

Polikistik over sendromlu kadınlarda adrenal ve ovarian steroid hormonlarla fenotipik ve klinik özelliklerin ilişkisi

The relationship of phenotypic and clinical features with adrenal and ovarian steroid hormones in women with polycystic ovarian syndrome

Seda KILIÇSOY ASLAN¹ (ID), Raziye DESDİCİOĞLU² (ID), Gülin Feykan YEĞİN³ (ID), Ceylan BAL⁴ (ID)

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı; polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda klinik ve fenotipik özellikler ile plazma steroid hormon seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan, yaşları 18-39 arasında 50 gönüllü kadın çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastalar vücut kütle indeksine göre, adet düzensizliği olup olmaması ve hirsutismus olup olmamasına göre gruplara ayrılmıştır. Hirsutismusu değerlendirmek için modifiye Ferriman Gallway skoru kullanılmıştır. Menstrüel siklusun 2-5. günleri arasında 8-10 saatlik açlığı takiben alınan plazma örneklerinden likit kromatografi ardışık kitle spektrofotometri (LC-MS/MS) yöntemi ile steroid hormon düzeyleri çalışılmıştır.

Bulgular: Hasta grubumuzda fazla kilolu-obez olan hastaların serbest testosteron seviyesinin, normal kilolu hastalara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,037$). Adet düzensizliği olan hastaların DHT, androstenedion ve total testosteron seviyelerinin adetleri düzenli olan kadınlardan daha yüksek olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla, $p=0,021$ $p=0,010$ $p=0,049$). PKOS tanısı almış hastalardan hirsutismusu olmayan

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the relationship between phenotypic features and ovarian and adrenal steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome.

Methods: Fifty volunteer women aged 18-39 who were diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria, were included in our study. The patients were divided into groups according to their body mass index, whether they had menstrual disorders and whether they had hirsutism. The modified Ferriman Gallway score was used to evaluate hirsutism. Ovarian and adrenal steroid hormones, lipid profiles and levels were studied from plasma samples taken after fasting 8-10 hours at the menstrual cycle day is 2-5. Steroid hormones were analyzed by liquid chromatography sequential mass spectrophotometry (LC-MS / MS) method.

Results: We found that the level of free Testosterone in overweight-obese patients were higher than in normal weight patients and this is statistically significant ($p=0.037$). Women with menstrual disorders, DHT, androstenedione and total testosterone levels were higher in women with regular menses, and this

¹Sağlık Bakanlığı, Sorgun Devlet Hastanesi, Yozgat

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Ankara

³Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

⁴Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., Ankara



İletişim / Corresponding Author : Raziye DESDİCİOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : raziyesdesdicioglu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 26.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 09.03.2022

kadınlarda androsteron seviyelerinin hirsutismusu olan kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,024).

Sonuç: Plazma steroid düzeylerini ölçmede en duyarlı yöntemlerden biri olarak kabul edilen LC-MS/MS yönteminin kullanıldığı bu araştırmada; PKOS tanılı kadınlarda vücut kitle indeksi yüksek olan grupta serbest testosteron düzeyi yüksek saptanmıştır. Hirsutismusu olan ve olmayan kadınların androjen düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır. PKOS'lu kadınlarda hirsutismus bulgularının laboratuvar bulguları ile anlamlı ilişkisinin olmadığı gösterilmesi, klinik hiperandrojenizmin plazma androjen düzeyleri dışında genetik, enzimatik ve reseptör düzeyindeki farklılıklar gibi pek çok faktörün etkileşimi sonucunda ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır. Menstrüel düzensizliği olan kadınlarda androjen parametrelerinden bir kısmının yüksek olması folikülogenez üzerine hormonal mikroçevrenin etkisi ile açıklanabilir. Adet düzensizliği olan PKOS tanılı kadınlarda androjen düzeylerinin değerlendirilmesi bu anlamda faydalı olabilir.

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

difference is significant (respectively, p=0.021 p=0.010 p=0.049). Androsterone levels of women diagnosed with PCOS were significantly higher in women without hirsutism than in women with hirsutism (p=0.024).

Conclusion: Methods for measuring plasma steroid levels, which is accepted as one of the most sensitive LC-MS/MS method was used in this study, women with PCOS revealed high levels of free testosterone in the group with high body mass index. There was no difference between the androgen levels women with and without hirsutism. The fact that the symptoms of hirsutism in women with PCOS do not have a significant relationship with laboratory findings is due to the fact that clinical hyperandrogenism occurs as a result of the interaction of many factors, such as genetic, enzymatic and receptor level differences, except for plasma androgen levels. The high level of some of the androgen parameters in women with menstrual disorders can be explained by the influence of the hormonal microenvironment on folliculogenesis.

Key Words: Hirsutismus, LC-MS/MS, obesity, PCOS, steroid hormones

GİRİŞ

PKOS; üreme çağındaki kadınlarda, kronik oligo-anovülasyon, polikistik over morfolojisi, androjen hormonların artışı veya hiperandrojenizmin klinik bulguları ile karakterize, endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İlk olarak 1935 yılında Stein-Leventhal tarafından polikistik overlere bağlı gelişen amenore ve androjen fazlalığı olarak tanımlanmıştır (1). Toplumda üreme çağındaki kadın popülasyonda sıklığı %6-10 arasındadır (2). Tanı koymak için farklı sağlık otoritelerinin farklı tanımlamaları vardır. En sık kullanılan tanı kriterleri Rotterdam'da 2003 yılında düzenlenen toplantıda kabul gören hiperandrojenizm ve kronik anovülasyona yol açan diğer hastalıklar

dışlandıktan sonra PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin sağlanmasıdır. Bunlar 1. Oligo-anovülasyon, 2. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, 3. Ultrasonografide polikistik over morfolojisi- tek overde 12 ve üzerinde 2-9 mm kist ve/veya over volümünün 10 ml den fazla olması (1, 3).

PKOS patogenezi net aydınlatılmamış olup birkaç teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Gonadotropin sentez ve salınım bozuklukları, androjen metabolizmasında bozulma, genetik faktörler ve insülin direncinin iç içe olduğu karmaşık etyopatolojik mekanizmalar öne sürülmektedir (4-9). Gonadotropin metabolizmasındaki bozulmalar GnRH salınım pulsasyonunun artması şeklindedir. Bu durum LH salınımının dolayısıyla da teka hücrelerinden androjen

salınımının artmasına sebep olur. İnsülin direnci ve eşlik eden obezite, PKOS'ta androjen fazlalığının patogeneğinde hem doğrudan hem de dolaylı rol oynar (1). Hiperandrojenizm PKOS patofizyolojisinde temel bir unsur olarak karşımıza çıkar. PKOS tanısı alan kadınlarda günlük ortalama androjen ve östrojen üretimi artmıştır. Bu durum kliniğe erkek tipi kıllanma, adet düzensizliği, glikoz metabolizmasında bozulma gibi endokrinolojik ve metabolik bulgular olarak yansır. Her ne kadar PKOS'ta androjen fazlalığının ana kaynağı overler olarak düşünülse de, PKOS hastalarında aşırı adrenal androjen seviyeleri ve adrenal disfonksiyon da gözlenmiştir (10). Over kaynaklı temel androjen testosteron, adrenal kaynaklı androjenler DHEA ve DHEAS'tır. PKOS'ta bu hormonların yanısıra over ve adrenal androjenler için prohormon olan androstenedion düzeylerinin arttığı da bilinmektedir (10). Klinik hiperandrojenizm PKOS'lu kadınların %70-80'inde hirsutismus olarak karşımıza çıkmaktadır (11, 12). Akne, erkek tipi kellik, kilo alımı menstrual düzensizlikler hiperandrojenizmin diğer klinik yansımalarıdır (13). Hiperandrojenizm bulguları kadınların çoğunda hafif olup sadece kozmetik tedavi gerektirirken, bazı durumlarda şiddetli semptomlara neden olarak daha kapsamlı müdahale gerektirmektedir. PKOS'ta klinik hiperandrojenizm şiddeti ile biyokimyasal bulgular her zaman uyum göstermemektedir. Ayrıca hirsutismus olan kadınlarda hangi androjenin klinik ile daha ilişkili olduğu da net değildir (14). Gerek androjen hormon düzeylerini çalışan yöntemlerin zor standardizasyonları, performansları gerekse periferde dönüşüm ve reseptör duyarlılıklarının kişisel farklılık göstermesi PKOS'ta laboratuvar kullanımını kısıtlaya da özellikle hirsutismus skoru yüksek olan kadınlarda androjenlerin değerlendirilmesi önerilmektedir (15). Özellikle total ve serbest testosteron ile beraber androstenedion (A4) ölçülmesi PKOS'ta hiperandrojenizm ve metabolik risklerin değerlendirilmesinde önemli olduğu vurgulanmaktadır (16-21). Araştırmamızda hastaların fenotipik özellikleri ile steroid hormon düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

olup, hormonların analizinde Likit kromatografi tandem mass spektrofotometri (LC-MS/MS) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem steroid hormon ölçümünde immünassay yöntemlere göre yüksek spesifite ve sensitivite oranına sahip olması açısından günümüzde altın standart olarak tanımlanmaktadır (22). Özellikle testosteron ve androstenedion düzeylerinin ölçümünde birçok büyük merkezde LC-MS/MS yöntemi tercih edilmektedir (23-25). Klinik klavuzlarda da androjen düzeylerinin değerlendirilmesinde mutlaka geçerli ve güvenli bir yöntem kullanılması önerilmektedir (15). Bu çalışmanın amacı; PKOS tanısı olan kadınların farklı klinik özelliklerine göre LC-MS/MS yöntemi ile çalışılan steroid hormon düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, gönüllü olup Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınlarda, fenotipik ve klinik özelliklerin adrenal ve ovaryan steroidlerle ilişkisini araştırmak amacıyla prospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu okutularak, imzaları ve onamları alınmıştır. Çalışmaya katılan gruplar 1 Kasım 2019 - 31 Ocak 2020 tarihleri arasında, jinekoloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan 18-40 yaş arası 50 gönüllü kadın dahil edilmiştir. Son üç ayda herhangi bir hormonal ilaç kullanan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Tüyenme şikayeti olanlarda Ferriman-Gallwey (Ferr-Gall) skoru 8 ve üzerinde olan kadınlar hirsutik kabul edilmiştir. Her kadının demografik özellikleri, menstrüel ve genel jinekolojik öyküsü, vücut kütle indeksi (VKİ), Ferr-Gall skorları kaydedilmiştir.

Kan örnekleri düzenli siklusları olan kadınlarda siklusun 2-5. günleri oligo-amenoreik hastalarda progesteron çekilme kanamasının 2-5. günleri arasında alınmıştır. Steroid hormon analizi LC-MS/MS yöntemi ile yapılmıştır. Plazma örnekleri bir gecelik açlık sonrası, antekübital venden EDTA içeren tüplere alınarak toplanmıştır. Örnekler 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj

edilip, elde edilen plazma analiz yapılarına kadar -20 °C derecede bekletilmiştir. Steroid hormon analizi için AB Sciex marka 4500 model LC-MS/MS cihazı (Foster City, CA) ve Eureka marka (Chiaravalle, Italy) Steroid hormon kiti kullanılmıştır. Bu kit beş seviye kalibratör ve üç seviye kontrol içermektedir. İnternal standart olarak testosteron-d3, aldosterone -d7, kortizol-d4 çalışılmıştır. Analitik kolon C18 (50x2.1 mm,1.8 µm) kullanılmıştır. Tüm kalibratörler ve kontrol numuneleri depolama sıcaklıklarında tutulmuş ve numuneler kullanım talimatlarına uygun olarak analiz edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences versiyon 25.0.0; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal veriler tablolarda ortalama ± standart sapma olarak gösterilirken normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maximum) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelere (%) verilmiştir. Çalışmada; verilerin normal dağılım varsayımına uyup uymadığı ilk önce Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelenmiş daha sonrasında da çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakarak belirlenmiş olup verilerin normal dağılıma sahip olmadığı saptanmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılırken üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Daha sonra PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri incelenmiştir. Son olarak değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile uygulanmıştır. Elde edilen tüm sonuçlar istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni ile yapılmıştır (Tarih: 09.10.2019 ve Karar No: 26379996/114).

BULGULAR

Çalışmamıza katılan PKOS tanısı almış hastaların fenotipik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Araştırmamıza katılan kadınların yaş aralığı 18-39 arasında olduğu görülmüştür. Klinik özelliklerine göre hastalar fazla kilolu-obez, menstrüel düzensizlik ve hirsutismus olup olmama durumlarına göre kendi içlerinde gruplandırılmıştır. Kadınlardan fazla kilolu ve obez olanların sayısı 21, adet düzensizliği bulgusu ile gelenlerin sayısı 27 ve Ferr-Gall skoru 8 ve üzerinde olanların sayısı 31 olarak belirlenmiştir. Araştırmamızdaki kadınların tümüne ait steroid hormon düzeyleri Tablo 2’de gösterilmiştir. PKOS tanısı almış kadınların VKİ’ne göre normal kilolu kabul edilen kadınlar ile fazla kilolu-obez kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada, fazla kilolu-obez olan hastaların serbest testosteron seviyesi normal kilolu hastalara göre daha yüksek ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer hormonların plazma düzeyleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Adet düzensizliği olan grupta DHT,1,4 delta androstenedion ve toplam testosteron seviyesi diğer hastalara göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Araştırma grubumuzdaki PKOS tanısı almış kadınlarda hirsutismus olmayanlarda androsteron seviyelerinin hirsutismus olan kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 1. Kadınların demografik özelliklerinin ve antropometrik ölçümlerinin tanımlayıcı analizi

Değişken (n=50)	Min-Max
Yaş	18-39
VKİ	16,56-42,24
FERR-GALL skoru	1-29

VKİ; Vücut Kütle indeksi, FERR-GALL: FERRİMAN -GALLWEY

Tablo 2. Araştırma grubundaki tüm kadınların steroid hormon düzeyleri

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

ÇAG; Çeyrekler Arası Genişlik, DHT; Dihidro testosteron, DHEA; Dehidroepiandrosteron, DHEAS; Dehidroepiandrosteron sülfat

Tablo 3. PKOS tanısı almış hastaların VKİ ile steroid hormon bulgularının karşılaştırılması^a

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

^a Mann-Whitney U

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DHT: Dihidro testosteron, DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

Tablo 4. Adet düzensizliği olan ve olmayan grupta hormon düzeylerinin karşılaştırılması^a

Değişken	Adet düzensizliği olan (n=27)	Adet düzensizliği olmayan (n=23)	p
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	
Pregnanolon (ng/dL)	82,33 (108,55)	47,67 (63,86)	0,397
Kortikosteron (ng/dL)	153,90 (208,89)	108,71 (246,93)	0,992
11 Deoksikortikosteron (ng/dL)	3,07 (2,62)	3,09 (3,02)	0,697
Androsteron (µg/L)	0,61 (0,33)	0,54 (0,40)	0,419
Estron (pg/mL)	44,40 (81,09)	36,76 (33,84)	0,823
17-OH Pregnenolon (ng/dL)	112,60 (123,64)	99,54 (156,27)	0,454
DHT (pg/mL)	116,00 (113,96)	56,89 (72,41)	0,021
DHEA (ng/mL)	2,90 (6,62)	2,90 (2,56)	0,448
Aldosteron (ng/dL)	7,75 (6,94)	9,41 (16,52)	0,946
Androstenedion (ng/dL)	123,90 (85,62)	80,00 (63,73)	0,010
17OH Progesteron (ng/dL)	53,90 (21,10)	50,10 (31,80)	0,063
DHEAS (µg/L)	257,30 (150,72)	253,67 (108,03)	0,527
Serbest Testosteron (pg/mL)	2,08 (1,33)	1,89 (0,71)	0,224
Total Testosteron (ng/dL)	39,00 (14,60)	32,50 (15,70)	0,049

^a Mann-Whitney U testi ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DHT: Dihidro testosteron, DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

Tablo 5. Hirsutizm olan ve olmayan grupta hormon düzeylerinin karşılaştırılması^a

Değişken	Hirsutizm Olmayan (FERR-GAL<8) (n=19)	Hirsutizm Olan (FERR-GAL≥8) (n=31)	p
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	
Pregnanolon (ng/dL)	80,70 (104,78)	57,10 (77,69)	0,870
Kortikosteron (ng/dL)	217,78 (123,06)	99,85 (236,46)	0,161
11 Deoksikortikosteron (ng/dL)	3,86 (2,76)	3,07 (2,71)	0,173
Androsteron (µg/L)	0,75 (0,61)	0,55 (0,35)	0,024
Estron (pg/mL)	30,75 (94,65)	44,40 (56,40)	0,177
17-OH Pregnenolon (ng/dL)	140,18 (155,62)	99,85 (123,89)	0,230
DHT (pg/mL)	82,49 (127,61)	92,86 (102,94)	0,810
DHEA (ng/mL)	4,01 (7,09)	2,90 (3,63)	0,631
Aldosteron (ng/dL)	8,90 (11,06)	7,75 (11,30)	0,472
Androstenedion (ng/dL)	103,60 (88,86)	101,83 (88,55)	0,487
17 OH Progesteron (ng/dL)	53,89 (14,95)	51,67 (31,35)	0,398
DHEAS (µg/L)	286,91 (101,36)	253,67 (125,09)	0,071
Serbest Testosteron (pg/mL)	1,93 (0,53)	2,00 (1,05)	0,733
Total Testosteron (ng/dL)	34,70 (25,70)	35,32 (14,95)	0,705

^a Mann-Whitney U testi

ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik, DHT: Dihidro testosteron, DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

TARTIŞMA

PKOS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır. PKOS etyopatogenezine bakıldığında steroidogenez bozuklukları ilgili çalışmaların net bir veri içermediği görülmektedir. Tanı aşamasında da laboratuvar parametrelerinin kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda androjenleri değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen yöntem olan LC-MS/MS yöntemi ile çalışılan steroid hormon düzeyleri ile hastaların klinik durumları arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Bu yöntem ile plazma androjenlerinin diğer yöntemlere göre daha düşük olduğu bildirilmiş olup yöntem özel laboratuvar alt ve üst limit tanımlamaları net değildir.

Çalışmamızda, en belirgin klinik ve steroid hormon ilişkisi adet düzensizliği olan grup ile olmayan grup arasında görülmüştür. Ayrıca fazla kilolu ve obez grupta serbest testosteron düzeyi diğer gruba göre yüksek bulunmuş olup obezlerde azalmış SHBG düzeyi ile açıklanabilir (26). Obez PKOS hastaları ile normal kilolu PKOS hastalarının steroid hormon profilinin araştırıldığı Deng ve ark. (27) yaptığı çalışmada; normal kilolu PKOS hastaları daha yüksek DHEAS, 17-hidroksi pregnanolon, 17-hidroksiprogesteron, estron düzeyine sahipken, daha düşük serbest testosteron düzeyleri görülmüştür.

Kadın dolaşımındaki majör androjenler DHEAS, DHEA, androstenedion, testosteron ve DHT'dir. DHEAS, DHEA ve Androstenedion nerdeyse hiç aktivitesi olmayan prohormonlar olarak düşünülebilir. Androjenik etki oluşturmaları için testosterona dönüşmeleri gerekir. Adet döngüsü üzerine androjenlerin etkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Foliküler gelişim sırasında östrojen sentezi için substrat sağlamanın yanı sıra, hem androjen fazlalığı hem de androjen eksikliği foliküler gelişimdeki anormalliklerle ilişkili olduğundan uygun androjen dengesinin sağlanması önemlidir (1). Ayrıca bazı veriler foliküler atrezinin önlenmesinde ve folikül büyümesinin desteklenmesinde androjenlerin rolünü

düşündürmektedir (5).

Çalışmamızda, adet düzensizliği olan grupta LC-MS/MS yöntemi ile DHT, androstenedion ve total testosteron seviyesinin adet düzensizliği olmayan kadınlara göre yüksek olduğunun gösterilmesi folikül gelişim basamaklarında da androjen metabolizmasının önemli olabileceğini düşündürmektedir. Hiperandrojenizmin klinik bulgusu olarak hirsutismus, erkek tipi kellik ve akne gibi bulgular kabul edilmekte olup menstrüel düzensizlik ile androjen hormon ilişkisi günlük pratikte sık kullanılmamaktadır. Oysa PKOS tanısı alan kadınların oligo-amenore kliniği ile başvurma oranları oldukça yüksektir. Polikliniklere oligomenore ile başvuran üreme çağındaki kadınların %90'ı ileri incelemelerde PKOS tanısı almaktadır (28). Adet düzensizliği ön planda olan PKOS'lu hiperandrojenizm klinik bulguları eşlik etmese veya belirgin olmasa bile androjenlerin değerlendirilmesi tanısal gücü artırabilir. Adrenal androjenler (DHEA, DHEAS, androstenedion) PKOS'lu kadınlarda artmaktadır. Bu androjenler ancak periferde testosterona dönüşerek PKOS da gözlenen hiperandrojenizm bulgularına yol açmaktadırlar (29). Çalışmamızda, hirsutismusu olan PKOS'larda adrenal androjen düzeylerinin istatistiksel olarak farklılık göstermemesi androjen etkilerinin plazma düzeyinden bağımsız olması ile açıklanabilir. Androsteron, testosteron ve DHT'nin metabolitidir. Çalışmamızda, hirsutismusu olmayan PKOS'larda hirsutismusu olan PKOS'lara göre daha yüksek saptanması literatür bilgilerimizle çakışmamaktadır. Lokal androjen seviyesi, androjen reseptör durumu, kıl foliküllerinin androjene duyarlılığı ve 5 alfa redüktaz aktivitesinin ortak etkileri ile hirsutismus meydana gelir. Dolayısıyla hirsutismus durumu ve şiddeti androjen seviyesi ile korele değildir. Bazı yüksek androjen seviyelerine sahip kadınlarda hirsutismus olmadan alopesi veya akne görülebilir. Irk ve etnik gruplar arasında her bir deri ünitesinin içerdiği kıl folikülü sayısı değişir (29). Çalışmamızda kullanılan LC-MS/MS yönteminin steroid hormon düzeylerinin değerlendirmede son yıllarda altın standart olarak kabul edildiği

göz önüne alınırsa; klinik hiperandrojenizmde laboratuvar yöntemlerinin tanıda katkısının halen sınırlı olduğu ifade edilebilir. Bunun yanısıra aynı grup içinde menstrüel düzensizlikleri belirgin olan kadınlarda belli başlı androjen düzeylerinin yüksek tespit edilmiş olması yöntemin kıymeti açısından önemlidir. Çalışmamızın araştırma maliyeti nedeni ile PKOS grubu kendi arasında gruplandırılmış, ayrıca bir kontrol grubuna ait çalışma yapılamamıştır. Yöntem tüm 14 hormonu bir arada çalışan bir ticari kite dayanması nedeni ile steroid hormon sentez yolağındaki birçok hormon çalışılmış fakat hepsi klinik anlamda bilgi vermediği için tartışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmamıza katılan hasta sayısının az olması hastaları PKOS alt fenotiplerine ayırarak değerlendirememize engel olmuştur. Ayrıca kontrol grubumuzun olmaması ve hastaları kendi klinik özellikleri içinde karşılaştırmamız da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak; PKOS etyopatogenezi hakkında çeşitli hipotezler olup etyopatogeneze yönelik araştırmalar devam etmektedir. Nedene yönelik tedavi yapılamadığı için PKOS'lu kadınlara için günümüzde semptom ve bulgulara yönelik tedavi uygulanmaktadır. Bu çalışmamızda PKOS'lu hastalarda

VKİ, hirsutismus, adet düzensizliği durumuna göre steroid hormon profilini değerlendirerek tanısal araştırmalara katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Araştırmamızın sonuçlarına göre adet düzensizliği kliniği ön planda olan kadınlarda da tıpkı hirsutismus bulgusu olan kadınlardaki gibi androjen düzeylerinin değerlendirilmesi önemli olabilir. Kilolu kadınlarda androjenlerin serbest fraksiyonlarının yüksek olması beklenen bir durum olup; çalışmamızda, PKOS'lu kadınlarda kilo verilmesi durumunda hiperandrojenizmde biyokimyasal marker olan serbest testosteron ve DHEAS düzeylerini azaltabileceğini ve semptomların hafiflemesine katkıda bulunacağı düşünülebilir. Günlük pratikte de kilo verilmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri PKOS yönetiminde ilk seçenektir. Ayrıca klinik olarak saptanan hirsutismus şiddetinin laboratuvar bulgularıyla korelasyon göstermediğinin tespit edilmiş olması kılınma durumunu etkileyen androjen hormon düzeyi dışındaki faktörlere yönelik araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu araştırmanın sonucunda LC MS-MS yöntemi ile PKOS'lu kadınların kendi içinde androjen düzeyleri en yüksek tespit edildiği grup menstrüel düzensizlikleri olan grup olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih: 09.10.2019 ve Karar No: 26379996/114).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. 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):544-51.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89(6):2745-9.
3. Stein IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 1935;29:181-91.
4. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98(12):4565-92.
5. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*, 2012;77(4):300-5.
6. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*, 2012;30(6):496-506.
7. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*, 2016;37(5):467-520.
8. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94(11):4361-6.
9. Crosignani P, Nicolosi A. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*, 2001;7(1):3-7.
10. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007;8(4):331-42.
11. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*, 1992;327(3):157-62.
12. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev*, 2000;21(4):347-62.
13. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2011;7(4):219-31.
14. Escobar-Morreale H, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*, 2012;18(2):146-70.
15. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103(4):1233-57.
16. Carmina E, Guastella E, Longo RA. Advances in the diagnosis and treatment of PCOS. *Curr Pharm Des*, 2016;22(36):5508-14.
17. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol*, 2010;162(3):611.
18. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95(2):810-9.
19. Janse F, Eijkemans MJ, Goverde AJ, Lentjes EG, Hoek A, Lambalk CB, et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur J Endocrinol*, 2011;165(6):925-33.

20. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK. Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *PLoS One*, 2014;9(4):e93805.
21. Keevil BG. How do we measure hyperandrogenemia in patients with PCOS? *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99(3):777-9.
22. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, Mathur R, Azziz R, Reitz RE. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril*, 2014;101(4):1135-41. e2.
23. Tosi F, Fiers T, Kaufman J-M, Dall'Alda M, Moretta R, Giagulli VA, et al. Implications of androgen assay accuracy in the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101(2):610-8.
24. Owen LJ, Wu FC, Büttler RM, Keevil BG. A direct assay for the routine measurement of testosterone, androstenedione, dihydrotestosterone and dehydroepiandrosterone by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Ann Clin Biochem*, 2016;53(5):580-7.
25. Fanelli F, Gambineri A, Belluomo I, Repaci A, Di Lallo VD, Di Dalmazi G, et al. Androgen profiling by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in healthy normal-weight ovulatory and anovulatory late adolescent and young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98(7):3058-67.
26. Karakas SE. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta*, 2017;471:248-53.
27. Deng Y, Zhang Y, Li S, Zhou W, Ye L, Wang L, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep*, 2017;7(1):1-9.
28. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004;18(5):671-83.
29. 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.