

POLİKİSTİK OVER HASTALIĞINDA (PCOD) NORMAL BÜYÜKLÜKTE
OVERLERİ OLANLARLA BÜYÜK OVERLİ OLGULARIN KLİNİK VE
ENDOKRİNOLOJİK FARKLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI

ACAR, B.

ÖZET: Klinik, ultrasonografik ve endokrinolojik incelemeler sonucu polikistik over hastalığı (PCOD) tanısı almış 58 olgu üzerinde çalışıldı. Ultrasonografik incelemeler sonucunda bu olgulardan 16'sında overlerin büyümediği görüldü. Normal over büyüklüğü gösteren olguların klasik PCOD'dan farklı klinik ve endokrinolojik bulgular gösterip göstermediği araştırıldı. Bu iki grup arasında, hastaların yaşı ve semptomların süresi açısından bir fark bulunamadı. Büyük overli polikistik over (PCO)'li olgularda oligomenore, hirsutismus ve obesite, normal büyüklükte overli olanlarda da disfonksiyonel kanama daha fazla oranda saptanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunamadı. Büyük overli PCO'li olgularda serum luteinize edici hormon (LH) ve dehidroepandrosteron sulfat (DHEA-SO₄) düzeyleri ve LH/FSH oranı, normal volümlü overleri olanlarda ise serum prolaktin (PRL) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyleri daha fazla oranda yüksek bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Büyük overli PCO'li hastalarda serum hormon düzeyleri arasında hiç bir korelasyon saptanamamış olup, normal over volümlü olgularda serbest testesteron (FT) ile DHEA-SO₄ arasında pozitif, serum FT ve DHEA-SO₄ düzeyleri ile LH/FSH oranları arasında da negatif korelasyonlar gözlemlendi. Tüm bu bulgular; PCOD'nın patogenezinde bilinmeyen bazı faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürdü.

ABSTRACT: Berrin ACAR, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics. Investigation of clinical and endocrinological differences in cases of polycystic ovarian disease (PCOD) with ovaries of normal and large size.

58 cases were studied following the establishment of a diagnosis of polycystic ovarian disease on the basis of clinical, ultrasonographic and endocrinologic examinations. In 16 of the cases, ultrasonographic examination revealed ovaries of normal-size. It was investigated whether

Doç.Dr.Berrin ACAR, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

cases with normal-size ovaries would exhibit clinical and endocrinological findings differing from those of conventional PCOD. No difference was observed between these two groups in relation to the age of the patients and the duration of the symptoms. Oligomenorrhea, hirsutism, and obesity in cases of PCOD with large size ovaries, and dysfunctional bleeding in those with ovaries of normal size were more common findings, without statistically significant differences between the two groups. In cases of PCOD with large size ovaries, serum luteinizing hormone (LH) and Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-SO₄) levels and LH/FSH ratio were found to be mostly high, while in those with normal-size ovaries, serum prolactin (PRL) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels were usually high, without any statistically significant differences being observed. In cases of PCOD with large size ovaries, no correlation was established between the serum hormone levels, while a positive correlation was observed between serum free testosterone (FT) and DHEA-SO₄, and negative correlations between serum FT, DHEA-SO₄ levels and LH/FSH ratio, in cases with normal size ovaries. All these findings suggest that some unknown factors might play a part in the pathogenesis of PCOD.

Anahtar sözcükler: Polikistik over hastalığı, ultrasonografik inceleme, over büyüklüğü, klinik ve endokrinolojik bulgular.

Key words: Polycystic ovarian disease, ultrasonographic examination ovarian size, clinical and endocrinological findings.

GİRİŞ: Ultrasonografik değerlendirmeler arttıkça, PCOD'da da değişik sonografik görünümünün olabileceği saptanmıştır (1,2,3,4). Klinik ve endokrinolojik olarak PCOD'ı destekleyen, sonografik görünümünde PCOD'ını düşündürdüğü durumlarda over volümünün artmadığı olgular saptanmıştır (1,3,4). PCOD'da over volümü normal bulunan olguların, klasik PCOD'da görülen iri overli olgulardan klinik ve endokrinolojik farklılıklar gösterip göstermediğini araştıran tek Türk çalışma vardır (3,5). Literatürde yeterli çalışma olmaması bu çalışmanın yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

MATERYAL METOD: Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına son üç senede başvuruda bulunan 82 kadın üzerinde yapıldı. Bu olgulardan 26'su kontrol grubu olarak seçilmiş olup, yaş ortalaması 23±6,2 idi. Düzenli menstruel siklus gören, hirsutizmü ve galaktoreyi olmayan ve pelvik muayeneleri normal olan fertil kadınlardı. Bu olgularda ovulasyonun olduğu bazal ısı grafileri (BBT) ile belirlendi.

Klinik bulgular, pelvik muayene, ultrasonografik incelemeler ve serum hormon düzeylerine göre PCOD'ı düşünülen 58 hasta araştırma grubu olarak seçildi. Bu olguların yaş ortalaması $29 \pm 5,09$ olup 30'u bekar, 28'i evli idi. Olgularda ovulasyonun olmadığı; BBT, serumda progesteron saptanması ve endometrial biopsi yöntemlerinden biri kullanılarak gösterildi.

Hastalardan rutin olarak tiroid testleri, sella grafisi ve adrenal ultrasonografi istendi. Pelvik ultrasonografi, Kretz Technic Combison 320 real-time scanner, 3,5 MHz transducer kullanılarak, dolu mesane tekniği ile yapıldı. Overlerin volümü $\pi/6 \times \text{genişlik} \times \text{uzunluk} \times \text{kalınlık}$ formülüne göre bulundu. Sağ ve sol overden büyük olanı değerlendirilmeye alındı.

PCO'lı olgulardan ancak 50'sinde serumda FSH, LH, PRL, FT ve DHEA-SO₄ düzeylerine bakılabildi. Serumlar, adet gören kadında erken foliküler fazda, amenoreesi olanlarda herhangi bir günde, sabah saat 8⁰⁰ de antekübital venden kan alınarak elde edildi. -20°C'de saklandı. Serum FSH ve LH düzeylerini saptamada double antibody I¹²⁵ radioimmünoassay tekniği kullanıldı (Kit katalog No: KFSD 2 ve KLMD 2). Metodun intra ve interassay sapmaları ve sensitivitesi FSH için %5,5, %7,7 ve 1,2 mIU/ml, LH içinde %7, %8,3, ve 2 mIU/ml idi. Serum PRL ve FT düzeylerinin saptanmasında solidphase I¹²⁵ radioimmünoassay tekniği kullanıldı (Kit katalog No: TKPP 2 ve TKTF 2). Metodun intra ve interassay sapmaları ve sensitivitesi PRL için %7,7, %9,1 ve 3,7 ng/ml, FT içinde %4, %8 ve 0,15 pg/ml idi. Serum DHEA-SO₄ düzeylerini saptamada (no-extraction)-solid phase I¹²⁵ radioimmünoassay tekniği kullanılmış olup, intra ve interassay sapmaları ve sensitivite %5,3, %7 ve 2,1 ug/dl idi (kit katalog No: KKDS 2).

İstatistiksel değerlendirmelerde, student t, multiple regresyon analizi ve ki-kare testleri uygulandı. Değerlendirmeler bilgisayarla yapıldı.

BULGULAR: PCO'lı hastaların tüm klinik ve pelvik muayene bulguları tablo 1'de gösterildi. Sağlıklı kadınlarda₃ ultrasonografik değerlendirme sonucu, ortalama over volümü $10,2 \pm 2,8 \text{cm}^3$ (ortalanca 10cm^3) bulundu. Pelvik muayenede over büyüklüğü normal bulunan 10 olgu ve obesite nedeni ile muayenede overleri değerlendirilemeyen 6 olguda ultrasonografik olarak over volümlerinin artmadığı görüldü. Normal büyüklükte overleri olan PCO'lı hastalar için bulunan ortalama over volümü $9,6 \pm 1,9 \text{cm}^3$ (ortalanca 10cm^3) idi. PCO'lı olguların geri kalanında overler büyük olup, ortalama over volümü $25,1 \pm 7,2 \text{cm}^3$ (ortalanca 18cm^3) idi. Bu iki grup PCO'lı hastalarda over volümü açısından anlamlı bir farklılık vardı ($t = -3,572$ $p < 0,0005$).

Over volümü normal ve artmış olan PCO'li olgular klinik ve hormonal bulgular açısından karşılaştırıldı.

PCO'li olguların ortalama yaşı; over volümü normal ve artmış olanlar için sırasıyla $24 \pm 4,65$ ve $23,7 \pm 5,26$ idi. Bu iki grup PCOD'ı yaş açısından farklılık göstermiyordu ($t=0,616$ $p > 0,05$).

Semptomların süresi açısından da, bu iki grup karşılaştırıldığında normal overli grup için $6,64 \pm 4,88$ sene, (ortalanca 5 sene) ve overleri büyük olanlar için $6,68 \pm 0,76$ sene (ortalanca 6 sene) olup arada fark yoktu ($t=-0,153$, $p > 0,4$).

Siklus bozuklukları açısından değerlendirildiğinde, büyük overli PCO'li olgularda oligomenore %14 oranında fazla görülürken, normal over volümü gösteren olgularda da disfonksiyonel kanamaların %10 oranında fazla olduğu saptandı. Ama istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gösterilemedi (Tablo 2).

Hirsutismus ve obesitenin büyük overli PCO'li olgularda %11 ve %5 oranında fazla olduğu belirlendi. Gene istatistiksel bir anlamlılık bulunamadı.

Serum hormon düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, büyük overli PCO'li grupta normal volüm gösterenlere göre serum LH ve DHEA- SO_4 düzeylerinin ve LH/FSH oranının sırasıyla %7, %14, ve %14 oranında daha yüksek bulunduğu, overleri normal olanlarda da serum PRL ve FSH düzeylerinin %18 ve %25 oranında daha yüksek saptandığı belirlendi. İstatistiksel bir anlamlılık gösterilemedi (Tablo 3).

Her iki grup PCOD'da da serum hormon düzeyleri arasındaki korelasyonlar araştırıldı. Over volümü normal olan PCO'li olgularda serum FT ile DHEA- SO_4 düzeyleri arasında pozitif ve serum FT düzeyleri ile LH/FSH oranları arasında da negatif korelasyonlar saptandı ($r=0,60$, $p < 0,025$; $r=0,58$, $p < 0,05$) (Grafik 1 ve 2). Serum DHEA- SO_4 düzeyi ile LH/FSH oranı ve serum PRL ve LH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyonlar vardı (Grafik 3 ve 4). Büyük overli PCO'li grupta yalnızca serum FT ve DHEA- SO_4 düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon gözlemlendi (Grafik 5). Serum hormon düzeyleri arasında saptanan tüm korelasyon değerlendirmeleri tablo 4'de gösterildi.

Klinik ve Pelvik Muayene Bulguları	Hasta Sayısı
SİKLAŞ BOZUKLUKLARI:	
Amenore	11
Oligomenore	28
Düzensiziyonel Kanama	14
Düzenli Sıkus	5
Hirsutizm	37
Obesite	20
infertilite	22
Pelvik Muayene	
Normal Büyüklükte Over	10
Büyük Over	30
Değerlendirilemeyenler	18

Tablo 1: PCO'li olguların klinik ve pelvik muayene bulguları

Hasta Sayısı	Normal Büyüklükte Over PCO	Büyük Overli PCO	İstatistik
Klinik Bulgular			χ^2 p.
Amenore	3(%19)	8(%19)	0.122 > 0.7
Oligomenore	6(%38)	22(%22)	0.518 > 0.3
Düzensiziyonel K.	5(%31)	9(%21)	0.192 > 0.5
Düzenli Sıkus	2(%12)	3(%7)	0.016 > 0.9
Hirsutizm	9(%56)	28(%67)	0.187 > 0.5
Obesite	5(%31)	15(%36)	0.00011 > 0.95

Tablo 2:Over volümlü normal bulunanlarla, iri overli PCO'li olguların klinik bulgularının karşılaştırılması

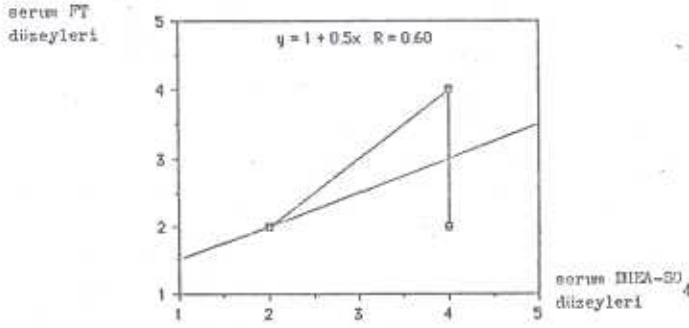
Hasta sayını	Normal Büyüklükte Over-	Büyük overli PCO	İstatistik
Hormon Düzeyleri	leri olan PCO olguları	olguları	x ² p
LH.No maiden	3(%50)	10(%28)	0.01 0.9
FSH. " "	7(%50)	9(%25)	1.86 0.1
LH/FSH. " "	7(%50)	23(%64)	0.335 0.5
FT " "	6(%43)	15(%42)	0.059 0.8
DHEA-50 " "	2(%14)	10(%28)	0.402 0.5
PRL " "	8(%57)	14(%39)	0.723 0.3

Tablo 3: Over volümü normal bulunanlarla, iri overli PCO'li olguların serum hormon düzeylerinin normalden yüksek bulunma oranları ve bunların karşılaştırılması.

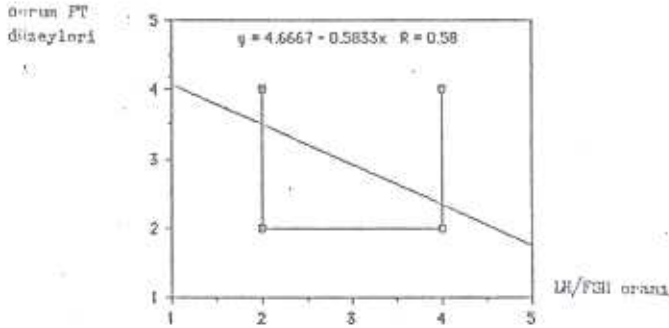
Hormonlar Arası Korelasyonlar	Normal Büyüklükte PCO		Büyük Overli PCO	
	r	p	r	p
FT-DHEA_50_4	+0.60	< 0.025	+0.32	> 0.05
FT_PRL	0.12	> 0.25	0.20	> 0.25
FT_LH	0.22	> 0.25	0.19	> 0.25
FT_FSH	0.25	> 0.25	0.20	> 0.25
FT_LH/FSH	-0.58	< 0.05	0.09	> 0.25
DHEA_50_4_PRL	0.25	> 0.25	0.27	> 0.1
DHEA_50_4_LH	0.23	> 0.25	0.17	> 0.25
DHEA_50_4_FSH	0.03	> 0.25	0.22	> 0.25
DHEA_50_4_LH/FSH	-0.52	> 0.05	0.20	> 0.25
PRL_LH	-0.41	> 0.1	0.27	> 0.25
PRL_LH/FSH	0.26	> 0.25	0.25	> 0.25
PRL_LH/FSH	0.26	> 0.1	0.24	> 0.25

Tablo 4: Her iki grup PCO'li olguların serum hormon düzeyleri arasındaki korelasyonlar

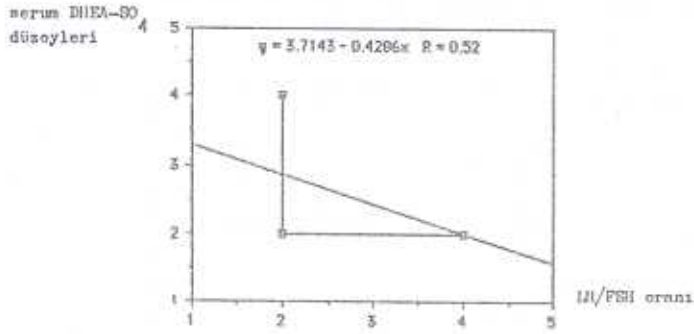
(Not:Multiple regresyon testi uygulanırken istatistiksel kurallara uyularak puanlama sistemi uygulanmıştır. Hormonun normal düzeyleri için 2, normalden yüksek bulunan düzeyleri içinde 4 sayısını kullanılmıştır).



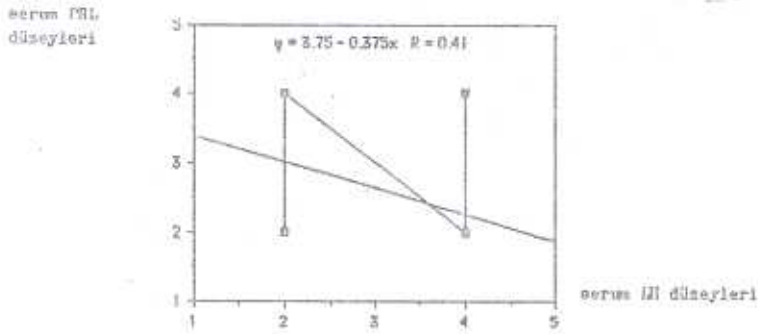
Grafik 1:Normal büyüklükte overleri olan PCO'li olgularda serum FT ile DHEA-SO₄ düzeyleri arasında bulunan korelasyon.



Grafik 2:Normal büyüklükte overleri olan PCO'li olgularda serum FT düzeyleri ile LH/FSH oranları arasında bulunan korelasyon

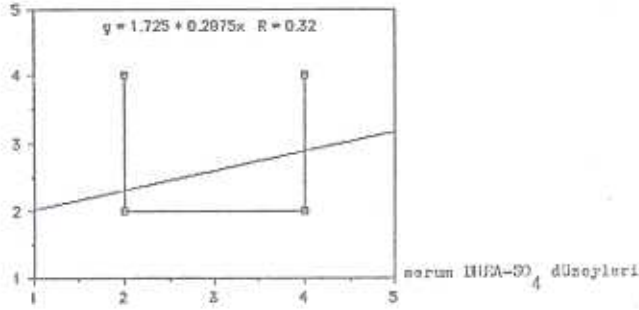


Grafik 3: Normal büyüklükte overleri olan PCO'li olgularda serum DHEA-50 düzeyleri ile LH/FSH oranları arasında bulunan korelasyon



Grafik 4: Normal büyüklükte overleri olan PCO'li olgularda serum PRL ve LH düzeyleri arasında bulunan korelasyon.

serum FT₄ düzeyleri



Grafik 5: Büyük overli PCO'lu olgularda serum FT₄ ve DHEA-SO₄ düzeyleri arasında bulunan korelasyon.

TARTIŞMA: Bu çalışma da amaç, PCOD'da normal over volümü gösterenlerle, over volümü artmış olan olgular arasında klinik ve endokrinolojik açıdan farklılıkların olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu hastalığın oluşmasında değişik etiolojik faktörler suçlanmıştır (1,6,7,8,9). Bu nedenle değişik formda hastalıkların aynı grup altında toplanmasından kuşku duyulmuş ve over volümünün bunda önemli olup olmayacağı anlaşılacak istenmiştir.

PCO'li olgularda over volümü ile yaş ve semptomların süresi arasında hiç bir ilişki bulunamamıştır. Bu bulgular Parisi ve arkadaşlarının (5) bulgularına zıtlık göstermektedir.

Tabbakh ve arkadaşları (3) yaptıkları bir çalışmada, over volümünün arttığı PCO'li olgularda; amenore, obesite ve hirsütismus gibi semptomlara daha fazla rastladıklarını; buna karşın normal büyüklükte overleri olanlarda oligomenoreyi daha sık gördüklerini bildirmişlerdir. Ama istatistiksel açıdan önemli bir farklılık verememişlerdir. Parisi ve arkadaşlarında (5) PCOD'da over volümü ile; yaş ve semptomların süresi dışında, hiç bir klinik bulgu ile, ilişki gösterememişlerdir. Bu çalışmada ise overleri büyük olan PCO'li olgularda oligomenore %14 oranında daha fazla görülürken, overleri normal büyüklükte olanlarda disfonksiyonel kanama %10 oranında daha fazla saptanmıştır. Amenore açısından da bu iki grup arasında farklılık bulunamamıştır. Hirsütismus ve obesite gibi klinik bulgular, overleri büyük olan PCO'li hastalarda %11 ve %5 oranlarında daha fazla görülmüştür. Yapılan istatistiksel çalışmalar, PCOD'da over volümünün normal olması veya artmış olmasının klinik bulgularda anlamlı bir farklılık yaratmayacağı sonucunu ortaya koymuştur.

Endokrinolojik açıdan değerlendirildiğinde, büyük overli PCO'li olgularda serum LH ve DHEA-SO₄ düzeylerinin ve LH/FSH oranının daha yüksek bulunmasına karşın, normal volüme overleri olanlarda serum PRL ve FSH düzeyleri daha yüksek oranda görülmüştür. Serum FT düzeyleri açısından, bu iki grup arasında bir fark saptanamamıştır. Parisi ve arkadaşları (5) da PCOD'da over volümü ile serum FT, FSH ve LH düzeyleri arasında ilişki bulamadıklarını yalnızca over volümü arttıkça hiperprolaktinemi insidansının arttığını belirtmişlerdir. Tabbakh ve arkadaşları (3) ise büyük overli PCO'li olgularda serum DHEA-SO₄, PRL ve FT düzeylerinin daha yüksek olduğunu, buna karşın normal over volümü gösterenlerde LH/FSH oranının yüksek bulunma insidansının arttığını bildirmişlerdir.

Yukardaki verilerden anlaşılacağı gibi bu çalışmadaki bulgular, diğer araştırmacıların bulgularına benzerlikler veya zıtlıklar göstermektedir. Ama yapılan tüm araştırmalarda istatistiksel anlamlılıkların olmaması ve bu alanda başka bir araştırmaya rastlayamayışımız daha fazla yorum yapılmasını engellemektedir.

Bu çalışmada normal over volümü saptanan PCO'li olgularda ve büyük overli olanlarda: serum hormon düzeyleri arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Literatürde bu alanda bir araştırmaya rastlanmamıştır. Normal over volümlü PCO'li hastalarda serum FT ve DHEA-SO₄ düzeyleri arasında pozitif korelasyon olması, PCOD'da bu iki hormon düzeyinin de artmasına bağlanmıştır. Aynı ilişkinin, büyük overli grupta daha zayıf görülmesi, yorumlanması zor bir durumdur. Over volümü normal olanlarda serum FT ve DHEA-SO₄ düzeyleri ile LH/FSH oranı arasında negatif korelasyonun olması, LH/FSH oranı arttıkça, artan androjenlerin periferde, estrojenlere çevrilme hızının artmış olma ihtimalini düşündürmüştür. Yine aynı grupta serum LH ve PRL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık göstermeside bir negatif korelasyonun olması, PRL'nin gonodotropin releasing hormon (GnRh) salınımını bozmasından kaynaklanabilir.

Yukarda belirtilen serum hormon düzeyleri arasında korelasyonların normal over volümlü PCO'li hastalarda görülmesine karşın, büyük overli olanlarda görülmemesi; normal overli olguların ayrı bir antite olabileceğini düşündürmüştür. Ama bunun yanı sıra klinik bulgulara ve serum hormon düzeylerinde belirgin farklılıkların olmamasıda bu görüşü desteklemektedir. Literatürde bu görüşü açıklayamamış tek tek çalışmalara rastlanmamıştır (1,2,3). Diğer akla gelen ikinci bir görüşte, normal volümlü overe sahip PCO'li olguların PCOD'nın başlangıç dönemini oluşturabileceğidir. Bu durumda büyük overli PCOD'da klinik ve hormonal bulgulardaki bozuklukların çok daha fazla olması beklenir. Bu çalışmada büyük overli PCOD'da hirsütizmusun daha fazla görülmesi, serum LH ve DHEA-SO₄ düzeylerinin ve LH/FSH oranının biraz daha yüksek oranda bulunması, buna karşın normal büyüklükte overleri olanlarda serum FSH düzeyinin daha yüksek olması bu görüşü desteklerken, her iki grup hastada da amenorenin aynı oranda görülmesi, serum FT düzeylerinde farklılık olmaması ve over volümü normal olanlarda hiperprolaktineminin biraz daha fazla görülmeside desteklemektedir.

Sonuç olarak diyebilirizki, PCOD'nın etyolojisinde tek mi ? yoksa birden fazla faktör mü ? sorumlu bilinmemektedir. Eğer bu sorun çözümlenecek olursa PCOD'da bilinmeyen bir denklem olmaktan çıkacaktır kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Adams J, Falson DW, Abdulwahid N, Morris DV, Fanks S, Mason HD, Tucker M, Price J, Jacobs AS: Multifollicular ovaries: Clinical and endocrin features and response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. Lancet. 1985; 2: 1375.

2. Berger MJ, Taymor ML, Patton WC: Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertility and Sterility*. 1975; 26: 619-626.
3. Tabbakh GH, Lotfy I, Azab I, Rahman HA, Southren AL, Aleem FA: Correlation of the ultrasonic appearance of the ovaries in polycystic ovarian disease and the clinical, hormonal and laparoscopic findings. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 892-895.
4. Yeh HC, Futterwest W, Thornton JC: Polycystic ovarina disease: US features in 104 patients. *Radiology*. 1987; 163: 111-116.
5. Parisi L, Tramonti M, Derchi LE, Castionos S, Zurli A, Rocchi P: Polycystic ovarian disease: Ultrasonic evolution and correlations with clinical and hormonal data. *J. Clin. Ultrasound*. 1984; 12: 21-26.
6. Chang RJ, Mandel FP, Wolfson AR, Judd HL: Circulating levels of plasma adrenocorticotropin in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1982; 54: 1265-1267.
7. Filicori M, Crowley WF: Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotropin desensitization. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1988; 66: 165-172.
8. Venturata S, Porcu E, Fabbri R, Magrini O, Gommi L, Paradisi R, Forcaco M, Balzani R, Flamigni C.: Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, Prolactin, oestradiol, oestrone and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome *Clinical Endocrinology* 1988; 28: 93-107.
9. Wajchenberg BL, Achando SS, Mathor HH, Czeresnia CE, Neto DG, Kircner MA: Sources of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization *Fertility and sterility* 1988; 49(1): 55-61.