

ARAŞTIRMA / RESEARCH

Polikistik Over Sendromlu Adölesanlarda Serum Ürokortin 2, Ürokortin 3 ve Antimüllerian Hormon Düzeyleri

Serum Urocortin 2, Urocortin 3 and Antimullerian Hormone Levels in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome

Selin ÖZTÜRK, Uzm. Dr.¹, Bumin Nuri DÜNDAR, Prof. Dr.², Cemil KOÇYİĞİT, Uzm. Dr.², Gönül ÇATLI, Doç. Dr.²

¹TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Kabul tarihi/Accepted: 21.05.2018

İletişim/Correspondence:

Bumin Nuri DÜNDAR, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

E-posta: bumindundar@gmail.com

Özet

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize, üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen yaygın bir endokrin bozukluktur. PKOS'lu adölesanlarda serum ürokortin 2 ve ürokortin 3 ve Antimüllerian Hormon (AMH) düzeylerinin araştırılması ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan (ortalama yaş: 16.1±0.98 yıl) 37 adölesan ve 39 sağlıklı (ortalama yaş: 16.1±1.08) kontrol olmak üzere 76 adölesan alındı. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri ve pubertal gelişim evreleri kaydedildi. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre hirsutizm skorlaması yapıldı. Homa-IR >4 değeri insülin direnci olarak kabul edildi. Biyoelektriksel impedans analizi ile olguların vücut yağ-kas oranı değerlendirildi. Açlık serum glukoz, insülin, lipit, Follikül Stimüle Edici Hormon, Lüteinleştirilen Hormon, Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin, Serbest Testosteron, Total Testosteron düzeyleri ölçüldü. USG ile PKOS tanısı alan olguların over morfolojileri değerlendirildi. **Bulgular:** Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından fark saptanmadı (p>.05). PKOS'lu grupta VKİ SDS, boy SDS ve bel çevresi SDS kontrol grubundan daha yüksek bulundu (p<.05). Obezite, akne, alopesi, akantozis, stria, oligo-amonere ve hirsutizm skoru PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<.01). AMH ve ürokortin 2-3 düzeyleri açısından iki grup arasında farklılık yoktu (p>.05). Hirsutizm şiddeti ile AMH, ürokortin 2 ve 3 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı (p>.05). AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilirken, LH, FSH, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG düzeyleri ile AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 düzeyleri arasında korelasyon gösterilemedi. **Sonuç:** Bu çalışmada ürokortin 2 ve ürokortin 3 ve AMH düzeyleri ile PKOS arasında ilişki saptanamamıştır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, adölesan, ürokortin 2, ürokortin 3, Antimüllerian Hormone

Abstract

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequent endocrine disorder characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism, affecting 5 to 10 percent of women in reproductive age. It was aimed in this study to examine serum urocortin 2, urocortin 3 and AMH levels in adolescents with PCOS and to compare the results with those of healthy adolescents. **Material and Methods:** 37 adolescent girls (16.1±0.98 years) with PCOS diagnosed according to Rotterdam criteria and 39 healthy adolescent girls (16.1±1.08 years) were recruited to the study. All patients' anthropometric measurements and pubertal development stages were recorded. Hirsutism was scored according to Ferriman-Gallwey scoring system. Insulin resistance was diagnosed when HOMA-IR was >4. Bioelectrical impedance analysis was used to measure body fat percentage and fat free mass. Levels of fasting glucose, insulin, lipids, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, sex hormone binding globulin, free and total testosterone, urocortin 2 and 3, and AMH were measured. Suprapubic pelvic USG was also performed in the PCOS group. **Findings:** The mean age of the two groups was similar (p>.05). In the PCOS group, body mass index SDS, height SDS and waist circumference SDS was significantly higher than the control group (p<.05). Obesity, acne, alopecia, acanthosis, stria, oligomenorrhoea and hirsutism score were significantly higher in the PCOS group (p<.01). AMH, urocortin 2 and urocortin 3 levels showed no significant difference between the two groups (p>.05). There was no significant correlation between hirsutism score and AMH, urocortin 2 and urocortin 3 levels (p>.05). There was a significant positive correlation between AMH, urocortin 2 and urocortin 3, but no correlation was found between LH, FSH, free testosterone, total testosterone, SHBG levels and AMH, urocortin 2 and urocortin 3. **Conclusion:** This study did not find any relationship between urocortin 2, urocortin 3 and AMH levels and PCOS. Further studies are needed to search about this topic.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, adolescent, urocortin 2 and urocortin 3, Antimüllerian Hormone

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) birçok genetik ve çevresel etmenin etkili olduğu kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bir bozukluktur. Prevalans, farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak %6-8 civarında belirtilmektedir. PKOS'a değişik çalışmalara göre %30-70 oranında insülin direncinin eşlik ettiği ve bu kadınlarda Tip II diabetes mellitus ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının riskinin arttığı saptanmıştır (Stein & Leventhal, 1935). Anti-müllerian hormon (AMH) overin granuloza hücrelerinin gelişmekte olan foliküllerinden üretilir. PKOS'lu kadınlarda artmış preantral ve küçük antral foliküllere bağlı olarak AMH düzeyinin 2-3 kat yükseldiği erişkin hastalarda gösterilmiştir (Piouka vd., 2009). Çalışmalarda artmış AMH seviyeleri ile USG'de görülen folikül miktarı arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ürokortin 2 ve 3, kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) reseptörleri üzerinden etki eden ve CRF'ye homoloji gösteren nöropeptitlerdir. Yapılan erişkin çalışmalarında ürokortin 3'ün uzun vadeli dönemde insülin duyarlılığında azalmaya yol açarak olumsuz metabolik sonuçlara sebep olabileceği bildirilmiştir. İlave olarak eksojen olarak uygulanan ürocortin 3'ün CRF reseptör-2 aracılığı ile insülin ve glukagon salgılanmasını teşvik ettiği saptanmıştır (Hassan & Gordon, 2007; Azziz vd., 2006). Ürokortin 2 ve 3 ile PKOS arasındaki potansiyel birlikteliğe ilişkin veriler kısıtlı olup literatürde PKOS tanısıyla izlenen adölesanlarda dolaşımdaki ürokortin 2 ve 3 düzeylerinin hastaların klinik, hormonal ve metabolik parametrelerine etkisinin araştırıldığı yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Amaç

Bu çalışmada PKOS ile AMH ve Ürokortin 2-3 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı (15.7.2015 tarihli 117 karar no) ve İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kurumunun desteği ile başlatıldı.

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine Temmuz 2015 - Aralık 2015 arasında başvuran, 2003 Rotterdam (ESHRE/ASRM) PKOS tanı kriterlerine göre, oligo/anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi kriterlerinden 2 veya daha fazlasını içeren olgular çalışmaya dahil edildi (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004). Herhangi bir kronik hastalığı (kardiyovasküler, gastrointestinal, solunumsal v.s.), ilaç kullanım öyküsü (steroid, antipsikotik, v.s.), endokrin patolojisi (Cushing sendromu) olan olgular çalışmaya alınmadı. Benzer yaş gruplarında düzenli adet gören obezite, hiperandojenemi, hirsutizm ve akne bulguları olmayan, rutin tıbbi kontrol için genel polikliniğe başvuran, herhangi bir nedenle (sağlıklı çocuk kontrolü, iştahsızlık, halsizlik v.s.) kan tetkiki istenen 30 sağlıklı adölesan gönüllü kız kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm olguların antropometrik ölçümleri aynı aletler ve aynı kişi tarafından yapılarak kaydedildi. Vücut ağırlığı (VA) (kg) / Boy² (m²) formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ ve bel çevresi Türk çocukları için belirlenen eşik değerler kullanılarak değerlendirildi (Bundak vd., 2006; Hatipoglu

vd., 2008). Tüm olguların kan basınçları aynı kişi tarafından istirahat halinde, oturur pozisyonda, sağ koldan ölçüldü.

Ayrıntılı endokrinolojik muayene sonrası stria, akantozis nigrikans ve guatr olup olmadığı kaydedildi. Pubertal gelişim Tanner evrelendirmesine göre değerlendirildi. Kızlarda meme gelişiminin Tanner evrelendirmesine göre Evre 2 ve üzeri olması pubertal gelişim bulgusu olarak değerlendirildi (Ten & Maclaren, 2004). Hirsutizm skorlaması Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemine göre yapıldı. Modifiye Ferriman-Gallwey puanlaması ile derecelendirildiğinde puanı 8'in altında olanlar normal, 8-15 arası olanlar hafif, 16-25 olanlar orta, >25 olanlar ise ağır hirsutizm olarak kabul edildi (Ehrmann vd., 1995).

Olguların açlık kan şekeri, açlık insülin, total kolesterol, trigliserit, LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ve HDL-kolesterol (yüksek dansiteli lipoprotein) değerleri kaydedildi. Homeostasis model assesment insulün resistance (Homa-IR) indeksi, insülin direncini (ID) değerlendirmede kullanıldı. Homa-IR, "Açlık plazma insülini (µU/ml) X Açlık Plazma Glukozu (mg/dl) /405" formülü kullanılarak hesaplandı ve oranın 4'ün üzerinde olması insülin direnci lehine kabul edildi (Ten & Maclaren, 2004; Kurtoglu vd., 2010). Rutin PKOS tetkikleri olan FSH (folikül uyarıcı hormon), LH (luteinizan hormon), östrodiol, 17-OH progesteron, serbest ve total testosteron, SHBG (seks hormon bağlayıcı globülin) tetkikleri enzimatik renk değişikliği yöntemiyle ölçüldü (AU5800 Beckman coulter analiz cihazı).

Total testosteron düzeyinin ≥ 55 ng/dl'nin üzerinde olması hiperandrojenizm olarak değerlendirildi.

Hastalara aynı radyolog tarafından suprapelvik ultrasonografi (USG) yapıldı. USG'de 12 veya daha fazla sayıda folikül varlığı ve/veya over hacminin 10 ml'yi aşmış olduğunun gösterilmesi PKOS lehine kabul edildi.

Serum ürokortin 2-3 ve AMH düzeyi ölçümü için ürokortin 2-3 ve AMH elisa kitleri kullanıldı (Enzym Linked Immunosorbent Assay Method, Biosearch-Laboratory Medicine, Inc.). Olgular PKOS tanısı alan ve sağlıklı kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı.

Gruplar demografik veriler, vücut ölçümleri, kan basıncı, kan lipit değerleri, FSH, LH, serbest testosteron, total testosteron, SHBG, serum ürokortin 2-3, AMH düzeyi, hirsutizm derecesi ve androjen düzeylerine göre karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics Version 22 paket programı ile yapıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square ve Fisher's Exact testi, sürekli verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve Student T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. $p < .05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya, yaşları 14-18 yıl arasında değişen 37 PKOS (ortalama yaş: 16.1 ± 0.98 yıl) tanısı alan ve 39 gönüllü kontrol (ortalama yaş: 16.1 ± 1.08 yıl) olmak üzere 76 olgu alındı.

Her iki grup arasında yaş, boy SDS ve VA ağırlığı açısından anlamlı fark saptanmazken ($p > .05$), VKİ SDS, bel çevresi ve kol çevresi ölçümü PKOS grubunda anlamlı yüksek saptandı ($p < .05$) (Tablo 1).

Obezite, akne, alopesi, hirsutizm, akantozis, stria, oligoamone varlığı PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < .01$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların klinik ve antropometrik bulgularının karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=37)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Yaş (yıl)	16.1±0.98	16.1±1.08	P > .05
VA (SDS)	1.86±2.04	1.75±7.44	P > .05
Boy (SDS)	0.35±0.82	0.78±0.82	P > .05
VKİ (SDS)	1.36±1.13	0.41±1.06	P < .01
Bel Çevresi (cm)	77.6±11.30	71.6±6.01	P < .01
Kol çevresi (cm)	26.8±3.91	23.8±2.73	P < .01
Hirsutizm	34 (%91.9)	1 (%2.6)	P < .01
Oligomenore	31 (%83.8)	1 (%2.6)	P < .01
Akne	28 (%75.7)	17 (%43.6)	P < .01
Stria	26 (%70.3)	10 (%25.6)	P < .01
Alopesi	18 (%48.6)	0	P < .01
Akantozis	15 (%40.5)	1 (%2.6)	P < .01
Obezite	14 (%37.8)	2 (%5.1)	P < .01

Veriler ortalama±SS olarak verilmiştir. VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, istatistiksel yöntem: Student T test

Olguların tamamı pubertal olup, meme gelişimi PKOS olgularının %2.7'sinde evre 3, %43.2'sinde evre 4, %54.1'inde evre 5 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise %38.5 olgunun meme gelişimi evre 4, %61.5 olgunun meme gelişimi evre 5 saptanmış olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > .05$).

Hirsutizm açısından değerlendirilme yapıldığında; PKOS grubunda %45.9 olguda hafif, %35.1 olguda orta, %10.8 olguda ağır hirsutizm saptanırken, %8.1 olguda hirsutizm yok idi. Kontrol grubunda olguların %97.4'ünde hirsutizm saptanmazken, %2.6'sında hafif hirsutizm tespit edildi ($p < .05$).

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde ortalama açlık kan şekeri, HDL- ve LDL-kolesterol, trigliserit, total kolesterol ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > .05$) (Tablo 2).

Tablo 2. PKOS ve Kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n=37)	Kontrol grubu (n=29)	*P değeri
AKŞ (mg/dl)	89.2±11.89	94.8±18.52	p>.05
HDL (mg/dl)	51.27±10.68	51.42±10.58	p>.05
LDL (mg/dl)	100.02±27.79	101.71±24.45	p>.05
Trigliserit (mg/dl)	91.01±46.26	87.85±33.89	p>.05
Kolesterol (mg/dl)	171.56±30.83	175.85±30.50	p>.05
HOMA-IR	3.19±1.95	2.84±1.37	p>.05

Veriler ortalama±SS olarak verilmiştir, * Student T test

PKOS grubunda, FSH, östrodiol, progesteron, 17-OH-P, Prolaktin, SHBG düzeyleri pubertal yaş grubuna göre normal sınırlarda saptanırken, total ve serbest testosteron, LH, Dehidroepiandrosteron (DHEAS) düzeyleri yaş grubuna göre yüksek saptandı ve bu grupta median LH/FSH oranı 2.07 olarak hesaplandı (Tablo 3). Çalışmamızda LH/FSH oranı 22 (%59.4) olguda ≥ 2 , total testosteron düzeyi 17 (%45.9) olguda ≥ 55 ng/dl ve serbest testosteron düzeyi ise 1 (%2.7) olguda ≥ 9 pg/ml tespit edildi.

PKOS tanılı olguların suprapelvik USG sonuçları değerlendirildiğinde; ortalama over volümü 15.83±1.63 ml saptanırken, en büyük over volümü 47 ml, ortalama over kist sayısı 9.83±0.55 olarak bulundu.

Tablo 3. PKOS grubunda hormonal değerler

	Ortalama değerler
Folikül stimulan hormon (FSH) (mIU/ml)	5.47±2.10
Luteinizan hormon (LH) (mIU/ml)	13.16±12.54
Östrodiol (pg/ml)	71.59±69.07
Total Testosteron (ng/dl)	53.71±21.87
Serbest Testosteron (pg/ml)	2.93±2.29
Dihidroepiandrosteron sülfat (ug/dl)	354.65±141.69
Seks hormon bağlayıcı globulin (nmol/L)	32.31±20.71
Prolaktin (ng/ml)	15.52±7.09
17-OH Progesteron (ng/ml)	1.7±0.66
Progesteron (ng/ml)	1.34±1.18
LH/FSH	2.32±1.47

PKOS ve kontrol grubunun AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > .05$) (Tablo 4).

Tablo 4. PKOS ve Kontrol grubunun AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 düzeylerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu	Kontrol Grubu	*P değeri
AMH (ng/ml)	10.4 (2-62)	15.6 (15.6-42.5)	p>.05
Ürokortin 2 (pmol/L)	163 (17.1-994)	128.6 (10.4-997.5)	p>.05
Ürokortin 3 (pmol/L)	109.9 (20.4-1468)	106.9 (23.4-801)	p>.05

Veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir ($p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir), *İstatistiksel yöntem (Mann-Whitney U testi), AMH: Antimüllerien hormon

Hirsutizm şiddetine göre PKOS'lu olgular hafif ve orta-ağır hirsutizm olarak iki grupta değerlendirildiğinde AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > .05$) (Tablo 5).

Tablo 5: PKOS hastalarında hirsutizm derecesine göre AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 düzeylerinin karşılaştırılması

	Hafif hirsutizm n=17	Orta-Ağır hirsutizm n=17	*P değeri
AMH (ng/ml)	4.89 (2.01- 47.76)	12.49 (2.72-62.14)	p>.05
Ürokortin 2 (pmol/L)	129.45 (27-981.3)	345.54 (50- 993.94)	p>.05
Ürokortin 3 (pmol/L)	92.98 (20.43 - 1143.60)	266.80 (65.23 - 1468.27)	p>.05

Veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. *İstatistiksel yöntem (Mann-Whitney U testi), AMH: Antimüllerien hormon

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubunda AMH ile hem ürokortin 2 hem de ürokortin 3 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 6). LH, FSH, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG düzeyleri ile AMH, ürokortin 2 ve ürokortin 3 düzeyleri arasında korelasyon gösterilemedi ($p > .05$).

Tablo 6. PKOS ve kontrol grubunda AMH düzeyleri ile ürokortin 2-3 arasındaki korelasyon

	PKOS Grubu		Kontrol Grubu	
	rho	p	rho	p
Ürokortin 2	0.928	<.001	0.931	<.001
Ürokortin 3	0.903	<.001	0.914	<.001

Tartışma

PKOS birçok metabolik ve hormonal bozuklukla karakterize olan ve reproduktif dönemde ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik bulgular arasında adet düzensizliği, hirsutizm, kilo alma, akne, akantosis nigrikans, alopesi ve stria yer almaktadır. Ayrıca son yıllarda adölesanlarda artan obezite sorunu nedeniyle hastalığın adölesanlarda daha sık görülmeye başladığı düşünülmektedir (Farquhar, Birdsall, Manning, Mitchell, & France, 1994). Menstrüel düzensizlikler PKOS'lu adölesanlarda sıklıkla en erken görülen klinik belirtidir. Nair ve diğerleri (2012) 15-17 yaş arası 136 adölesanla yaptıkları çalışmada %59.9'unda adet düzensizliği saptamışlardır. Ülkemizde Yetim ve diğerleri (2016) 53 adölesanla yaptıkları çalışmada olguların %83'ünde oligomenore/amonere saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %83.8'inde adet düzensizliği saptanmış olup, düzensiz menstrüel siklusların adölesanlarda önemli bir PKOS bileşeni olduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan çalışmalarda PKOS fizyopatolojisinde etkili olan en önemli çevresel risk faktörünün obezite olduğu ve PKOS'lu hastaların %50'sinin obez veya fazla kilolu olduğu gösterilmiştir (Azziz vd., 2006; Broekmans vd., 2006). İspanya, Çin, İtalya ve Amerika'da yapılan bir çalışmada PKOS olgularının sırasıyla; %20, %43, %38 ve %69 oranında obez olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda PKOS grubunda obezite %37.8 oranında saptanırken, kontrol grubunda %5.1 olarak tespit edilmiştir. PKOS patofizyolojisinde rol oynayan gonadal disfonksiyon ve insülin direncinin her ikisinin de VKİ ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Hızlı ve diğerlerinin (2013) yaptığı çalışmada VKİ arttıkça menstrüel düzensizliklerde, akne ve hirsutizm oranında anlamlı artış olduğu belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da PKOS'lu olgularda VKİ kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<.05$).

Androjen fazlalığı PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Yetişkin PKOS olgularının çoğunluğunda (>%80) hiperandrojenemi vardır (Azziz vd., 2006). Adölesanların en sık dermatolojik şikayeti olarak görülen aknenin PKOS'lu hastaların %15-25'inde izlendiği belirtilmektedir (Goldzieher, 1981; Eilertsen TB vd., 2012). Yapılan çalışmalarda adölesan popülasyonunda ciddi akne varlığının DHEAS seviyeleri ile ve daha az derecede de total ve serbest testosteron seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Boomsma, Fauser & Macklon, 2008). Bizim çalışmamızda PKOS grubunun %75.7'sinde, kontrol grubunun ise %43.6'sında akne saptandı. Ancak çalışmamızda kontrol grubunda da akne oranının yüksek olması, akne vulgarisin PKOS tanısında ayırt edici klinik özellik olarak kullanımının doğru olmayabileceğini düşündürmektedir.

Yetişkin PKOS olgularının yaklaşık %60'ında görülen hirsutizmin adölesan dönemde yetişkin döneme kıyasla daha az belirgin olduğu saptanmıştır (Azziz vd., 2006, Pfeifer & Kives, 2009). Yetim ve diğerleri (2016) 53 PKOS tanılı adölesanla yaptığı çalışmada olguların %85'inde hirsutizm saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PKOS tanılı olguların %91.9'unda hirsutizm saptanırken, kontrol grubunda bu oran %2.6 idi.

Yetişkinde ve adölesanda androjenik alopesinin prevalansı hakkında ise çok az bilgi mevcuttur. Cela ve diğerleri (2003) androjenik alopesinin PKOS'lu olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda

PKOS tanılı olgularda %48.6 alopesi saptanırken, kontrol grubunda alopesiye rastlanılmadı.

2003'de Rotterdam'da toplanan ESHRE/ASRM çalıştayında polikistik over morfolojisi (PKOM); ultrasonografik incelemede büyüklüğü 2-9 mm arasında değişen, 12 veya daha fazla sayıda folikülün varlığının ve/veya over hacminin 10 ml'yi aşmış olduğunun belirlenmesi olarak tanımlanmıştır (Hassan & Gordon, 2007). Hoff ve diğerleri (2000) düzenli menstrüel siklusları olan kızların %9'unda düzensiz menstruasyonu olanların %54.5'inde polikistik overleri gözlemlemişlerdir ve yüksek androjen seviyeleri ile ilişkili bulmuşlardır. Nair ve diğerleri (2012) yaptıkları çalışmada PKOS'lu adölesanların %47.8'inde USG'de polikistik over görünümünü rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %89'unda USG'de PKOM saptandı.

Genel popülasyondaki adölesanların %5'inin, PKOS tanısı konulan adölesanların ise üçte birinin metabolik sendrom kriterlerini taşıdığı rapor edilmiştir (Coviello, Legro & Dunaif, 2006; Alemzadeh, Kichler & Calhoun, 2010). Coviello ve diğerleri (2006) VKİ'den bağımsız olarak PKOS ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiye işaret etmişlerdir. Abdominal obezite PKOS olgularında sıklıkla ve PKOS tanısı konulan adölesanlarda artmış metabolik disfonksiyon ile ilişkilidir. Çalışkan ve diğerleri (2007) üreme çağındaki kadınlarda yaptıkları çalışmada metabolik sendrom oranını PKOS tanılı olgularda, sağlıklı gruba oranla daha yüksek saptamışlardır. Alemzadeh ve diğerleri (2010) yaptığı çalışmada PKOS tanısı almış adölesanlarda yüksek derecede insülin direnci saptamışlardır. PKOS tanısı alan adölesanlarda lipit anormallikleri de bildirilmiştir. Furuzetti ve diğerleri (2009) yaptığı çalışmada trigiseritler ve LDL düzeylerini daha yüksek saptamışlardır. Sawathiparnich ve diğerleri (2005) ve Leibel ve diğerleri (2006) yaptığı çalışmalarda PKOS tanısı konulan adölesanlarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus riskini yüksek tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde ortalama açlık kan şekeri, HDL- ve LDL- kolesterol, trigliserit, total kolesterol ve HOMA-IR değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda PKOS grubunda İD ve MS yüzdesinin literatüre göre daha düşük bulunmasının nedeninin olguların erken tanı almasına bağlı olabilir.

Androjen fazlalığı PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Her ne kadar normal puberte sırasında androjen seviyelerinde fizyolojik bir artış varsa da, biyokimyasal hiperandrojenemi PKOS'un tanımlayıcı özelliği olmaya devam etmektedir. Günümüzde adölesanlarda PKOS tanısı için kullanılabilen spesifik androjen seviyesi aralığı yoktur. PKOS'lu hastaların biyokimyasal incelemesinde, LH hakimiyeti beklenmektedir ve hastaların %70'inde LH/FSH oranı >3 olarak bildirilmiştir (Dunaif vd., 2001). Bizim çalışmamızda LH/FSH oranı 2.32 ± 1.47 olarak saptandı. LH/FSH oranında artış olması tanıyı desteklese de tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır. Literatürde Vink ve diğerleri (2006) tarafından yapılan ve SHBG ve PKOS'un sinerjik ilişkisini inceleyen bir çalışmada PKOS'lu olgularda SHBG düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. Topçu ve diğerleri (2014) adölesan PKOS tanılı olgular ve reproduktif dönemdeki PKOS tanılı kadınları karşılaştırdığı çalışmada adölesan grupta LH/FSH oranı, serum FSH, LH, E2, prolaktin, total ve serbest testosteron düzeylerini anlamlı yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda PKOS grubunda

çalışılan hormonal tetkikler değerlendirildiğinde FSH, östrodiol, progesteron, 17-OHP, Prolaktin, SHBG düzeyleri pubertal yaş grubuna göre normal sınırlarda saptanırken, T, testosteron, S. testosteron, LH, DHEAS düzeyleri literatüre uyumlu olarak yaş grubuna göre yüksek saptandı.

Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanan AMH over rezervini direkt gösterebilmesi, foliküler fazda değişmeyen düzeyleri, tek ölçümün yeterli olması, PKOS tanısı ve sınıflandırmasında kullanımı nedeniyle erişkinlerde değerli bir belirteçtir. PKOS'lu erişkin hastalarda AMH düzeyinin 2-3 kat hatta daha fazla yükseldiği gösterilmiştir (Piouka vd., 2009). Hızlı ve diğerleri (2013) 49 PKOS tanılı adölesanın katıldığı çalışmada tedavi sonrası AMH değerlerinde anlamlı düşüş olduğunu rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası serum AMH düzeyleri ile sol over volümü arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (rho:0.310/p:0.018). Yetim ve diğerleri (2016) 53 adölesanla yaptıkları çalışmada AMH düzeylerini belirgin yüksek saptamışlardır. Cengiz ve diğerlerinin (2014) yaptığı obez ve obez olmayan 58 adölesanın katıldığı çalışmada her iki grup arasında AMH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Villarroel ve diğerleri (2015) obez olmayan, düzenli menstrüel siklusu olan 74 adölesanla yaptığı çalışmada olgular PKOM olan ve olmayan olarak karşılaştırıldığında PKOM olanlarda serum AMH düzeylerini anlamlı yüksek saptamışlardır. Sopher ve diğerlerinin (2014) obez olmayan 31 adölesan kızla yaptığı çalışmada PKOS tanısı alan adölesanlarda AMH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada PKOS tanısı alan ve olmayan her iki grup arasında AMH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, her iki grupta AMH ile ürokortin 2 ve 3 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. Bu bulgu ürokortin 2 ve 3'ün de over rezervi için bir belirteç olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir.

Ürokortin-3'ün insülin direncinde artış gösteren klinik durumlar ile birliktelik gösterebileceği bilinse de; ürokortin-3 ile PKOS arasındaki potansiyel birlikteliğe ilişkin veriler yeterli değildir. Çalışmamızda ürokortin 2 ve ürokortin 3 ile insülin direnci, AKŞ, HOMA-IR, trigliserit, kolesterol, LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı verilere ulaşılmadı. Temur ve diğerleri (2016) çalışmalarında ürokortin 3 düzeylerini PKOS grubunda sağlıklı adölesan kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Literatürde ürokortin 2-3 ve PKOS arasındaki ilişkiyi gösteren erişkin ve adölesanlarda yapılmış başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ürokortin 2 ve 3 düzeyleri ile klinik bulgular ve LH, LH/FSH oranı, serbest testosteron, total testosteron düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç

Çalışmamızda AMH ile ürokortin 2 ve 3 düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğunu saptamamıza rağmen, ürokortin 2-3 ve AMH düzeyleri ile PKOS arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda daha fazla sayıda adölesan olgu ile yapılacak olan çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
- Piouka A et al.:Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E238, 2009.
- Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 389-397.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2006). Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91: 4237-4245.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1): 41-47.
- Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, & Neyzi O. (2006). Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr*, 95(2):194-198.
- Hatipoglu, N., Ozturk, A., Mazicioglu, M. M., Kurtoglu, S., Seyhan, S., & Lokoglu, F. (2008). Waist circumference percentiles for 7 to 17 years old Turkish children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 167(4):383-389.
- Ten S., & Maclaren, N. (2004). Insulin Resistance Syndrome in children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89: 2526-2539.
- Ehrmann, D.A., Sturis, J., Byrne, M. M., Karrison, T., Rosenfield, R. L., & Polonsky, K. S. (1995). Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 96: 520-527.
- Kurtoglu, S., Hatipoglu, N., Mazicioglu, M., Kendirci, M., Keskin, M., & Kondolot, M. (2010). Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: Homa-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 100-106.
- Farquhar, C. M., Birdsall, M., Manning, P., Mitchell, J. M., & France, J. T. (1994). The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Australian and NewZealand Obstetrics and Gynaecology*, 34:67-72.
- Nair, M. K., Pappachan, P., Balakrishnan, S., Leena, M. L., George, B., & Russell, P. S. (2012). Menstrual irregularity and poly cystic ovarian syndrome among adolescent girls-a 2 year follow-up study. *Indian Journal of Pediatrics*, 79: 69-73.
- Yetim, A., Yetim, Ç., Baş, F., Erol, O. B., Çiğ, U., Uçar, A., & Darendeliler, F. (2016). Anti-Müllerian hormone and inhibin-A levels may be used as surrogates of polycystic ovary syndrome in adolescents, but not inhibin-B or insulin-like peptide-3:Preliminary results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 10: 3253-3255.
- Broekmans, F. J., Knauff, E. A. H., Valkenburg, O., Laven, J. S., Eijkemans, M. J., & Fauser, B. C. J. M. (2006). 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 & Gynaecology*, 113:1210-1217.
- Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:162-168.
- Hızlı, D., Kosger, H., Hacvelioglu, S., Kosus, N., Kosus, A., Kamalak, Z., & Akcal, B. (2013). The Effect of Body Mass Index on Acne, Hirsutism and Menstrual Irregularity Symptoms in Turkish Adolescent Girls. *Gazi Medical Journal*, 24: 67-69.
- Goldzieher JW. (1981). Polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility*, 35:371-394.
- Eilertsen, T. B., Vanky, E., & Carlsen, S. M. (2012). Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphological description be replaced? *Human Reproduction*, 27(8):2494-2502.
- Boomsma, C. M., Fauser, B. C., & Macklon, N. S. (2008). Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 26: 72-84.
- Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 129-152.

- Cela, E., Robertson, C., Rush, K., Kousta, E., White, D. M., Wilson, H., Lyons, G., Kingsley, P., McCarthy, M. I., & Franks, S. (2003). Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology*, *11*; 149(5): 439-442.
- Van Hooff, M. H., Voorhorst, F. J., Kaptein, M. B., Hirasings, R. A., Koppenaar, C., & Schoemaker, J. (2000). Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertility and Sterility*, *74*: 49-58.
- Coviello, A. D., Legro, R. S., & Dunaif, A. (2006). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*: 492-497.
- Alemzadeh, R., Kichler, J., & Calhoun, M. (2010). Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, *162*: 1093-1099.
- Çalışkan, E., Kılıç, T., Bodur, H., & Zeteroğlu, Ş. (2007). The frequency of metabolic syndrome in women with polycystic ovaries at reproductive ages and comparison of different metabolic syndrome diagnostic criteria. *Journal Of The Turkish-German Gynecological Association*, *8*:402-407.
- Furuzetti, F., Perini, D., Lazzarini, V., Parrini, D., & Genazzani, A. R. (2009). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertility and Sterility*, *92*: 626-634.
- Sawathiparnich, P., Weerakulwattana, L., Santiprabhob, J., & Likitmaskul, S. (2005). Obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome (PCOS) have more severe insulin resistance measured by HOMA-IR score than obese girls without PCOS. *J Med Assoc Thai*, *88*: 33-37.
- Leibel, N.I., Baumann, E., Kocherginsky, M., & Rosenfield, R. L. (2006). Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*(4): 1275-1283.
- Dunaif, A., Wu, X., Lee, A., & Diamanti-Kandarakis, E. (2001). Defects in insulin receptorsignaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *281*: E392-E399.
- Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;*91*:2100.
- Topçu, H. O., Topçu, S., Oskovi, A., & Güzel, A. (2014). Comparison of the clinical and laboratory outcomes in adolescent and adults with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology*, *11*: 82-84.
- Cengiz, H., Ekin, M., Dagdeviren, H., Yıldız, S., Kaya, C., & Kanawati, A. (2014). Comparison of serum anti-müllerian hormone levels in normal weight and overweight-obese adolescent patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *180*: 46-50.
- Villarreal, C., Lopez, P., Merino, P. M., Iniguez, G., & Sir-Peterman, T. (2015). Hirsutism and oligomenorrhea are appropriate screening criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecological Endocrinology*, *31*: 625-629.
- Sopher, A. B., Grigoriev, G., Laura, D., Cameo, T., Lerner, J. P., Chang, R. J., & McMahon, D. J. (2014). Anti-Müllerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *27*: 1175-1179.
- Temur, M., Yılmaz, Ö., Aksun, S., Özün Özbay, P., Calan, M., Küme, T., Karakulak, M., & Korkmaz, H. A. (2016). Increased circulating urocortin-3 levels is associated with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, *32*(3):218-222.