 12788801.

42. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180(1 Pt 1): 241-9. PubMed PMID: 9914611.
43. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180(1 Pt 1): 241-9. PubMed PMID: 9914611 84.
44. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(9): 3074-7. PubMed PMID: 9284746.
45. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Human Reproduction* 2006; 21(1): 80-9. PubMed PMID: 16199429.
46. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 2004; 18(5): 671-83 hart
47. Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., et al. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15: 24-28.
48. Hollman , M, Runnebaum , B and Gerhard. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young , obese women . *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1997; 21: 476-83.
49. Grodstein F, Goldman , MB and Cramer, DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5: 247-50 .
50. Balen AH, Tan SL, Jacobs HSWY. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *BJOG* 1993; 1082-1085.

51. Curry TE, Dean DD, Sanders SL. The role of ovary proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 1989; 54: 501-521.
52. Speroff L., Glass RH, Kase NG, Franks S; CG EI : 12: 487-550.
53. Schildkraut J.M., Schwinl P.J., Bastos E., et al. Epithelial Ovarian Cancer Risk Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 554-9.
54. Cheung AP. Ultrasound and Menstrual History In Predicting Endometrial Hyperplasia In Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 325–31
55. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome : a new look at an old subject *GE*, 12(4), 277-92.
56. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. (2004). The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1998; 1-28.
57. Ehrmann DA. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2002; 2: 71- 6
58. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
59. Christopher JG, Speirs A, Gwyn WG, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 742-746.
60. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *AIM* 1997; 126: 32-5.
61. Ehrmann D. Medical Progress Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-36.
62. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res.* 2004; 2(1): 13-27.
63. Marks T, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003; 70(1): 31-45.

64. Fritz M, Sperof L. Polikistik Over Sendromu. Günalp S., 8. baskı Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 2013.
65. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound 1981; 219-222.
66. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ and Fauser BCJM. (1992). How to discriminate between normal and polycystic ovaries:transvaginal US study. Radiology 1992; 183: 421-3.
67. Kimura I, Togashi K, Kawakami S. Polycystic ovaries: implications of diagnosis with MR imaging. Radiology 1996; 201: 549-52.
68. Agrawai R, Conway G, Sladkevicius. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler flow velocities in in vitro fertilization: relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. Fertil and Sterility 1998; 70: 651-8.
69. Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. Eur J Endocrinol 1997; 136: 339-348.
70. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(4): 1105-1120.
71. Withcel SF. Hirsutism and Polycystic Ovary Syndrome. In Lifshitz F(Ed) Pediatric Endocrinology 5th Ed. Info Healthcare USA Inc, NY 2007, 325-348.
72. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. EndocrRev.2000; 21: 347-362.
73. Büyükgebiz A. Hirsutism in adolescent girls. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20(4): 473-474.
74. Hickey M, Doherty D, Atkinson H, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycysticovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. Hum Reprod. 2011; 26: 1469–1477.

75. Gambineri A, Prontera O, Fanelli F, et al. Epidemiological survey on the prevalence of hyperandrogenic states in adolescent and young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1641–1650.
76. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48, 161-179.
77. Tütüncüler F. Hirsutism. In Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan, B, Dündar BN, Abacı A, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisi*. Istanbul Nobel 2013,s. 203-210.
78. Rittmaster RS. Hirsutism. Review. *Lancet* 1997; 349: 191-5.
79. Ehrmann DA. Hirsutism and virilization In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds), *Harrison's principles of internal medicine* (15th ed) McGraw-Hill, New York 2011, s.297-301
80. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2014, 569-664.
81. McLachlan RI, McClure N, Healy DL, Burger HG. The ovary: Basic principles and concepts. In: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, eds. *Endocrinology and Metabolism*. McGraw- Hill 1995, 1016-1052.
82. Dunaif A, Green K, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, LewyL. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: Clinical, histological and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 75: 590-595.
83. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 31-60.
84. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717-1723.
85. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 397-408.

86. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Bialymst* 2003; 48: 131-134.
87. Kovacs WJ, Wilson JD. Hirsutism and virilization. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill 1998, s. 292-294.
88. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979; 28: 955-977.
89. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1958). *Am J Med* 1981; 71: 855-875.
90. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 394.
91. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 141-7.
92. Waldegger S, Beisse, F, Apfel H, et al. Electrophysiological effects of progesterone on hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1266: 186-90.
93. Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK. Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1906-11.
94. Cenedella RJ, Sexton PS, Zhu XL. Lens epithelia contain a high-affinity, membrane steroid hormone-binding protein. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40 1999; 1452-9.
95. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, et al. Nine-year incidence of lens opacities in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2004;111: 483-90.
96. Livingston PM, Guest CS, Stanislavsky Y, et al. A population based estimate of cataract prevalence: the Melbourne Visual Impairment Project experience 1994; *Dev*: 1-6.

97. Klein BE, Klein R, Ritter LL. Is there evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities? The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 85-91.
98. Singh S, Gupta PD. Induction of phosphoinositide-mediated signal transduction pathway by 17 beta-oestradiol in rat vaginal epithelial cells. *J Mol Endocrinol* 1997; 19: 249-57.
99. Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, et al. Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. *Curr Eye Res* 2001; 22: 28-33.
100. Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol* 1998; 105: 258-60.
101. Evans JR, Schwartz SD, McHugh JD, et al. Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. *Eye* 1998; 12(Pt 2): 256-9.
102. Lanthier A, Patwardhan VV. Effect of heterosexual olfactory and visual stimulation on 5-en-3 beta-hydroxysteroids and progesterone in the male rat brain. *J Steroid Biochem* 1997; 28: 697-701.
103. Rakic JM, Lambert V, Deprez M, et al. Estrogens reduce the expression of YKL-40 in the retina: implications for eye and joint diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1740-6.
104. McDonnell PJ, Fine SL, Hillis AI. Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 777-86.
105. Auw-Haedrich C, Feltgen N. Estrogen receptor expression in meibomian glands and its correlation with age and dry eye parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 705-9.
106. Rocha EM, Wickham LA, Silveira LA, et al. Identification of androgen receptor protein and 5alpha-reductase mRNA in human ocular tissues. *Br J Ophthalmol* 2003; 84: 76-84.
107. Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 78: 146-53.

108. Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, et al. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3732–42.
109. Pflugfelder SC. Hormonal deficiencies and dry eye. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 273-4.
110. Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et al. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea* 1998; 17: 353-8.
111. Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: endocrine interactions in the control of IgA and secretory component levels in tears of rats. *Immunology* 1987; 60: 337-43.
112. Smith JA, Vitale S, Reed GF, et al. Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 151-6.
113. Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda Yeri . *Glokom Katarakt Oftalmoloji Dergisi* 2007; Cilt 2, Sayı 2: 077-082.
114. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan A. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T Oft Gaz.* 2008; 38: 68-75.
115. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
116. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1584-1589.
117. Filho C, Yehoshua Z, Gregori G, Puliafito C, Rosenfeld P. Optical Coherence Tomography. In: Ryan S, editor. *Retina* 5th ed: Elsevier 2013, p. 82-91.
118. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin- sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3: CD003053.
119. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report No. 7: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. *Ophthalmology* 1991; 98(5 suppl):741-756.

120. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2):544-551.
121. Siesky BA, Harris A, Patel C, et al. Comparison of visual function and ocular hemodynamics between pre- and post-menopausal women. *Eur J Ophthalmol.* 2008; 18(2):320-323.
122. Lang Y, Lang N, Ben-Ami M, Garzosi H. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on the human eye. *Harefuah.* 2002; 141(3): 287-291.
123. Jonasson F, Arnarsson A, Sverisson T et al. 5- year incidence of age-related maculopathy-Reykjavik Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3083
124. Olivares, Jimenez JL, Guerrero, Jurado JC, Bermudez, Rodriguez FJ. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci* 1997; 74: 147–51.)
125. Harries ED, Krane SM. Collagenases. *N Engl J Med.* 1974; 26: 652–61
126. Rajabi M, Solomon S, Poole AR. Hormonal regulation of interstitial collagenase in the uterine cervix of the pregnant guinea pig. *Endocrinology* 1991; 128: 863–71.
127. Giuffre G, Di Rosa L, Fiorino F MD, Bubella DM, Lodato G. Variations in Central Corneal Thickness During the Menstrual Cycle in Women. *Cornea* 2007; 26: 144-146.
128. Goldich Y, Barkana Y, Pras E, et al. Variations in corneal biomechanical parameters and central corneal thickness during the menstrual cycle. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011; 37: Issue 8, Pages 1507–1511
129. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(3): 467-472
130. Açmaz G, Ataş M, Gülhan A, Açmaz B, Ataş F, Aksoy H. Ovary Syndrome Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Evaluation of the Macula, Retinal Nerve Fiber Layer, and Choroid Thickness in Women With Polycystic. *Reproductive Sciences* 2014; 1-6

131. Pflugfelder SC. Hormonal deficiencies and dry eye. Arch Ophthalmol 2004; 122: 273-4.
132. Başaran MD. Menstrüel siklus boyunca kornea ve ön segment değişikliklerinin kornea topografi ve konfokal mikroskopi cihazları ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, On Dokuz Mayıs Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun 2015, s.34
133. Hashemi H, Mehravaran S, Rezvan F. Changes in corneal thickness, curvature, and anterior chamber depth during the menstrual cycle. Can J Ophthalmol 2010; 45: 67–70.
134. Karatepe A, Onay M, Eğrilmez S, Yağcı A. Menstrüel Siklusun Ön Kamara Parametreleri Üzerine Etkisinin Pentacam ile Araştırılması. Turk J Ophthalmol 2013; 43: 15-8.
135. Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, et al. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle-a preliminary study. J Reprod Med 1971; 6: 201–4
136. Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. Am J Optom Physiol, 1993. Opt 60: 822–9.

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

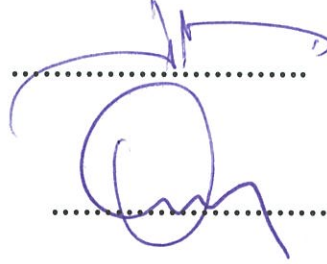
Dr. Şeyma DAĞLITUNÇEZDİ ÇAM' a ait “ Polikistik Over Sendromu, İdiopatik Hirsutizm ve İdiopatik Hiperandrojenemisi Olan Hastaların Optik Koherans Tomografi (OCT) İle Göz Bulgularının Karşılaştırılması ” adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’ nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:02/03/2018

JÜRİ

İMZA

Başkan :Prof.Dr. İ.İpek MÜDERRİS



Üye :Doç.Dr. Mehmet DOLANBAY



Üye :Doç.Dr. Mustafa KARA

