

# Polikistik Over Sendromu

## Polycystic Ovary Syndrome

Sezai ŞAHMAY,<sup>a</sup>  
Nil ATAKUL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Reprodüktif Endokrinoloji BD,  
İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Sezai ŞAHMAY  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Reprodüktif Endokrinoloji BD,  
İstanbul, TÜRKİYE  
sahmay@yahoo.com

**ÖZET** Polikistik over sendromu (PKOS) hiperandrogenizmin en sık sebebi olup, reproduktif çağıdaki kadınların %4-12'sinde görülen çok yaygın bir hastalıktır. Son yıllarda insülin direnci ile olan ilişkisinin gösterilmiş olması önemli bir gelişmedir. Bu nedenle PKOS, sistemik bir hastalığın overlerdeki yansıması olarak yorumlanabilir. PKOS ile ilgili olan sorunlar hastanın yaşam evresine göre puberteden, perimenopozal döneme kadar farklı klinik tablolarla ortaya çıkar. Birçok fenotipi olan bu hastalık, çok farklı klinik tablolar gösterdiğinden dolayı net olarak tanımlanamamıştır. Bu hastalar; hirsutizm, akne gibi kozmetik şikayetlere, adet düzensizliği, infertilite ve obezite gibi sağlık sorunlarına sahiptir. Muhtemel sağlık sorunları ve metabolik riskler de taşımaktadır. Bu nedenle hastaları sadece spesifik olarak tedavi etmek değil, potansiyel sağlık sorunlarına karşı uyarmak da önemlidir. Objektif bir tanı kriterinin bulunmaması bu hastalığın tanısını zorlaştırır. Son yıllarda AMH ölçümleri PKOS tanısında umut vericidir.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu; hirsutizm; insülin direnci

**ABSTRACT** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of hyperandrogenism and affects 4% to 12% of women of reproductive age. Recent insights into the pathophysiology of PCOS have shown insulin resistance to play a substantial role. Therefore, PCOS can be explained by systemic diseases reflection on ovaries. Furthermore, problems related to PCOS for any given patient may change over time, from puberty to peri-menopause. The lack of well-defined diagnostic criteria makes identification of this common disease confusing to many clinicians. These patients can have cosmetic problems like hirsutism and acne, health issues like menstrual irregularity, infertility and obesity. It is important, therefore, that those caring for these patients understand not only the management issues pertinent to their specialty, but also appreciate the other potential health risks in these women. Recently AMH levels have been found promising in diagnosis of PCOS.

**Key Words:** Polycystic ovary syndrome; hirsutism; insulin resistance

**Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2013;4(6):56-64**

Hiperandrogenizme neden olan en sık etken polikistik over sendromu (PKOS)'dur. PKOS reproduktif çağıdaki kadınların %4-12'sinde görülen çok yaygın bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Polikistik Over (PKO), deyimi, sadece overlerin ultrasonografik görünümünün ifadesidir, PKOS ise, klinik bulgu ve şikayetlerle ortaya çıkan hastalık tablosunu ifade eder. Heterojen yapıda olmasına rağmen hiperandrogenizm ve kronik anovulasyon hastalığının ana bulgularıdır. İlk olarak, 1935 yılında Stein ve Leventhal, tarafından tanımlandığından beri PKOS patofizyolojisi hakkında PKOS ile obezite ve insülin direnci arasındaki nöroendokrin ilişki daha çok anlaşılmıştır.<sup>3-5</sup>

Klasik olarak PKOS, ilk tarif edildiği yıllarda, hirsutizm, infertilite ve obezite bulguları ile overlerin bir patolojisi olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra klinik olarak farklı fenotipleri olduğu anlaşılmıştır. Son yıllarda, insülin metabolizması ile ilişkinin gösterilmesinden sonra, PKOS, sistemik bir hastalığın overlerdeki yansımasıdır şeklinde de ifade edilebilir. PKOS sıklıkla görülmesine rağmen teşhis ve ayırıcı tanısı farklı fenotiplerinin varlığından dolayı sorun yaratmakta ve tanı kriterleri konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu durum, hastalıkla ilgili spesifik bir tanı testinin olmamasından kaynaklanmaktadır.

PKOS hastaların tedavisinde sadece hirsutizm ve infertilite gibi sorunlara yönelik değil, insülin direncine bağlı uzun dönem risklere karşı da medikal bir yaklaşım sergilenmelidir. PKOS tedavisi, hayatın farklı evrelerine giren hastanın hayatına getirdiği farklı amaçlara göre şekillenmektedir. Bu hastalarda, insülin direncinin uzun dönemde olumsuz etkilerini de düşünerek, kilo kaybı ve yeterli fiziksel egzersiz gibi hayat şekli modifikasyonlarının tedavide çok önemli bir yerinin olduğunu hatırlatmak gerekir. Klinik anamnez ve birkaç laboratuvar testi ile ve ayırıcı tanı yapılabilir. Tanı konulduktan sonra tedavi ile ilgili zorluklar özellikle insülin direnci ile bağlantı kurulduktan sonra zorlaşmıştır (İnsülin sensitize edici ajan ne zaman verilmeli veya verilmeli mi?). PKOS hastalarının tedavisinde genellikle dört ana sorun söz konusudur; adet düzensizliği, kozmetik sorunlar (hirsutizm, akne, sebore, alopesi), fertilite sorunları ve insülin direnci ile bu duruma bağlı riskler (tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık).

## PKOS TANISI

Klinik bulgular açısından geniş bir yelpazeye sahip PKOS tanısında, herkes tarafından kabul edilmiş, tek bir kriter bulunmamaktadır. Herhangi bir hastalığın tanısındaki ilk basamak hastalık sürecinin fiziksel ve evrimsel göstergelerinin tanımlanmasını gerektirir. Bu işaretler doktora hasta tarafından (çene altında kıl gelişimi, akne v.b.) gösterilebilir; veya rutin özgeçmiş ve fiziksel muayene sırasında (düzensiz menstrual siklus anamnezi veya akantozis nigrikans tespiti) ile saptanabilir.

Bu bulgular ne şekilde ortaya çıkmış olursa olsun bundan sonraki en önemli adım daha ayrıntılı hikaye ile tanı ve ayırıcı tanı için daha detaylı muayenedir. Bunun yapılması PKOS tanısı için son derece önemlidir; çünkü tanı için objektif tek bir test yoktur. Bu nedenle, PKOS tanısında sık görülen şikayet ve bulguların kombinasyonu kullanılmaktadır.

PKOS tanısında aşağıdaki üç ana şikayet ve bulgu olan;

- A) Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal),
- B) Oligo/Anovülasyon,

C) Ultrasonografide overlerin polikistik görünümü kullanılarak, 3 farklı tanı kriteri tarif edilmiştir. Tarif edilen bu tanı kriterlerindeki ortak özellik ise hiperandrojenizme neden olabilecek diğer patolojilerin (Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) ekarte edilmesi gerekliliğidir.

Günümüzde tüm dünyada aşağıdaki 3 ana kriter kullanılmaktadır.

**a. NIH kriterleri (National Institutes of Health, 1990):** Hiperandrojenizm ve Oligo/Anovülasyon varlığı PKOS tanısı için yeterlidir. USG'de polikistik over morfolojisi şart değildir. Genellikle Amerika'da kullanılır.

**b. Rotterdam Kriterleri (European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) tarafından yapılan 2003 Rotterdam konferansı):** Hiperandrojenizm, oligo/anovülasyon ve polikistik over görünümü bulgularından en az ikisinin bulunması.<sup>6</sup> Yaygın olarak Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır.

**c. AES kriterleri (Androgen Excess and PCOS Society Task Force, 2006):** Hiperandrojenizm şarttır, buna ek olarak, oligo/anovülasyon ve/veya polikistik over görünümü bulgularından biri PKOS tanısı için yeterlidir.<sup>7</sup> Yaygın kullanım alanı kazanamamıştır.

Bu 3 tanı kriteri Tablo 1'de özetlenmiştir.

## HİPERANDROJENİZM

Hiperandrojenizm, kadınlarda androjenik etkinin görülmesidir. Daima androjen fazlalığının bir işareti değildir. Androjen üretimindeki artış, androjen metabolizmasındaki değişiklikler, androjen bağlayıcı protein düzeylerindeki değişim ve reseptör hipersensitivitesi, hiperandrojenizme neden olabilmektedir. Bir diğer ifade ile androjen artışı olmadan da hiperandrojenizm görülebilir. Klinik olarak sıklıkla; hirsutizm, akne ve/veya erkek tipi alopesi

**TABLO 1: PKOS tanı kriterleri.**

Bulgu	NIH (1990)	ROTT (2003)	AES (2006)
Hiperandrojenizm	+	+/-	+
Oligo/Anovülasyon	+	+/-	+/-
Polikistik Over Morfolojisi		+/-	+/-

görülebilir. Virilizasyonun bulunması (kliteromegali, kalın ses, kas yapısının artması veya hızlı gelişen hirsutizm veya alopesi) PKOS'un değil daha şiddetli bir hiperandrojenizmin ve hatta androjen yapan bir tümörün işareti olabilir.

Androjen fazlalığının değerlendirilmesinde, esas alınan kriterler aşağıda kısaca açıklanmıştır:

**Hirsutizm**, hiperandrojenizmin %60-70 oranında en sık rastlanan bulgusudur. Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi kaba kıllanma olarak tarif edilir (üst dudak, çene, göğüs, üst karın, sırt vb.). Bir başka ifade ile vücudun orta hattında kıllanma veya erkek tipi kıllanma olarak da tanımlanabilir. Bu durum; daha uniform olarak bütün vücuda dağılmış ince kıllanma ile kendini gösteren hipertrikozisten ayrılmalıdır. Hirsutizm şiddeti klinik olarak, Ferriman Gallway skorlaması ile ifade edilir. (Şekil 1). Hirsutizm var denebilmesi için bu skorlamada genel kabul edilen 6 ve daha üstü skorlardır. Ancak 3 ile 8 arasındaki değerleri de hirsutizm tanımı için ileri sürülenler vardır. Hirsutizm bir semptomdur, altta yatan endokrin/metabolik hastalığın göstergesidir (Şekil 2).

**Akne**, özellikle genç PKOS'lu hastaların 1/3'ünde görülen, önemli bir kozmetik sorundur. Hiperandrojenizme bağlı akne ile normal PKOS'lu adolesanlarda bulunan pu-

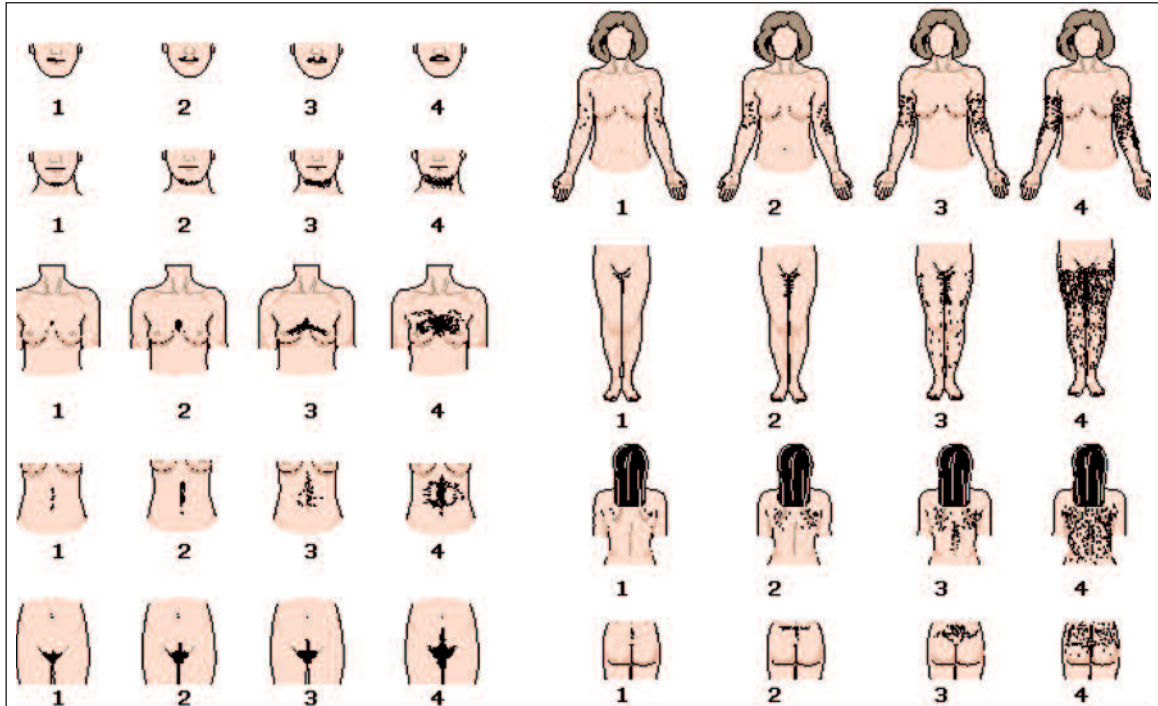
bortal akne ayırımını yapmak zordur. Pubertal akne erkeklerde kızlara göre iki kat fazla ve daha şiddetlidir.<sup>8</sup> Bu sebeple orta-ağır aknesi bulunan adolesan kızlar PKOS yönünden değerlendirilmelidir. Dahası erişkin dönemde gelişen veya persiste eden akne şüphesi arttırmalıdır. Bu bulguların şiddeti hayli değişkendir ve androjen etkisine bağlı genetik ve etnik farklılıklardan etkilenir (Şekil 2).

**Alopesi**, vertekste kıllanmanın azalması olarak ifade edilir. %5 gibi az rastlanan bir semptom olup, genellikle ağır hiperandrojenizmin göstergesidir (Şekil 2).

**Hiperandrojenemi**, kanda androjen hormonlardaki artışın ifadesidir. Androjen fazlalığı PKOS'lu hastaların %60-80'inde görülür. En sık artış gösteren androjen hormon serbest testosterondur. Ancak artmış androjen düzeyleri, diagnostik bir değer taşımamaktadır.

#### OLİGO-ANOVÜLASYON

Kronik anovülasyon genellikle oligomenore, amonere, disfonksiyonel uterin kanama ve/veya infertilite ile ortaya çıkabilir. Kronik anovülasyon, PKOS tanısında temel bulgudur. PKOS'ta regüler sikluslarda dahi, ovülatuar disfonksiyon söz konusu olabilir (subklinik oligo-anovülasyon). Ancak PKOS hastalarının %20'sinde normal menstrüel siklus görülebilir.<sup>9</sup> Her zaman olma-



**ŞEKİL 1:** Ferriman Galway skorlaması. Şekilde görüldüğü gibi, vücudun farklı bölgelerindeki erkek tipi kıllanma puanlanarak FG skoru ortaya çıkar. Gerek tanı ve gerekse tedavi takibinde yaygın olarak kullanılan skorlamadır.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X>)



ŞEKİL 2: Soldan sağa; hirsutizm, akne ve alopesi.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)

makla beraber genellikle adet kanamaları menarştan itibaren uzun süreli olarak düzensizdir. Menstrüel düzensizlikler sıklıkla oligomenore veya amenore şeklindedir. Oligomenore, genellikle, yılda 8'den az veya 35 günden uzun aralıklarla adet görülmesini ifade eder. Amenore ise kelime anlamıyla adet yokluğunu ifade eder, 3 ay veya 3 sıklustan uzun sürede adet olmaması amenore olarak kabul edilmektedir.

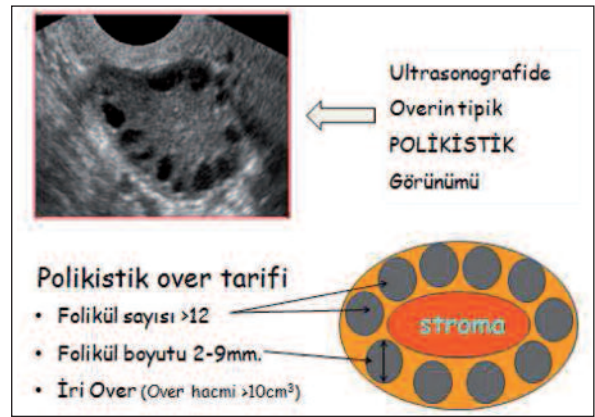
### POLİKİSTİK OVER MORFOLOJİSİ (PKOM)

Overlerin ultrasonografik olarak görüntüsünü ifade eder. Normalden iri overler, artmış stroma ve 2-9 mm boyutlarında 12'den fazla folikül varlığı PKOM'un temel özellikleridir (Şekil 3).

### OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ

Hiperandrojenizm olgularında, yukarıda tanımlanan temel klinik bulgulardan başka obezite de sıklıkla görülen bulgular arasındadır. Obezite genellikle android obezite tipindedir, yani yağ birikimi bel bölgesinde olup, göbekenme şeklindedir. Bel/Kalça oranının 0,85'den fazla oluşu, android obeziteyi ifade eder. Ancak obezite PKOS tanısı için gerekli değildir, hastaların sadece %35-50'si obezdir. Hirsutizm ve PKOS varlığı normal kilolularda %55 ve obezlerde %70'dir.<sup>1-10</sup>

Jinekolojik endokrinoloji alanında son yıllardaki önemli değişimlerden biri de PKOS'un insülin direnci ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. Şekil 4'te insülin rezistansının patofizyolojisi gösterilmiştir. Üst vücut obezitesi insülin rezistansı sendromu için anahtar bulgudur.<sup>11</sup> Fiziksel muayenede akantozis nigrikans (Şekil 5) insülin rezistansının işaretidir.



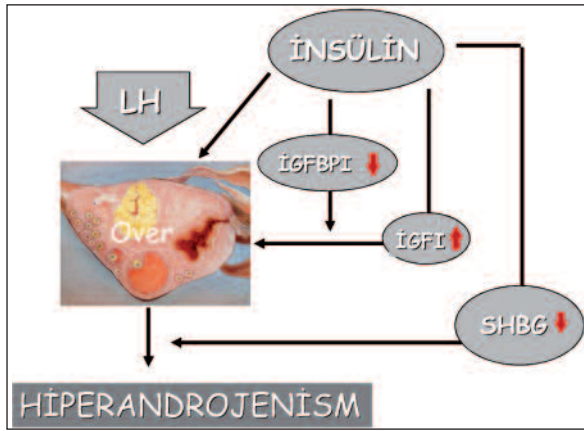
ŞEKİL 3: Ultrasonografide polikistik over görünümü ve şematik açıklaması.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)

Akantozis nigrikans varlığı, ciddi insülin direnci, ovaryal stromal hipertekosis, major lipid anomali, non-insülin DM ve esansiyel hipertansiyonu düşündürmelidir. Akantozis nigrikans, deride renk koyulaşması ve kadifemsi bir deri kalınlaşması şeklinde ortaya çıkar. En sık olarak boyun, ense, koltuk altları, dirsek ve dizlerin arka bölgeleri, göğüs altları, karın kıvrımı, genital bölge ve meme başlarında görülen bu deri değişimi gri-kahverengi veya siyah renkli olup adeta o bölge kirliymiş izlenimini verir.

Hiperandrojenizm ve insülin rezistansının akantozis nigrikans ile birlikte oluşu HAİR-AN sendromu adını alır. Ailesel tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve hipertansiyon öyküsü şüpheli arttırmalıdır. Genel olarak bütün hastalarda metabolik sendrom kriterleri incelenmelidir (Tablo 2).



ŞEKİL 4: İnsülin direnci ve hiperandrojenizm ilişkisi.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)



ŞEKİL 5: Akantosis Nigrigans.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/aile-hekimligi-ozel-dergisi/1309-694X/>)

#### ANTİ MÜLLERİEN HORMON (AMH)

AMH, kadınlarda, granüloza hücrelerinden salgılanan ve folikül seçimi ve dominansını kontrol ettiği ileri sürülen bir hormondur. Erkeklerde ise sertoli hücrelerinden salgılanarak, Müller kanalının gelişimini engellemektedir.

Son yıllarda serum AMH ölçümlerinin PKOS tanısında bir belirteç olabileceği, bizim de çalışmalarımızda gösterdiğimiz gibi, pek çok çalışmada vurgulanmaktadır. Özellikle PKOM'un yerine kullanılabilirliği ifade edilmektedir. Dünya literatürü ile de uyum gösteren bizim çalışmalarımızda PKOS'lu hastalarda AMH düzeyi 7,34 ng/ml ortalama ile, PKOS olmayan kadınlardan (2,24 ng/ml) 3 kat daha yüksektir. PKOS tanısı için bulduğumuz sınır değer (cut-off) ise 3,94 ng/ml'dir.<sup>12</sup> Yine bir diğer çalışmamızda, hiperandrojenizm bulgusu olanlarla

kıyaslandığında, PKOM olanlarda veya siklus uzunluğu 35 günden uzun olan kadınlarda AMH düzeyi daha yüksek bulunmuştur.<sup>13</sup> Son yayınlanan çalışmamızda ise, en yüksek AMH düzeyini, 3 bulgunun, yani hiperandrojenizm, oligoanovülasyon ve PKOM'nun birlikte olduğu hastalarda saptadık.<sup>14</sup> Bu çalışmamızda AMH düzeyinin PKOS şiddetini gösterebileceğini ifade ettik. Yine çalışmalarımızdan birinde de AMH düzeyinin, obezite ile etkilenmediğini de gösterdik.<sup>15</sup>

#### AYIRICI TANI

Hiperandrojenizm olgularında, ana hedef, etkenin tümör olup olmadığını ortaya koymaktır. Hiperandrojenizm neden olan Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi ve adrenal hiperplazi diğer patolojilerin dışlanması gerekir. Virilizasyon bulguları, PKOS'a göre daha belirgin androjen yüksekliği ile olur ve ovaryan veya adrenal bir kitleye bağlı olabilir. Cushing sendromlu hastalarda hipertansiyon, abdominal strialar ve abdominal obezite vardır. Konjenital adrenal hiperplazi, adrenal steroidogenezdeki çeşitli enzim basamaklarındaki bozukluklara bağlıdır. Klasik form KAH, yenidoğan kızlarda genital organ anomalilerine yol açabilir. Yakın zamanda parsiyel adrenal hiperplazinin menarş sonrası adet düzensizliği ve hirsutizm klinik bulguları ile PKOS'u taklit ettiği gösterilmiştir. Konjenital geç başlangıçlı adrenal hiperplazinin en sık formu 21-hidroksilaz eksikliğidir ve PKOS ayırıcı tanısında test yapılabilen tek tiptir. Tümöre bağlı hirsutizmde bulgular ani başlangıçlıdır ve bunlara kliteromegali, ses kalınlaşması gibi virilizasyon bulguları eşlik edebilir.

Gebelik, hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi sekonder amonereye sebep olurken hirsutizme neden olmaz, yine de tanı için dışlanmaları gerekmektedir.

**Hipotiroidizmle** PKOS arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir. Soğuk intoleransı, kuru cilt ve yorgunluk hipotiroidizm ve guatra işaret edebilir. Hipotiroid PKOS kadınlarda artmış over volümü ve bilateral multikistik over görünümü tiroid replasman tedavisi ile geriler.

**TABLO 2:** Kadınlarda metabolik sendrom tanısı. Aşağıdaki bulgulardan herhangi üçü veya daha fazlası.

Bel çevresi	>88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL-kolesterol	<50 mg/dL
Kan basıncı	>130/85
Açlık glukoz	>110 mg/dL
PKOS varlığı	

Bazen amenore nedeni olabilen **hiperprolaktinemili** hastalarda galaktore olabilir veya olmayabilir.

## LABORATUVAR BULGULARI

PKOS tanısında, klasik laboratuvar bulguları yetersiz kalmaktadır. Tanı koyduran bir test bugün için yoktur. Ancak klinik bulguları destekler niteliktedir. Biyokimyasal incelemede PKOS'u destekleyen bulgular (hiperandrojenizm ve insülin rezistansı) ve yukarıda anlatılan hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Özellikle ayırıcı tanıda kullanılan testler Tablo 3'te gösterilmiştir. İnsülin direncini belirlemek güçtür ve birçok farklı yöntem vardır. En basit yöntem açlık glukoz-insülin oranının ölçümüdür.<sup>16-18</sup> Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ve öglisemik olmayan hastalarda değerli bir belirteç değildir.

Dahası insülin rezistansı için yapılan testlerin hiçbirisi kesin olarak sensitivite veya spesivite göstermez ve gerekliliği dahi tartışmalıdır. Buna karşılık açlık lipid ve glukoz düzeyi yeterli olabilir (Tablo 2). Son olarak iki saatlik oral glukoz yükleme testi açlık glukoz düzeyinden daha iyi bir belirteçtir ve terapötik yaklaşımı belirleyen tip 2 diyabet riskini daha iyi kategorize eder.<sup>19</sup>

## TESTOSTERON

Hiperandrojenizm olgularında androjen kaynağını belirlemek de yararlı olabilir. Testosteron over kaynaklı hiperandrojenizmde daha yüksektir. Total testosteron, serbest testosterondan daha güvenilirdir. Testosteron değerleri PKOS'ta normal olabilir. Doğum kontrol hapları total testosteron değerlerini düşürerek karışıklığa sebep olabilir (gerçek testosteron değeri için doğum kontrol hapının 3 ay öncesinden bırakılmış olması gerekmektedir).

**TABLO 3:** PKOS'nda sıklıkla ayırıcı tanı yapılması gereken hastalık ve laboratuvar testleri.

Ayrıcı Tanı	Laboratuvar bulgusu
Gebelik	Gebelik testi
Hipotiroidizm	TSH
Hiperprolaktinemi	Prolaktin
Geç başlangıçlı KAH	17-OH Progesteron
Ovaryan tümör	Total testosteron
Hipertrikoz	Total testosteron
Adrenal tümör	DHEAS
Cushing sendromu	24 saatlik idrarda serbest kortizol

PKOS'da testosteron değerleri <150 ng/dL (<5,2 nmol/L)'dir. >200 ng/dl (>6,9 mol/l) değerleri ovaryan veya adrenal tümörü düşündürmelidir.

## DEHİDROEPIANDRANADİON SULFAT (DHEAS)

Hiperandrojenizm olgularında adrenal kaynaklı androjen artışını belirlemek için DHEAS ölçümü kullanılır. PKOS olgularında, DHEA-S değerleri normal veya hafif artmış olabilir.<sup>20</sup> >800 µg/dL (21,7 µmol/L) DHEA-S değerleri adrenal tümörü düşündürmelidir.<sup>21</sup>

## PROLAKTİN

PKOS'lu hastaların %5-30'unda hafif hiperprolaktinemi gözlenebilir.<sup>22,23</sup> Genellikle hiperprolaktinemi geçicidir ve hastaların sadece %3-7'sinde persiste eden değerler bulunur.<sup>24,25</sup> Özellikle yüksek PRL değerlerinde makroprolaktin ölçümü ile gerçek yükseklik olup, olmadığı belirlenmelidir. Eğer değerlerde normalleşme gözlenmezse hipofiz tümörü gibi ayırt edici hastalıklar araştırılmalıdır. Prolaktinoması olan hastalarda polikistik over görünümü izlenebilir.<sup>26</sup>

## 17-HİDROKSİ PROGESTERON (17OHP)

Özellikle KAH olgularında ayırıcı tanıda önemli bir yere sahiptir. PKOS ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılan bir testtir. Sabah açlık <200 ng/dL (<6 nmol/L) foliküler faz değeri, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini ekarte eder; >200 ng/dL değerlerinde adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu sonrası 30. dakikada >1,000 ng/dL (>30 nmol/L) değerleri tanıyı doğrular.<sup>27</sup>

Ancak sınırdaki 17OHP değerlerinde ACTH stimülasyon test yapmadan ikinci bir 17OHP ölçümünü önermekteyiz. Tarafımızdan yapılan başka bir çalışmada 17-OHP değerlerine ikinci kez bakılmasının ACTH stimülasyon test gerekliliğini %30 oranında azaltabileceği gösterilmiştir.<sup>28</sup>

## LUTEİNİZE EDİCİ HORMON/FOLİKÜL STİMÜLE EDİCİ HORMON ORANI (LH/FSH)

LH seviyesi yüksekliği zayıf olgularda izlenir. LH:FSH oranının 2'den büyük olması PKOS'u doğrular fakat yüksek oranda sensitivite ve spesivite göstermez. Ancak ağır olgularda bu oranlara rastlanabilir. Genelde tanısız bir değer taşımaz.

## PKOS TEDAVİSİ

PKOS tedavisinde başlıca 2 önemli hasta grubu söz konusudur: Çocuk isteyen ve çocuk istemeyen hastalar. Bir

başka ifade ile, infertilite tedavisi ve diğerleri (adet düzensizliği, kozmetik nedenler gibi). PKOS'un tedavisi medikaldir. Tedavi uzun süreli olabilir, ancak yaşam boyu gerekmez. Tedavide genellikle hirsutizm ve akne gibi kozmetik sorunların yanında, infertilite ve adet düzensizliklerinin tedavisi ön plandadır. Bunun yanında ciddi metabolik sorunların takibi ve engellenmesi hedeflenmelidir. Bir diğer ifade ile, PKOS'un medikal tedavisi 4 bölüme ayrılır, bunların üçü akut (düzensiz adetlerin kontrolü, hirsutizm tedavisi ve infertilite) biri kronik olan; en az hatırlanan fakat en önemli semptom olup, ilerki yaşlarda metabolik sendroma yol açan insülin rezistansıdır. Hayat boyu kontrol edilmelidir.

**Adet düzensizlikleri** ve hirsutizm, **akne** tedavisinde oral kontraseptifler (OK) kullanılır. Seçilecek OK içeriğindeki progestin antiandrojenik özellikte olmalıdır. Bu konuda yaygın olarak ilk tercih edilen siproteron asetatdır (CPA).

CPA; 17-OH progesteron türevi en güçlü antiandrojen nitelikli progestindir. LH ve androjen sentezini engeller. Antiöstrojenik, antigonadotropik ve progestasyonel etkisi vardır. Hücrede androjen reseptör blokajı ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibisyonu sağlar. %93 serum albumine bağlıdır. Yağda depolanır ve yavaş serbestleşir.

Bir spironolakton türevi olan drospironon, antiandrojenik etkisiyle alopesi, akne ve seboreyi ve antimineralekortikoid etkisiyle ödem, kilo alımı ve meme dolgunluğunu engeller. Ancak antiandrojenik etkisi CPA dan 3 kat kadar daha zayıftır.

**Siklus düzensizliklerinin kontrolü**, anovülasyonun yol açtığı düzensiz sikluslar, sıklıkla tedavi gerektiren bir durumdur. Kronik anovülasyon sonucunda sürekli olarak progesteronla dengelenmemiş östrojen etkisinde kalan endometrium, yıllar içinde endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri için risk taşır. Bu şekilde düzensiz sikluslar endometriyal kanser riskini 3 kat artırır.<sup>29</sup> Yılda 4 kez adet görülmesi, bu riski azaltır. Bu tedavilerin en önemlisi hemen her zaman menstrüel siklusü düzenleyen oral kontraseptiflerdir. Yeni jenerasyon ilaçlar eskilerine göre daha güvenlidir ve insülin sensitivitesindeki negatif etkilerine rağmen ilk basamak tedavilerdir.<sup>30</sup> Oral kontraseptifler venöz tromboz hikayesi veya hiperkoagülabilite durumlarında ve 35 yaş üstü sigara içen kadınlarda kullanılmamalıdır.

Açlık lipid profili, hipertrigliseridemiye kötüleştirilecekleri için tedavi öncesi bakılmalıdır. Adet görmek istemeyen kadınlar için 7-10 gün süreyle medroksi progesteron asetat (MPA) 10 mg/gün her 3 ayda bir verilebilir.

İnsülin rezistansının santral etkisi nedeni ile bu durumun tedavi edilmesi menstruasyonu düzeltebilir. Bu yaklaşım oral kontraseptifler ile menstruasyonları düzenlemekten daha çözüme yönelik bir yaklaşımdır. Obez hastalarda, kilo kaybı ile sikluslar düzene girebilir. Kiddy ve ark. >%5 kilo kaybı olan 11 hastanın 9'unda adetlerin düzene girdiğini, <%5 kilo kaybı olan 11 hastanın sadece 1'inde adetlerin düzene girdiğini göstermişlerdir.<sup>31</sup>

**Metformin tedavisi** ile %40-90 oranında menstrual sıklısta düzelmeye izlenmiştir.<sup>32-35</sup> Metformin tedavisine yanıt, yüksek bazal testosteron ve başlangıçta menstruasyon düzensizliği daha az olan hastalarda iyi sonuçlar verebilir.<sup>33,36,37</sup> Metformin tedavisine etkisiz demek için ne kadar süre beklenebileceği ile ilgili görüş birliği yoktur. Yine de 6 aylık deneme mantıklıdır. Gelecekte muhtemelen belirli hasta karakteristikleri ve/veya laboratuvar parametreleri bu müdahalelere cevap için prediktif olacak ve klinisyene yol gösterecektir.

Hirsutizm farklı yöntemler ile ölçülebilir fakat hastanın aşırı terminal kıl büyümesi ile ilgili algısına göre tedavinin başlangıcı ve zamanı değişir. Aynı iki hastada benzer derecedeki hirsutizm farklı derecelerde strese neden olur. Basit olarak düşünülürse hirsutizm androjenlerin miktarını azaltarak veya etkilerini bloke ederek; veya mekanik olarak tedavi edilebilir. İstenmeyen aşırı kıllanmada, tedavi sonucunda kıllarda azalma, zayıflık, renginde açılma görülür. Kılların alınma periyodları uzar. Bunlar tedavinin takibinde önemlidir. 1 yıl tedavi sonucunda kıllanmada belirli bir iyileşme sağlanamazsa mekanik tedaviye başvurulabilir (ağda, traş, epilasyon, lazer). Takipte 3. ve 6. aylarda androjen ölçümü yapılabilir. 3. ayda yüksek androjen seviyelerinde azalma olmazsa tümör düşünülebilir.

Oral kontraseptifler hem gonadotropin miktarını azaltarak hem de seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) miktarını artırarak testosteron seviyesini %40-60 azaltır, metformin, yaşam şekli modifikasyonu ve kilo kaybı da testosteron seviyesini oral kontraseptifler kadar olmasa da düşürür. İkinci ve üçüncü kuşak oral kontraseptif kullanımı hirsutizm skorlarını %33 oranında düzeltir.<sup>38</sup> İnsülin rezistans tedavileri, hirsutizm skorlarında daha az miktarda düzelmeye sağlar: [metformin (%3-13) ve troglitazon (%17)].<sup>39-43</sup>

Hangi biyokimyasal terapi uygulanmış olursa olsun hastaya tedavinin etkinliği için en az 6-12 ay beklenmesi gerektiği söylenmelidir.

**İnfertilite Tedavisi:** Anovulatuvar infertilitenin %75 sebebi PKOS'tur. Gebelik görülse bile ilk trimestr düşükleri %30-50 oranında artar.<sup>44</sup> Obez hastalarda ilk seçenek vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 25 altına indiril-

mesidir. Takiben, klomifen sitrat ve sonuç alınmazsa gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu tercih edilir. İnfertilite tedavisi uzun sürebilir ve sabır gerektirir. Tedaviye metformin eklenmesi tartışmalıdır.

Son seçenek, in vitro fertilizasyondur. Cerrahi olarak ovülasyon indüksiyonu (wedge rezeksiyon, drilling) girişimleri bazıları tarafından savunulsa da hastalığın do-

ğasına aykırıdır. Sistemik bir patoloji sonucu gelişen PKOS olgularını lokal olarak overlere müdahale etmekle tedavi etmek mümkün değildir. Nitekim bu olgularda şikayetler bir müddet sonra geri dönmektedir. Mensubu olduğum, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde böyle bir uygulama yapılmamaktadır. Ancak nadir görülen hipertekozis olgularında tercih edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3078-82.
2. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med* 1999;44(10):870-4.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
4. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(7):883-96.
5. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57(5):1320-9.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-45.
8. Barth JH, Clark S. Acne and hirsuties in teenagers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(1):131-48.
9. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30(4):459-70.
10. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(1):1-16.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
12. Sahmay S, Atakul N, Imamoglu M, Seyisoğlu H, Aydogan B. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Aug 28. doi: 10.1111/aogs.12247. [Epub ahead of print].
13. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Seyisoğlu H, Tuten A. Relation of Antimüllerian Hormone with Clinical Signs of Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Morphology. *Gynecological Endocrinology* 2013. [Epub ahead of print].
14. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-müllerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):157-61.
15. Sahmay S, Guralp O, Senturk LM, Imamoglu M, Kucuk M, Irez T. Serum anti-müllerian hormone concentrations in reproductive age women with and without polycystic ovary syndrome: the influence of body mass index. *Reprod Med Biol* 2011;10:113-20.
16. Silfen ME, Manibo AM, McMahon DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield S. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2863-8.
17. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2694-8.
18. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3626-31.
19. Carnevale Schianca GP, Rossi A, Sainaghi PP, Maduli E, Bartoli E. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: importance of insulin secretion and resistance. *Diabetes Care* 2003;26(5):1333-7.
20. Rosner W. An extraordinarily inaccurate assay for free testosterone is still with us. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2903.
21. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331(15):968-73.
22. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1984;41(5):719-25.
23. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31(1):87-120.
24. Rittmaster R. Treating hirsutism. *Endocrinologist* 1993;3:211-8.
25. Bracero N, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):77-84.
26. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1(8590):870-2.
27. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):810-5.
28. Sahmay S, Tuten A, Gurleyen H, Oncul M, Benian A, Erel T. Diagnosis of late-onset congenital adrenal hyperplasia in clinical practice; current evaluation. *Minerva Endocrinol* 2013; [Epub ahead of print].
29. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61(4):403-7.
30. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luomo MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1927-32.



31. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(1):105-11.
32. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(26):1876-80.
33. Pirwany IR, Yates RW, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999;14(12):2963-8.
34. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(4):669-73.
35. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48(4):511-9.
36. Vrbikova J, Hill M, Starka L, Vondra K. Prediction of the effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(2):100-4.
37. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):139-46.
38. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2003;67(5):349-53.
39. Hancock KW, Levell MJ. The use of oestrogen-progestogen preparations in the treatment of hirsutism in the female. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81(10):804-11.
40. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(4):691-6.
41. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147(2):217-21.
42. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2767-74.
43. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1626-32.
44. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 1988;297(6655):1024-6.