

**UNIVERSITETI MJEKËSOR I TIRANËS**  
**FAKULTETI I MJEKËSISË**  
**DEPARTAMENTI I LABORATOREVE**  
**PROGRAMI I DOKTORATURËS**

**DISERTACION :**

**i paraqitur nga**

**Emirvina Koliçi**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE**

**“DOKTOR”**

**Rëndësia e vlerësimit të aktivitetit të 5  $\alpha$ -reduktazës ne patologjitë e lidhura me këtë enzimë.**

**UDHËHEQËS SHKENCOR: Prof. Asc Dorina Ylli**

**DISERTACION :**

**i paraqitur nga**

**Emirvina Koliçi**

**PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE:**

**“DOKTOR I SHKENCAVE MJEKËSORE”**

**Specialiteti:**

**Laborator Klinik Biokimik**

**TEMA: Rëndësia e vlerësimit të aktivitetit të 5  $\alpha$ -reduktazës në patologjitë e lidhura me këtë enzimë.**

Mbrojtur në datë .../.../... para komisionit

- |                            |                  |
|----------------------------|------------------|
| 1. Prof. Anyla Bulo        | Kryetar          |
| 2. Prof. Rubena Mojsiu     | Anëtar           |
| 3. Prof. Etleva Refatllari | Anëtar (Oponent) |
| 4. Prof. Enver Roshi       | Anëtar           |
| 5. Prof. Gjergj Theodhosi  | Anëtar (Oponent) |

## Falenderime

Mirënjohje për të gjithë profesorët, kolegët dhe bashkëpunëtorët e mi që më mbështetën dhe me inkurajuan në çdo moment të këtij rrugëtimi të gjatë. Falenderime të veçanta për udhëheqësin shkencor, Prof. Asc Dorina Ylli për ndihmën e pakufishme profesionale dhe njerëzore

## Abstrakt

### Rëndësia e vlerësimit të aktivitetit të 5 $\alpha$ -reduktazës në patologjitë e lidhura me këtë enzimë

**Hyrje:** Kaskada e hormoneve steroide përfshin aktivitetin metabolik të enzimeve të ndryshme si 5 $\alpha$ -reduktase (5 $\alpha$ R) përgjegjës për konvertimin e testosteronit (TT) në dehidrotosterone (DHT). Qëllimet e këtij studimi janë të përcaktojnë rolin e 5 $\alpha$ -Reduktazës në DSD, PCOS dhe hirsutizëm idiopatik.

**Metoda.** Gjatë periudhës 2011- 2016 u vlerësuan 170 subjekte të moshës femnore nga moshë neonatale deri në pubertet për të vëzhguar nivelin e testosteronit DHT si dhe raportin TT/DHT për të vlerësuar aktivitetin e 5 alfa reduktasës, ku 10 pacientë ishin me hemafrotizëm ,8 prej tyre në moshën neonatale , pas lindjes, dhe 2 raste në pubertet.Në studim u përfshinë 100 raste të femrave fertile, me moshe nga 16-40 vjeç të diagnostikuara me ovar polikistik, sipas kritereve të Rotterdam , të shoqëruara me ekzaminime klinike , biokimike dhe hormonale që përfshinin ekzaminime me Echo te ovareve, peshës, ekzaminime biokimike(glicemi, lipidograme) dhe ekzaminime hormonale që përfshinin TSH, FSH,LH, estradiol, prolaktine, insulin, Testosteron , DHT si dhe raporti TT/DHT për vlerësimin e aktivitetit të 5 $\alpha$  reduktazës.Në studim u përfshinë edhe 40 raste me hirsutizëm, diagnoza e të cilave u vendos sipas kritereve të sistemit Ferriman Gallwey që realizon vlerësimin me anë të pikëzimit përse i përket pilozitetit. Në studim u morën përfshinë rastet me pikezim më të madh se 10.

**Rezultati:**Në PCOS Vihet re se kemi një korelacion pozitiv perTT dhe DHT (  $p < 0.001$ )dhe përse i përket raportit është sinjifikativ( $p = 0.045$ ). Gjithashtu kemi një korelacion pozitiv per LH dhe raportit LH/FSH(perkatësisht  $p < 0.001$ )Korelacioni është pozitiv per insulinën, glicemisë dhe raportit HOMA (perkatësisht  $p < 0.001$ ,  $p < 0.008$ ,  $p < 0.001$ ) si dhe midis TT/DHT dhe insulinemise, TT/DHT dhe HOMA. ( përkatësisht  $p < 0.001$  dhe  $p < 0.020$ ). Mes pacienteve me HI dhe grupit te kontrollit vihen re se korelacion pozitiv për insulinën dhe HOMA si dhe mes TT,DHT, TT/DHT, LH/FSH, HOMA, triglicerid mes pacientëve me PCOS dhe hirsutizëm . Në rastet me deficieti të 5-alpha reduktazës kemi një korelacion pozitiv mes TT dhe TT/DHT të pacientëve hermafroditë krahasuar me fëmijët normal përkatësisht  $p < 0.002$  dhe  $p < 0.033$ .

**Konkluzioni :** Sindroma e PCOS është një sëmundje heterogjene me shumë fenotipe dhe aspekte metabolike të ndryshme. Megjithatë, hiperandrogjenizmi konsiderohet si një faktor kyç. i pranishëm në 72% në subjektet me ovar polikistik të pasuar nga obeziteti dhe oligoamenorrhea.Raporti TT/DHT ose aktiviteti i shtuar i 5- alfa reduktazës kishte lidhje sinjifikative me fenotipet A dhe D të PCOS dhe lidhet me Hirsutizmin obezitetin dhe me insulinorezistencën .Hirsutizmi idiopatik zë 29% të hirsutizmit total me prani të insulinorezistencës,me një lidhje statistkisht të rëndësishme me insulinën dhe HOMA-IR në krahasim me grupin e kontrollit,Përcaktimi i aktivitetit te 5- $\alpha$  reduktasës në moshën nga 0-3 muaj ka rëndësi për diagnozën e hershme per zbulimin në kohe të deficiencës 5- $\alpha$  reduktasës, ku rritja e raporti TT/DHT shërben si biomarker për vendosjen e diagnozes për deficietit të 5  $\alpha$  reduktazës.

# Përmbajtja

## Shkurtime

- I. Kapitulli i I
  - 1.1 Sfondi teorik
  - 1.2 Funksioni
  - 1.3 Defiçit i lindur i 5 alfa-reduktazës
  - 1.4 Hirsutismi idiopatik
  - 1.5 Sindromi i ovarit polikistik
- II. Kapitulli i II
  2. Qëllimi dhe Objektivat
    - 2.1 Qëllimi
    - 2.2 Objektivat
- III. Kapitulli i III
  3. Metoda dhe struktura e studimit
    - 3.1 Popullata në studim
    - 3.2 Kriteret e përfshirjes
    - 3.3 Kriteret e përjashtimit
    - 3.4 Mbledhja e të dhënave
    - 3.5 Metodikat
- IV. Analiza statistikore
- V. Rezultate
  - 5.1. Vlerësimi i aktivitetit të alpha -5-reduktazës në ovarin polikistik në kuadrin e një gjëndje hiperandrogjenizmi
  - 5.2. Vlerësimi i aktivitetit të alpha -5-reduktazës në Hirsutizmin idiopatik në kuadrin e një androgjenemie normale
  - 5.3. Vlerësimi i aktivitetit të alpha -5-reduktazës në gjendjet interseksuale
- VI. Përfundime
- VII. Rekomandime
- VIII. Referenca

## Shkurtime

FSH	Hormoni folikulostimulues
LH	Hormoni luteinizues
TSH	Hormoni tiroidostimulues
PRL	Prolaktina
DHEA-S	sulfati i Dehidroepiandrostedionit
TT	Testosteroni total
DHT	Dehidrotestosteroni
17 OH PRG	17 OH progesteroni
AIS	Sindromi I insensitivitetit androgjen
DSD	Çrregullime të zhvillimit seksual
PCOS	Ovari Polikistik
HI	Hirsutizem idiopatik
AMH	Hormoni anti Myllerian
HCG	Human chorionic gonadotropin
5 $\alpha$ R	5 alfa reduktazë

## 1. Kapitulli i I

### 1.1 SFONDI TEORIK

Testosteroni (T) është androgjeni më i rëndësishëm në serum. Përafërsisht 97% e T është e lidhur me SHBG (sex-hormone binding globulin) dhe 3% është i lirë dhe biologjikisht aktiv. T sintetizohet nga qelizat Leydig të testeve nën kontrollin e hipotalamusit dhe adenohipofizës. Në fetuset meshkuj, T stimulon diferencimin e kanalit Eölfian në organet gjenitale të brendshme mashkullore (epididimis, vezikulat seminale) dhe zhvillimin e shënjavave seksuale mashkullore si dhe fillimin e spermatogjenezës në pubertetit [1, 2]. Testosteroni hyn nga qarkullimi i gjakut në qelizë përmes proceseve që mbeten jo shumë të qarta. Testosteroni intraqelizor shndërrohet në dihidrotestosteron (DHT), i cili është përgjegjës për transaktivizimin e receptorit androgjen (AR), nga enzima 5 alfa-reduktaza ( $5\alpha$ -R). Pas lidhjes dhe transaktivizimit të komponentëve, kompleksi DHT-AR zhvendoset nga citoplazma në bërthamë dhe aktivizon transkriptimin e gjeneve përkatëse.

DHT është e rëndësishme për diferencimin in utero, për zhvillimin e prostatës, organeve gjenitale të jashtme mashkullore (penis dhe scrotum) dhe në pubertet për shfaqjen e pilozitetit të fytyrës dhe trupit. DHT luan gjithashtu një rol të rëndësishëm në disa sëmundje, të cilat përfshijnë aknet, hirsutizmin, hiperplazinë beninje të prostatës (BPH) si dhe kancerin e prostatës (CaP) [3]. Roli i DHT u zbulua pas përshkrimit të defiçitit të  $5\alpha$ -R2 në një grup meshkujsh nga Republika Dominikane [4]. DHT ka 2-5 herë më shumë afinitet për AR sesa T, dhe rrit deri në 10 herë më shumë inductimin e sinjalizimit AR sesa T [5], që do të thotë se efektet e tyre janë të ndryshme, por plotësuese të efektit të njëra-tjetës. [6].

Njihen tre izoenzime të  $5\alpha$ -R ( $5\alpha$ -R1-3) [7] dhe dy proteina të tjera që shfaqin aftësi 5-alfa reduktuese, glikoproteina sinaptike 2 (GPSN2), dhe glikoproteina sinaptike 2-like (GPSN2L) proteina. Vetëm njëra është identifikuar si enzimë 5 beta-reduktase ( $5\beta$ -R). Produktet e saj,  $5\beta$ -izomerë, janë përcaktuar si epi-produkt, siç është  $5\beta$ -DHT (epi-DHT) [8]. Disa komponime janë evidentuar si inhibues të sistemit të enzyms  $5\alpha$ -R dhe ato luajnë një rol të rëndësishëm në parandalimin dhe trajtimin e shumë sëmundjeve. [9].

Pavarësisht zbulimin të 5 alfa-reduktazës që në vitin 1951, si dhe rolin e saj në konvertimin e testosteronit në dihidrotestosteron, rëndësia e 5 alfa-reduktazës në patologji të ndryshme nuk është vlerësuar deri në 1974. Substrati specifik për këto enzime përfshin testosteronin, progesteronin, androstenedionin, epi-testosteronin, kortizolin, aldosteronin dhe deoxitesteronin por përveç rolit kryesor në kthimin e testosteronit në dehidrotestosteronin roli i tij nuk është shumë i njohur.

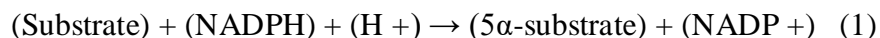
$5\alpha$ -reduktazat ndahen në 3 grupe dhe në 5 izoenzime në total. Këto grupe janë:

- a.  $5\alpha$ -R1 and  $5\alpha$ -R2,
- b.  $5\alpha$ -R3,
- c. GPSN2 and GPSN2L proteina

## Funksioni i 5 $\alpha$ -reduktazës

### 1. 5 $\alpha$ -reduktazat (5 $\alpha$ -R1-3) [29, 30]

Substrati i veprimit për 5 $\alpha$ -reduktazat janë 3-okso (3-keto),  $\Delta$ 4,5 C 19 / C21 steroidet. Grupi "3-keto" i referohet lidhjes dyfishe oksigjen-karbonit në karbon 3. Delta 4, 5 i referohet lidhjes dyfishe midis atomeve të karbonit 4 dhe 5. Veprimi përfshin një prishje stereospecifike, të pakthyeshme të lidhjes dyfishe midis karbonit 4 dhe 5 (delta 4, 5) me ndihmën e kofaktorit NADPH dhe futjen e një anioni hidrid (H<sup>-</sup>) në karbonin C-5 dhe një proton në pozicionin C-4. Shembuj të substrateve janë T, progesteroni, androstenedione, epi-T, kortizoli, aldosteroni dhe deoxycorticosterone.



### Roli klinik i 5 $\alpha$ -R (5 $\alpha$ -reduktazës)

Defektet në konvertimin e Testosteronit në DHT nga enzima 5 $\alpha$ -R shoqërohen me një numër patologjik tek njeriu.

### Defiçiti 5 $\alpha$ -R2

Çrregullimet e zhvillimit seksual (DSDs) përfshijnë një grup të gjerë patologjik që ndikojnë me gravitet të ndryshëm në nivele të organeve riprodhuese të brendshme e të jashtme. Fenotipisht zhvillimi seksual fillon sipas një rrjedhje llogjike duke nisur nga kromozomet seksuale që e përcaktojnë. Shpeshherë janë quajtur dhe gjëndjet interseksuale, hermafroditë ose pseudohermafroditë.

Diferencimi i gonadeve ndodh gjatë muajit të dytë të jetës fetale. Zhvillimi i gonadeve të padiferencuara në teste vjen si rezultat i materialit gjenetik që ndodhet në krahun e shkurtër të kromozomit Y. Nëse ky material gjenetik mungon atëherë gonadi i padiferencuar zhvillohet si ovar.

Zhvillimi i duktusit internal vjen si rezultat i efektit parakrine të gonadeve ipsilaterale. Mungesa e indit testikular do të çojë në zhvillimin e brendshëm dhe të jashtëm femëror. Kur indit testikular është present zhvillimi mashkullor do të varet nga dy hormone që janë testosteroni dhe hormoni anti Myllerian.(23)

Testosteroni i prodhuar nga qelizat Leyding ndikon në diferencimin mashkullor të ductusit të Wolff. Prodhimi i pakët i tij do të çojë në mosdiferencim mashkullor të fetusit (ocotestis) ose një prodhim i shtuar i tij çon në orientim mashkullor të një fetusit femëror(CAH)

Kështu prodhimi i androgjeneve është shumë i rëndësishëm në diferencimin seksual të fetusit si dhe në zhvillim seksual të mëvonshëm të tij.(24)

Sot përdoret gjerësisht termi DSDs për këto situata mjekësore specifike që përfshijnë:

- 46,XX hiperplazia adrenale kongenitale (CAH)
- Defekte në biosintezën e testosteronit
- Sindromi I insensitivitetit androgjen (AIS)



- Sindromi Swyer
- Deficiti i 5-alpha reductase
- 46,XY mikropenis
- Sindromi Klinefelter syndrome
- Sindromi Turner (45,X)
- Hypospadija
- Epispadija
- Sindromi Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser s
- 46,XX/46,XY (, ovotesticular DSD)
- Persistenca e duktusit Müllerian
- Sindromi Kallman
- Deficiti i 17-beta reductase (XX or XY)
- 46,XY deficiti i 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (HSD deficiency)
- Aphallia
- Clitoromegaly
- 46,XY cloacal exstrophy
- Progesteron-induced virilizim

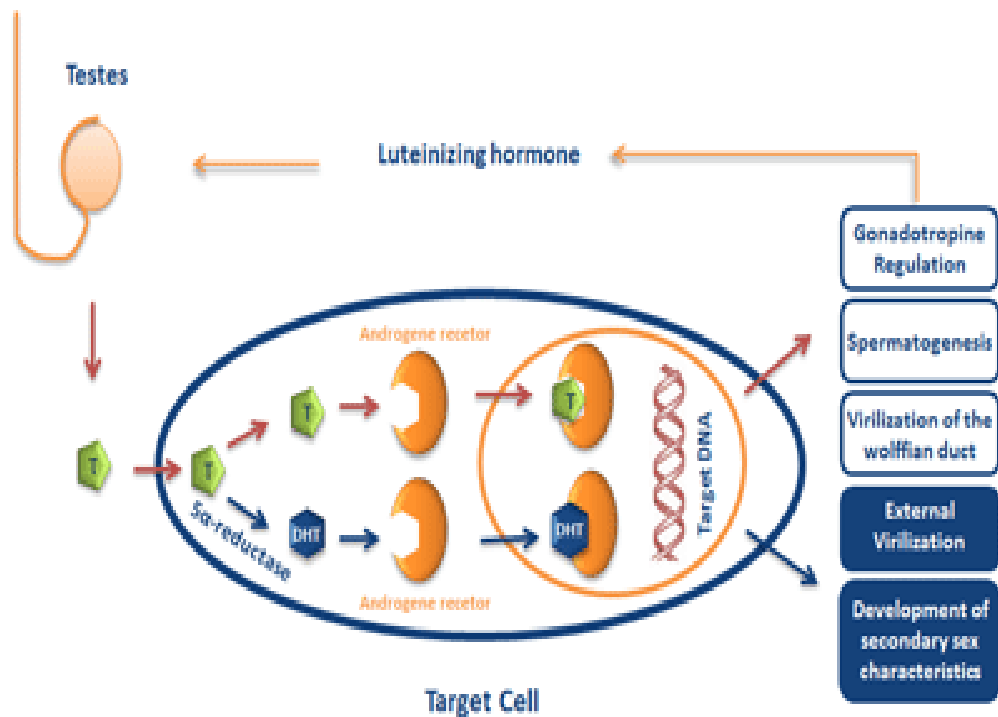
Situatat me te shpeshta jane hiperplazia adrenal kongjenitale (CAH), sindromi i insensitivitetit androgjen(AIS) si dhe deficieti i 5-alfa reduktase .

Deficiti i 5-alpha reductasës është një sëmundje autozomale recesive që karakterizohet nga mungesa e konvertimit të testosteronit total në dehidrotestosteron. Meqënëse DHT është përgjegjës për zhvillimin e organeve të jashtme genitale fëmijët me deficiet i 5 alpha reduktasës lindin me ambiguitet genital.

Deficiti i 5 $\alpha$ -R2 shkakton uljen e sintezës së DHT për shkak të mutacioneve në gjenin SRD5A2, përgjegjës për prodhimin e 5 $\alpha$ -R2 .Janë identifikuar të paktën 50 mutacione dhe në shumicën e rasteve është një patologji autosomale-recesive .

Karakteristikat biokimike të këtij sindromi përfshijnë si më poshtë.

- nivele normale ose të rritura të T,
- nivele normale ose të ulëta të DHT,
- rritje të raportit të T /DHT në fillim dhe pas stimulimit të hCG,
- metabolizëm normal të T dhe DHT,
- nivele të ulëta të metabolitëve steroide C19 e C21 të 5-të reduktuar në urinës të me rritje të raportit të metabolitëve 5 $\beta$  / 5 $\alpha$ inar,
- ulje të nivelit të 3 $\alpha$ -androstane diol në plazmës dhe urinë, një metabolit kryesor i DHT,
- rritje të niveleve plazmatike të LH dhe / ose FSH.
- Fenotipi, zhvillimi dhe funksioni riprodhues te femrat me mungesë 5 $\alpha$ -R2 janë të pa prekura..



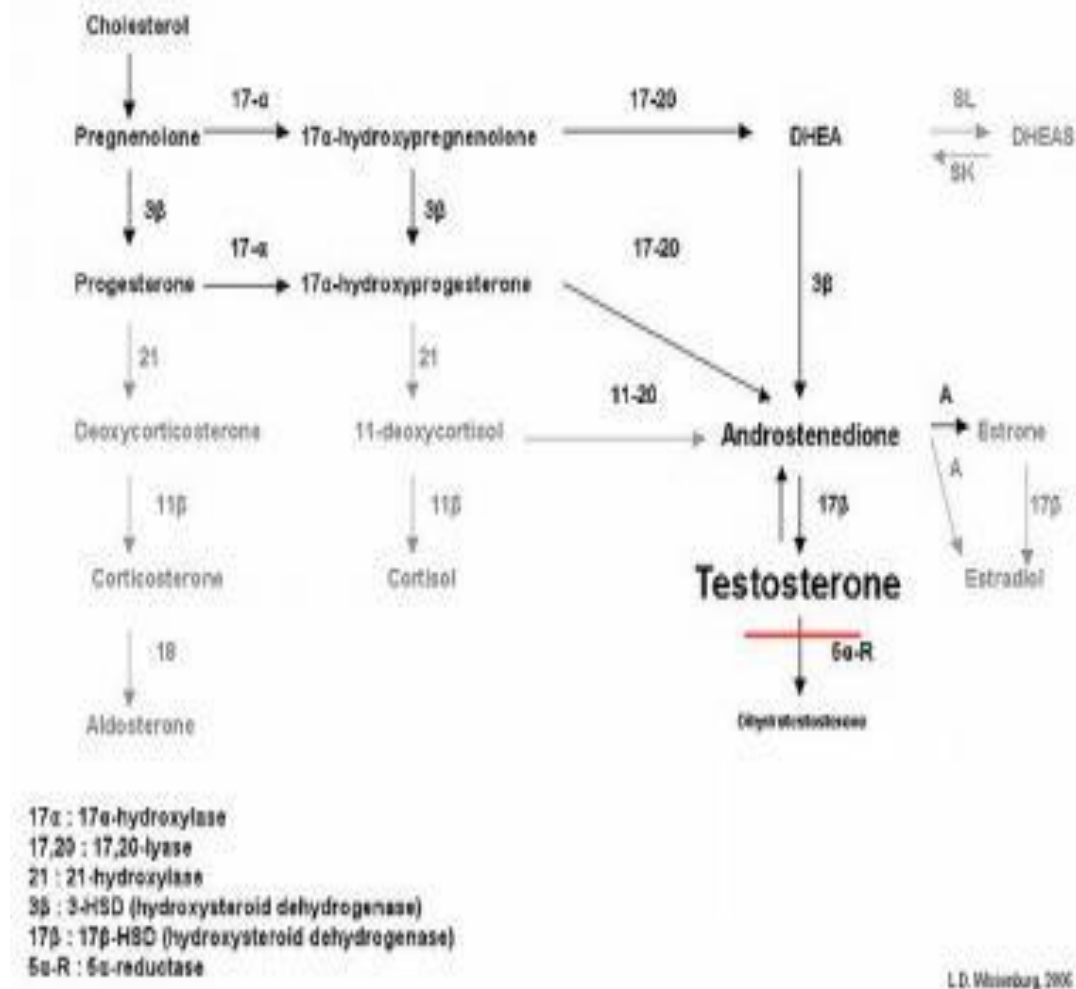
***Skemë e veprimit të testosteronit dhe dehidrotestosteronit në nivel qelizor.***

Metabolizmi i steroideve është në formën e një kaskade ku produkti përfundimtar është dehidrotestosteroni.

Organet gjinore të jashtme të të dyja seksve përcaktohen rreth javës së 7 të jetës intrauterine. Prania ose jo e androgjeneve do të orientojë fetusin në shprehjen fenotipike mashkullore ose femërore.

Gonadet mashkullore prodhojnë nivele të rritura të testosteronit që konvertohet nëpërmjet 5 alfa-reduktazës në dehidrotestosteron (DHT). Kjo enzime ndodhet në citoplazmën e qelizave të sinusit urogenital. DHT kapet nga receptoret intraqelizore dhe transportohet në bërthamë ku bëhet transmetimi i informacionit gjenetik.

Kur do të kemi një mungëse të transformimit të TT në DHT atëherë do të kemi një zhvillim jo të plotë të maskularizimit të fetusit.



### *Skemë e efektit biokimik të deficiencës së 5 alfa-reduktaza në sintezën e testosteronit*

Konvertimi i testosteronit në DHT është esencial për formimin e fenotipit mashkullor gjatë embriogenezës. Defiçiti lindur i 5- $\alpha$  reduktase është një sëmundje autozomale reçensive që karakterizohet nga vlera normale të testosteronit total dhe nga vlera të ulëta të DHT (raporti T/DHT është i rritur). Ky defiçit shoqërohet me moszhvillim të organeve seksuale mashkullore tek fetusit mashkull i prekur, me një incidencë 1:20000 fetuse meshkuj. Këta paciente mund të kenë organe genitale mashkullore, ambiguos genitalia ose organe genitale femerore. (26,27)

Pra vlerësimi i aktivitetit të kësaj enzime është shumë i rëndësishëm për përcaktimin e shkaktarit të patologjive të ndryshme. Ky vlerësim mund të bëhet në menyrë indirekte duke parë raportin testosteron total/dehidrotestosteron. Studimet e ndryshme kanë treguar gjithashtu se raporti mes androsteron /epiandrosteron sulfat shërben si një tjetër metode e thjeshtë indirekte për vlerësimin e aktivitetit 5- $\alpha$  reduktasës. (28,29)

Për vleresimit aktivitetit 5- $\alpha$  reduktase realizohet një test stimulimi me HCG( human chorionic gonadotropin) gjatë të cilit maten vlerat e testosteronit, dhe dehidrotestosteronit para dhe pas injektimit me HCG.

Vlerat normale te raportit TT/DHT jane 8-16:1 ndërsa në deficiet të 5 alfa-reduktazës ato shkojnë më të rritura se 35:1(24,29)

Prandaj diagnozën e deficietit të 5 alfa-reduktazës , në fëmijë të dyshuar për deficiet të kësaj enzime,e vleresojmë nëpërmjet testit të stimulimit me HCG vlerësuar pikerisht raportin TT/DHT. HCG është një hormon polipeptid dyfishtë dhe ka një nën-njësi të përbashkët me LH. Ajo stimulon qelizat Leydig të prodhojnë testosteron nëpërmjet receptorëve të LH. HCG ka një gjysëmjetë të gjatë (2.5 ditë) dhe prodhon një rritje progresive por modeste të testosteronit për 72-120 orë.

### ➤ Procedura

Realizimi I ketij stimulimi nënkupton injektimin e HCG dhe matjen e vlerave të testosteronit, androstenedionit dhe dehidrotestosteronit.

- Dita 0: marrim gjakun për testosteron, androstenedione dhe dihidrotestosterone
- Administrojmë 1500 njësi (neonat) ose 5000 njësi (mbi 2 vjet) HCG subkutane ose im
- Dita 4: marrim gjak për matjen e testostosterone, androstenedione dhe dehidrotestosterone

### ➤ Rezultati

Pas vlerësimit të vlerave të testosteronit, androstenedionit dhe dihidrotestosteronit shikohet kjo përgjigje në grupmosha te ndryshme.

	testosterone	DHT	T/DHT pas hCG
Meshkuj normal adult	8-27 nmol/L	< 2.9 nmol/L	<12
Femije normal (6 muaj - pubertet)	< 0.9 nmol/L	< 0.1 nmol/L	<12
5 $\alpha$ -reductase (6 muaj - pubertet)	< 0.5 nmol/L		>12

Nga kjo tabelë arrihet në konkluzinin se:

- Ka një rritje 2-9 herë të testosteronit në djemtë normale prepubertal.
- meshkujt normale do te kemi:
  - . Në javën e parë ka një koncentrim ngritur moderuar testostosterone për shkak të stimulimit gonadal nga hCG e nënës..vlerat e testosteronit fillojne te ulen
  - Pastaj vlerat e testosteronit ulen gradualisht deri në pubertet

- ndërsa në deficitit të 5 alfa-reduktazës ato shkojnë në vlera normale të testosteronit dhe vlera të ulëta deri të padedektueshme të DHT

#### 1.4 Hirsutismi

Hirsutizmi ,hiperpiloziteti mashkullor që zhvillohet tek femrat, është një nga çrregullimet më të shpeshta endokrine që prek rreth 10% të femrave si rezultat i çrregullimit të aktivitetit të andogjeneve.

Ai zhvillohet si rezultat hiperandrogjenemisë që mund të vijë si rezultat:

- i sekretimit të shtuar të androgjenëve(shoqërohet me vlera të rritura të tyre )e shkaktuar me shpesh nga sindroma e ovarit polikistik si patologjia me e shpeshte endokrine e femrave në moshën riprodhuese.
- rritjes së ndjeshmërisë periferike ndaj androgjenëve.

##### 1.4.1 Sindromi e ovarit polikistik

Sindromi e ovarit polikistik është ndër patologjitë më të shpeshta endokrine në femrat fertile . Stein dhe Leventhal fillimisht e përshkruanin atë në vitin 1935.

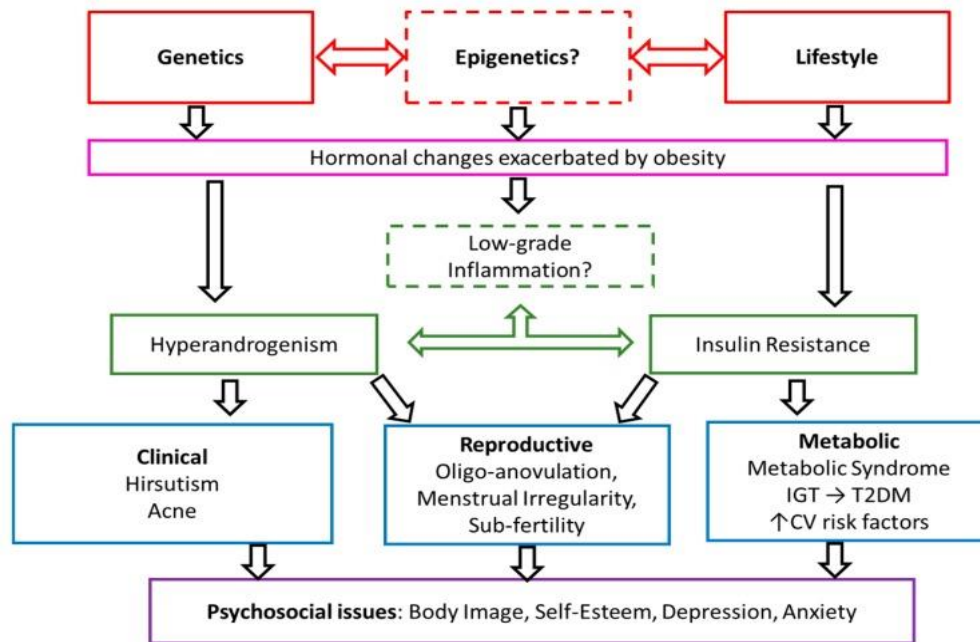
PCOS është çrregullim endokrin që karakterizohet nga një çrregullim i sistemit riprodhues dhe atij 13metabolic që përfshijnë hiperandrogjenizmin, disfunksioni ovarial dhe nga ndryshime morfologjike në ovare (prania e kisteve) si dhe simptoma të tjera klinike e biokimike si hirsutizmi , hiperinsulinemia (insulinorezistence ) hiperprolaktinemia, etj . Është vlerësuar se kjo patologji prek 4-12 % të femrave në moshën fertile.

Kjo patologji karakterizohet me mungesë e maturimit të folikujve dhe hiperplazi të stromës që shoqërohet me hipersekretim të androgjenëve. Ky prodhim vlerësohet me anë të dozimit të LH që rezulton i lartë.)

Faktorët që mund të çojnë në zhvillimin e PCOS janë të paqartë por studime të ndryshme nxjerrin si shkaktarë të ndryshëm megjithatë mendimi i përgjithshëm është se PCOS është product i një sërë faktorësh si :

- Faktorët gjenetikë, PCOS besohet të jetë një çrregullim kompleks, me faktorë gjenetikë si dhe mjedisorë që kontribuojnë në zhvillimin e sëmundjes.(35). 20-40% e pacienteve me PCOS kanë familjarë me të njëjtën diagnozë, duke sygjëruar transmetimin gjenetik të saj. (35).Këta faktorë mund të ndahen në intrauterine dhe ekstrauterinë.(36)

- Faktorët intrauterine
  - Peshë e ulët në lindje/SGA
  - Ekspozim fetal ndaj androgjeneve HAK, SOP amtar
  
- Faktorët Extrauterine dhe Mjedisi
  - Shtim i shpejte i peshes pas lindjes
  - Adrenarke prekokse \*2x rritje risku
  - Moshe e hereshme e zhvillimit pubertal
  - Obeziteti: si shkak me i shpeshte i insulinorezistences
  - Streset, aktivitet fizik me i pakët (36)
  
- Ekspozimi ndaj testosteronit gjatë jetës intrauterine mund të ndikojë në shfaqjen e PCOS në pubertetet .(35).
  
- Stili I jetës është një tjetër faktor rrisht për PCOS. Jeta sedentare shoqërohet me rritje të rrezikut për sindrom metabolik dhe shtimi në peshë shoqërohet me oligo/anovulim dhe hiperandrogjenizmin. .(35).
  
- Obeziteti besohet se nuk shkakton PCOS por përkeqëson simptomat e saj. Obeziteti është i pranishëm në 30-75% të rasteve me PCOS. Dëmtimi i adipociteve kontribuon në zhvillimin e intolerancës së glukozës dhe hiperinsulinemisë, e cila nga ana tjetër mund të përshkallëzojë manifestimet e hiperandrogjenizmit. Gratë obeze me PCOS janë më të prirura për anovulim dhe infertilitet.(35).



*Hiam 2019*

Fispatologjia e PCOS dhe pasqyrimi klinik i ndryshimeve metabolike të tij. (Hiam 2019)

Fispatologjia e PCOS ka të bëjë me ;

- Hiperandrogjenizmi është tipari më kryesor i PCOS, madje mund të quhet dhe tipari përcaktues i saj. Hiperandrogjenizmi përkeqësohet nga hiperinsulinemia. Karakteristika të ngjashme të ovareve janë vërejtur të gratë me hiperandrogjenizëm siç është hiperplazia kongjenitale e surenale.
- Çrregullimet neuroendokrine. Gratë me PCOS kanë një rritje të shpeshtësisë të sekretimit të GnRH; I cili çon në rritje e prodhimit të hormonit luteinizues (LH) dhe ulje në prodhimin e hormonit folikulostimulues (FSH). Prandaj pacientet shfaqin një rritje të raportit LH/ FSH, e cila çon në rritje e androgjeneve ovariale në krahasim me estrogenet. Nuk është e qartë nëse pacientët me PCOS kanë një mekanizëm të sekretimit të shpeshtë të GnRH i cili shkakton hiperandrogjenizmin në ovare apo nëse oligo/anovulimi vetë rrit sekretimin e GnRH përmes një ulje të progesteronit qarkullues. Normalisht, progesteroni prodhohet nga korpus luteum pas ovulacionit dhe vepron për të ngadalësuar pulsimin e GnRH. Në PCOS, një çrregullim i ovulacionit mund të shkaktojë një ulje të progesteronit qarkullues, si dhe ekspozimi ndaj

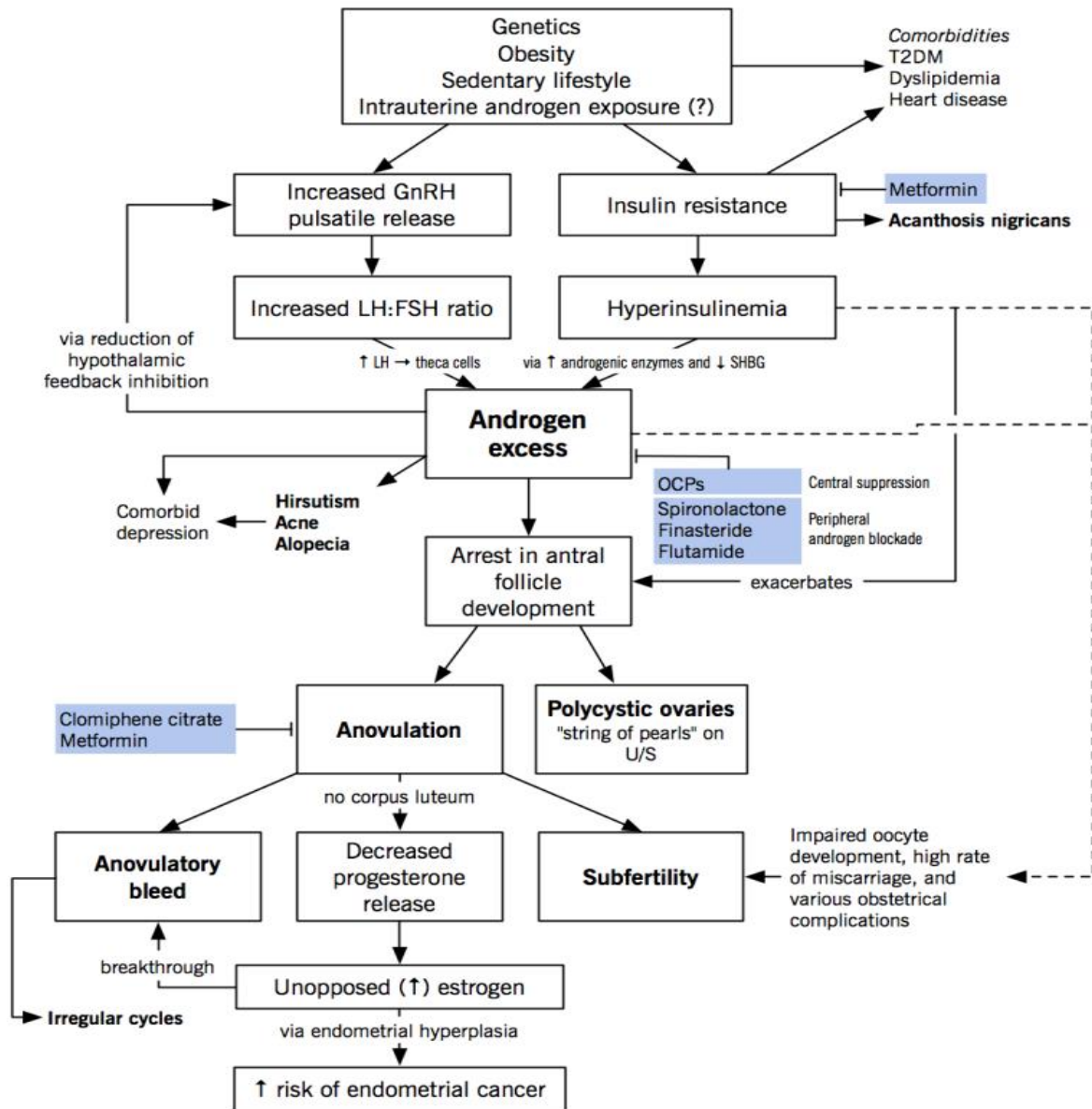
androgjeneve në ovare mund të ulë efektet frenuese të estrogenit dhe progesteronit në hipotalamus dhe të kontribuojë në rritje të prodhimit të GnRH.

- Insulinorezistenca. 50-70% e pacientëve me PCOS shfaqin anomalitë metabolike, përfshirë tolerance të glukozës dhe hiperinsulineminë. Rezistenca insulinike konsiderohet si pasojë e defekteve në transportin e glukozës dhe sinjalizimin në adipocitet dhe miocitet; kjo mund të jetë rezultat i një çrregullimi në prodhimin e adipokinës por mekanizmi nuk është shumë i qartë. Hiperinsulinemia vepron përmes receptorëve të IGF-1.
- Ovari polikistik. Ovaret polikistike janë të pranishme në 20-30% të grave me PCOS. Kistet janë shumë folikula antrale që nuk janë zhvilluar plotësisht. Kjo mendohet të ndodhë për shkak të anomalive hormonale:
  - Hiperandrogjenizmi: rritja e androgjeneve çon në uljen e prodhimit të estradiolit të rëndësishëm për maturimin e folikulit.
  - Hiperinsulinemia: përkeqëson hiperandrogjenizmin në ovare duke - rritur aktivitetin e 17 $\alpha$ -hidroksilazës duke rritur prodhimin e androstenedionit dhe e testosteronit; - rritje e prodhimit të androgjenëve nga stimulimi i LH- dhe IGF1; dhe - rritje e free testosteronit duke ulur prodhimin e globulinës lidhëse të hormonit seksual (SHBG).(35)



# Pathophysiology of PCOS

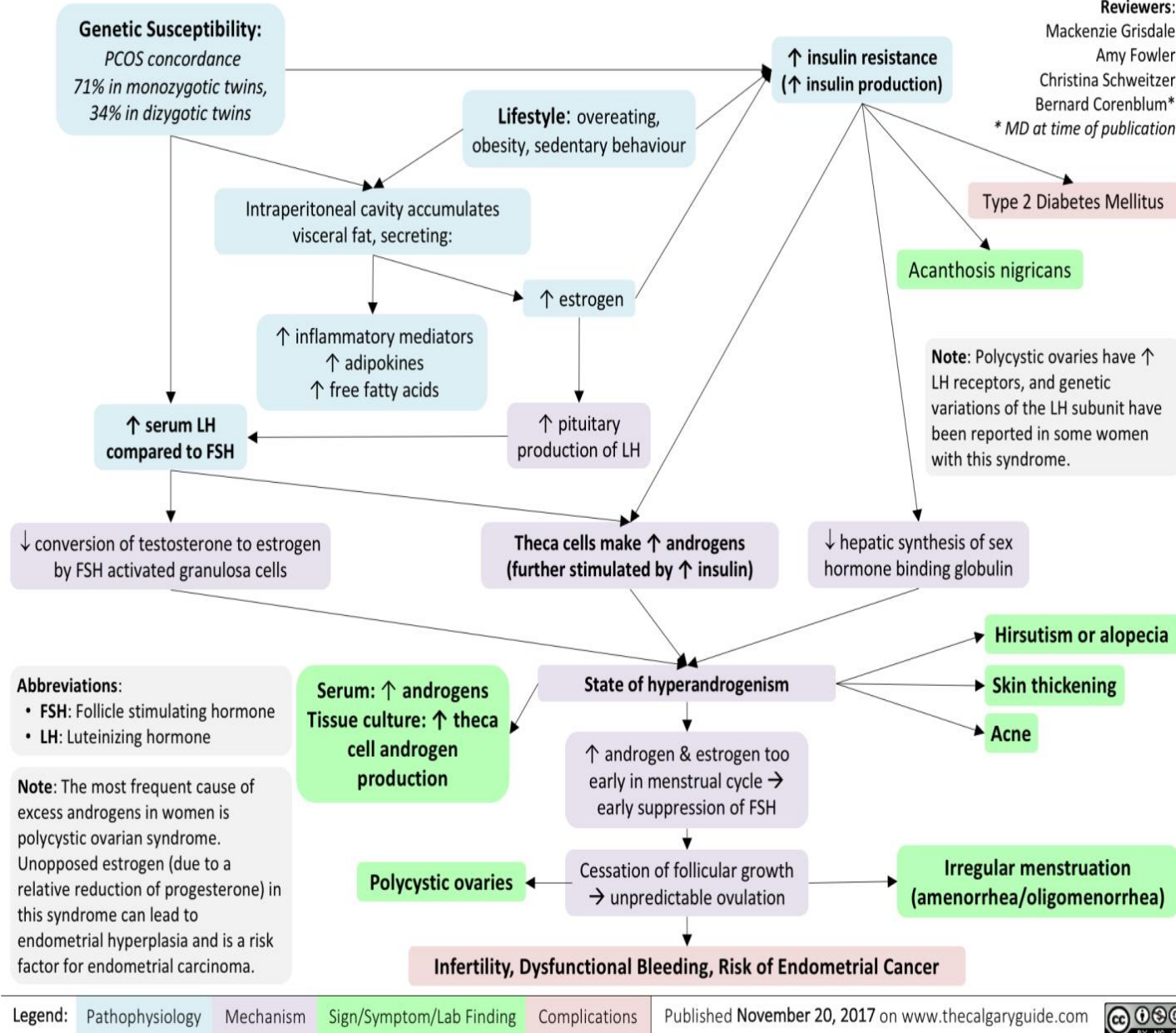
Alex Rotstein, Ragini Srinivasan, and Eric Wong



Fiziopatologija e PCOS (35)

# Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): Pathogenesis and clinical findings

**Authors:** Lauren Standerwick  
**Reviewers:** Mackenzie Grisdale, Amy Fowler, Christina Schweitzer, Bernard Corenblum\*  
 \* MD at time of publication



PCOS mund të shoqërohet me patologji të shumta duke përfshirë infertilitetin, sindromën metabolike, obezitetin, intolerancë të glukozës, diabeti mellitus tip 2 (DM-2), rrezikun për sëmundje kardiovaskulare, depresionin, kancerin endometrik .(30)

Kjo patologji mund të shfaqet në formën e sindromës Stein-Leventhal (OPK tip I) ose në formën e distrofisë makrofolikulare (OPK tip II)

- **Sindromës Stein-Leventhal (OPK tip I)** klinikisht shoqërohet me oligomenorre primare, mbipeshë, ovaret janë të mëdhenj me mikrofolikula e të padhimbshëm.

Në kuadrin hormonal vëmë re anomali të sekretimit të gonadotropinave , hipersekretim i LH dhe insuficiencë e FSH që karakterizohet nga një raport  $LH/FSH > 2$ . Testosteroni dhe androstenedioni janë në vlera të rritura. Në ekografi të ovareve mikrokiste.

- **OPK tip II** karakterizohet nga oligomenorreja sekondare. Ovaret janë të mëdhenj , të dhimbshëm, me madhësi të ndryshme nga njeri cikël në tjetrin.

Në kuadrin hormonal vëmë re rritje të androgjenëve dhe çrregullimet e LH,FSH më pak të ndjeshme se në rastin e OPK tip I.

Shkaqet më të shpeshta janë mbipeshja, hipertiroidizmi, hiperprolaktinemia, insulinorezistenca ose shkaqe jatrogjene.

#### ➤ **Diagnoza e PCOS**

Në tre dekadat e fundit janë bërë tre përpjekje për të standardizuar diagnozën e sindromës e ovarit policistik (PCOS). Fillimisht, një nën grup kriteresh u sugjerua në National Institutes of Health (NIH) (Zawadzki and Dunaif, 1992) në të cilën dy kriteret kryesore si hiperandrogjenizmi klinik/biokimik dhe anovulimi kronik ishin të nevojshme për diagnozën. Më pas , në një seminar të organizuar nga European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine, u propozua që të paktën dy nga tre kriteret e mëposhtme ishin të detyrueshme: oligo-anovulimi, hiperandrogjenizmi klinik/biokimik dhe prania ekografike e ovarit polikistik.(PCO) (kriteret e Rotterdam)2004. Së fundmi, Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society (Azziz et al., 2006) rekomandoi që hiperandrogjenizmi klinik ose biokimik duhet të jetë thelbësor për diagnozën, por gjithashtu kërkohej disfunksioni i ovular në formën e oligo-anovulimit ose PCO.

Edhe duke përdorur të njëjtin nëngrup të kriterëve diagnostikuese, studimet epidemiologjike paraqesin variacione të rëndësishëm në prevalencën e fenotipeve të ndryshme brenda grupeve të popullatave në studim.

Gjithashtu ndikim në fenotipet e PCOS mund të jenë dhe efektet e racës dhe përkatësisë etnike, veçanërisht, në paraqitjen klinike të hiperandrogjenizmit (Chen et al., 2008) dhe pranisë së folikulave në ultrasonografi (Dewailly et al., 2011)

	1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam)	2006 AE-PCOS Society	2012 NIH Consensus <sup>4</sup>
Criteria	2 of 2 criteria required: 1. HA 2. OA	2 of 3 criteria required: 1. HA 2. OA 3. PCOM*	2 of 2 criteria required: 1. HA 2. Ovarian dysfunction (OA, PCOM, or both*)	Recommended use of the 2003 Rotterdam criteria, but with the specification that the specific phenotypes included be identified: • Phenotype A: HA+OA+PCOM* • Phenotype B: HA+OA • Phenotype C: HA+PCOM* • Phenotype D: OA+PCOM*
Exclusions			Exclusion of similar or mimicking disorders	

Ndryshimi I kritereve të diagnozës së PCOS ndër vite. ( HA –hiperandrogjenizem, OA-oligoamenorrhe, PCOM ndryshim morfologjik në Echo të ovarit) Azziz 2018.

Diagnoza e PCOS do të varet dhe nga moment i diagnostikimit. Diagnoza e PCOS mund të bëhet në adoleshencë ose me vone në moshë adulte

Në adoleshencë do të merren për bazë këto kritere.

- ▶ Cikle menstruale te crregullta te perkufizuara ne baze te viteve post menarke;
  - > 90 dite per cdo cikel pas menarkes (> 1 vit pas menarke),
  - cikle < 21 apo > 45 dite (> 1 deri < 3 vite post menarke);
  - cikle < 21 apo > 35 dite (> 3 vite post menarke)
  - amenorrhea primare deri ne moshen 15 ose > 3 vite post telarke

\*Ciklet menstruale te crregullta (< 1 vit post menarke) i parashikuar ne tranzicionin normal pubertal.

Hiperandrogjenizem i perkufizuar si hirsutizëm, akne të rënda dhe ose hiperandrogjenemi biokimike.

- ▶ Ekografia pelvike nuk eshte e rekomanduar per diagnozen e SOP deri ne 8 vite post menarke.

Diagnoza e ovarit polikistik në adult vendoset në bazë të kritereve të Rotterdam që përfshin këto karakteristika:

- 1) oligo- ose anovulacion,
- 2) Shënja klinike dhe/ose biokimike të hiperandrogjenizmit
- 3) Ovar polikistik (më shumë se 12 kiste)

PCOS është një gjendje hiperandrogjenike me oligo-anovulim që nuk mund të shpjegohet me ndonjë çrregullim tjetër. Prandaj diagnoza e PCOS është një diagnozë përjashtuese. Patologji të cilat duhet përjashtuar në vendosjen e diagnozës së PCOS janë:

- Hiperplazia kongenitale adrenale
- Deficit i 21 hidroxilazes (në serum rriten vlerat e 17 oh progesteronit)
- Sindroma Cushing
- Tumore që sekretojnë androgjene (të rrallë)
- Hiperprolaktinemia

Klinika e PCOS përfshin :

- çrregullime menstruale: PCOS kryesisht shoqërohet me oligomenorrhea (më pak se nëntë cikle menstruale në vit) ose amenorrea (pa cikle menstruale për tre ose më shumë muaj rresht). (31)
- Steriliteti: Kjo në përgjithësi rezulton drejtpërdrejt nga anovulimi kronik (31)
- Nivele të larta të hormoneve mashkullore: Të njohura si hiperandrogjenizëm, shenjat më të zakonshme janë aknet dhe hirsutizmi por mund të shoqërohet dhe me hipermenorre alopeci androgjenike (31)
- Sindroma metabolike: Kjo shfaqet si një prirje drejt obezitetit dhe simptomave të tjera që lidhen me insulinorezistencën. (31)

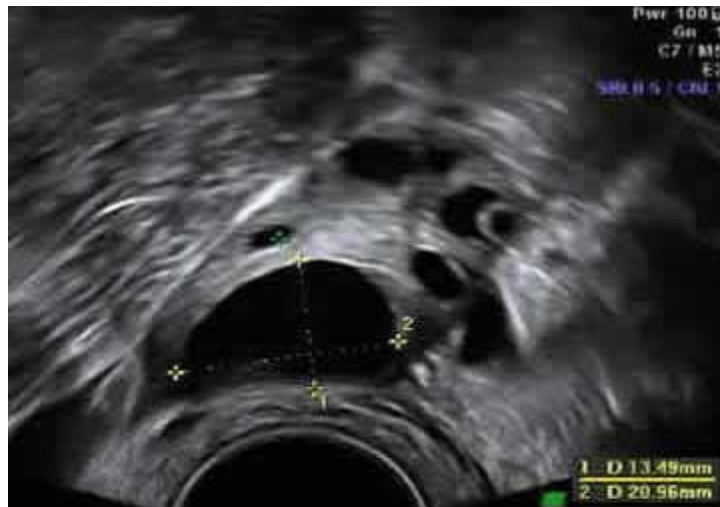
Në vlerësimet laboratorike në serum do të kemi :

- Testosteroni (TT)
- DHT (Dehidrotestosteroni)
- FSH (Hormoni folikulostimulues)
- LH (Hormoni luteinizues)
- LH/FSH >2
- Estradioli
- Prolaktina
- TSH (Hormoni tiroidostimulues)
- Insuline
- DHEA-S (sulfati i Dehidroepiandrostenedionit)
- 17 OH Progesteron

### Në diagnozën ekografike kemi praninë e këtyre parametrave:

Në PCOS shohim praninë e shumë strukturave të vogla kistike, që quhen folikuj antral, që i japin pamjen karakteristike ovarit në formë polikistike. Në ECHO duhet të kemi :

- Të paktën 1 ovar më të madh se  $10\text{ cm}^3$  in volume ose
- Të paktën 1 ovar të ketë 12 ose më shumë folikuj antral të evidentuar në ECHO.



### Diagnoza e PCOS duke vlerësuar nivelet e FSH dhe LH

Shumica e femrave me PCOS (por jo të gjitha) kanë një raport LH/FSH jo normal.

Për të prodhuar në mënyrë normale folikujt dhe ovocitet, FSH e LH duhet të kenë vlera të caktuara të tyre në moment të ndryshme të ciklit menstrual.

- Normalisht raporti është 1 : 1 , do të thotë se nivelet e FSH, LH janë të ngjashme
- FSH e LH janë në përgjithësi në vlerat 4-6 në femrat fertile
- Në PCOS raporti LH/FSH është shpesh 2:1 ose 3:1
- Në PCOS vlerat e FSH janë rreth 4- 8 ndërsa vlerat e LH janë 10-20
- Mund të ndodhë që një femër me PCOS mund të ketë vlera normale të FSH, LH e raportit LH/FSH por diagnostikohet me PCOS nga kritere të tjera (më lartë)
- Për këtë arsye vlerësimi vetëm i FSH e LH nuk është gjithmonë i rëndësishëm në diagnozën e PCOS

Në një femër me PCOS kemi nivelet e larta të FSH e LH të cilat stimulojnë prodhimin e androgjeneve nga ovaret. Kjo shoqërohet me prodhim të shtuar të testosteronit total i cili nëpërmjet 5 alfa reduktazës konvertohet në dehidrotestosteron (DHT) përgjegjës për ndryshimet morfologjike dhe funksionale të ovareve dhe si çrregullimet metabolike të organizmit. Aktiviteti i 5 alfa reduktazës luan një rol kyç në formimin e DHT i cili ka një afinitet me të lartë për receptorët androgjenike në periferi dhe është përgjegjës për shenja klinike seksuale sekondare androgjenike si hirsutizmi, ndryshimet morfologjike dhe funksionale të ovareve si dhe çrregullimet metabolike. Prandaj nivelet serike të Testosteronit total (TT) ,DHT, si dhe vlerësimi i aktivitetit të 5 alfa reduktazës nëpërmjet raportit TT/DHT konsiderohen si tregues diagnostikues për aktivitetin androgjenik përgjegjës për çrregullimet biokimike , klinike në PCOS.

Vlerësimi i gjendjes hiperandrogjenike nëpërmjet vlerësimit të nivelit të hormoneve androgjenike si dhe rritja e aktivitetit të 5 alfa reduktazës që shoqëron inbalancën hormonale me rritje të efektit të DHT në periferi akuzohet si shkaktarë në patogjenezën e PCOS dhe hirsutizmit .

Sipas kriterëve të Rotterdam 2003 PCOS ndahet në 4 fenotipe. (Tabela me poshtë)

Fenotipi I	Fenotipi II	Fenotipi III	Fenotipi IV
Oligo anovulacion PCOM	Rritje e androgjeneve PCOM	Rritje të androgjeneve Oligo anovulacion	Rritje të androgjeneve Oligo anovulacion PCOM

PCOM-(polycystic ovary morphology)\*

Karakteristikat klinike të PCOS, si insulinorezistenca , obeziteti, dislipidemia dhe hiperandrogjenizmi, mund të klasifikohen si sindroma metabolike. Prandaj, 43% e femrave adulte dhe gati një e treta e adoleshente me PCOS kanë sindromë metabolike .

#### 1.4.1.1 Insulinorezistenca në PCOS

Insulinorezistenca (IR) është e zakonshme në pacientët me PCOS. IR është raportuar në afërsisht 50-80% të grave me fenotipe të ndryshme të PCOS në raca të ndryshme [46,47,48]. Ky hiperinsulinizmi kompensues mund të shkaktohet në pacientë me PCOS për shkak të ndjeshmërisë së ulët ndaj insulinës në indet periferike, të muskujve të skeletit dhe indit dhjamor si dhe anomalitë e receptorëve të insulinës [49]. Mekanizmi kryesor i anomalisë së receptorit të insulinës që çon në IR është defekti në lidhje për shkak të fosforilimit të tepërt të serinës dhe uljes së fosforilimit të tirozinës, të cilat ulin aktivizimin e insulinës të rrugës sinjalizuese të fosfatidilinositol-3-kinazës

(PI3k) që aktivizon transportin e glukozës[50]. Vitet e fundit, ka studime të reja rreth IR në PCOS. Për shembull, prania e ndryshimeve të mikroRNA në PCOS është konfirmuar nga shumë studime, por mekanizmi është i panjohur. Dong et al. kanë treguar se një nga mikroRNA: miR-122 mund të çojë në IR duke frenuar shprehjen e IGF-1, duke dhënë një ide të re mbi mekanizmin e IR në PCOS [51]. Përveç kësaj, Zhang et al. kohët e fundit zbuloi se ekziston një lidhje midis IR dhe autofagjisë.

#### **1.4.1.2 Obeziteti në PCOS**

Obeziteti, veçanërisht obeziteti abdominal, është një manifestim i zakonshëm i PCOS, dhe prevalenca varet nga vendndodhja gjeografike dhe përkatësia etnike [56]. Studimet kanë treguar se obeziteti abdominal mund të shoqërohet me një sërë karakteristikash klinike të PCOS. Për shembull, për shkak të mosfunksionimit të indit dhjamor, adipocitet sekretojnë nivele jo-fiziologjike të adipokineve, duke përfshirë IL6, IL8, TNF- $\alpha$ , leptinën, adiponektinën, rezistinën, lipokalinën 2, MCP1, proteinën lidhëse të retinolit-4. (RBP4), dhe ligandi 5 CXC-kemokine (CXCL5), i cili mund të përfshihet në IR [57,58,59,60]. Përveç kësaj, një studim i kohëve të fundit ka treguar se obeziteti mund të funksionojë si një parashikues më i mirë i masës muskulore skeletore tek gratë me PCOS sesa hiperandrogjenizmi dhe IR, të cilat mund të përkeqësojnë komplikimet e PCOS [61]. Mosfunksionimi i indit dhjamor mund të ndikojë në zhvillimin e folikulave. Një studim i fundit tregoi se IL-10 i sekretuar nga adipocitet pengon angiogjenezën e induktuar nga VEGF dhe dëmton më tej folikulogjenezën [62].

#### **1.4.1.3 Hiperandrogjenizmi në PCOS**

Një nga kriteret e diagnostikimit të PCOS është hiperandrogjenizmi. IR, obeziteti dhe hiperandrogjenizmi janë të bashkëshoqërues në patogjenezën e PCOS. Hiperinsulinemia e shkaktuar nga IR ushtron një efekt të gonadotropinës në ovare dhe ul nivelet e proteinës lidhëse të hormoneve seksuale (SHBG), duke çuar në shfaqjen e hiperandrogjenizmit [65,66]. Androgjenet mund të nxisin akumulimin e indit adipoz , veçanërisht në regjionin abdominal, dhe të shkaktojnë IR në indin adipoz subcutan [67,68]. Tek njerëzit, androgjeni luan një rol të dyfishtë në folikulogjenezën: nivelet e ulura të androgjeneve nxisin rritjen e folikulave, ndërsa një nivel i lartë i androgjenëve mund të rrisë sekretimin e hormonit anti-Müllerian (AMH) në qelizat granuloze , duke penguar kështu zhvillimin e folikulave [69]. Disa studime kanë raportuar gjithashtu mekanizma të tjerë të mundshëm të PCOS të induktuar nga hiperandrogjenizmi, si dehidrotosteroni (DHT), i cili mund të kontribuojë në ndarjen mitokondriale në qelizat granuloze të pacientëve me PCOS . [70,71 ]. Përveç kësaj hiperandrogjenizmi mund të kontribuojë në inflamacionin kronik të shkallës së ulët në ovocite[72]. Prandaj, hiperandrogjenizmi luan një rol të ndërlikuar në PCOS.



#### 1.4.1.4 Dislipidemia në PCOS

Dislipidemia konsiderohet si një fenotip i rëndësishëm metabolic në PCOS , megjithëse nuk është një kriter diagnostikues. Është raportuar se prevalenca e dislipidemisë në pacientët me PCOS është 70%, dhe nivelet e LDL-Kolesterolit (loë-density lipoprotein cholesterol), VLDL-kolesterolit (very-loë-density lipoprotein cholesterol), triglicerideve (Tgs) dhe acidi yndyror të lira janë të rritura, ndërsa nivelet e HDL-kolesterolit (high-density lipoprotein cholesterol) janë ulur [73,74]. Pacientët jo obezë kanë një prevalencë më të lartë të hipertrigliceridemisë dhe HDL të ulët [75]. Dislipidemia ndikon në një rrezik më të lartë për patologji cerebrovaskulare dhe kardiovaskulare. [77].

#### 1.5.Hirsutismi idiopatik

Hirsutismi prek rreth 5% dhe 10% të femrave (72,73). Në shumicën e rasteve hirsutizmi vjen si pasojë e patologjive të tjera si p.sh., PCOS, tumoret sekretuese të androgjenëve, hiperplazia adrenale jo klasike (NCAH), ose insulinorezistenca .Përjashtim mund të jenë ata pacientë me “hirsutizëm idiopatik” (IH). Shpeshherë hirsutismi idiopatik konsiderohet “familjar” por ky është një koncept i gabuar.

##### 1.5.1 Zhvillimi normal i qimes së flokut

Ka afërsisht 50 milionë folikula të flokëve që mbulojnë trupin e njeriut , nga të cilët 100,000 deri në 150,000 janë në lëkurën e kokës, folikulat e mbetura janë në faqet në fytyrë . Të vetmet zona pa folikulat e qimeve janë shputat e këmbëve, pëllëmbët e duarve dhe buzët. Ka shumë pak flokë të rinj folikulat e formuara pas lindjes, dhe numri i folikulave të flokëve fillon të ulet pas moshës 40 vjeçare (8, 9).

Faza më e hershme e jetës embrionale të njeriut në të cilën bëhet organizimi i epidermës që çon në formimin e strukturës së flokëve është midis 9 dhe 12 javë (10, 11).

Flokët përbëhen nga proteinat e keratinës, të cilat formojnë flokët boshtin e tij. Boshti i flokëve rritet brenda mbështjellësit të jashtëm të rrënjës së flokëve, e cila është pjesë e epidermës. Strukturisht, ka tre lloje flokësh. *Lanugo* është flokë i butë që mbulon lëkurën e fetusit, e cila humbet midis muajit të parë dhe të muajit të katërt pas lindjes. Flokët *vellus* janë gjithashtu të butë dhe të imët, por më të mëdha se qimet lanugo. Flokët velus janë zakonisht pa pigment, në përgjithësi me përmasa më pak se 2 mm të gjatë dhe mbulojnë zonat e trupit në dukje pa qime. Histologjikisht, qimet e velusit kanë diametra që nuk i kalojnë 0,03 mm.(12). Qimet terminale janë më të gjata, të pigmentuara. Këto qime formojnë vetullat, qerpikët, lëkurën e kokës flokët, dhe qimet pubike dhe të aksilave në të dy gjinitë, si dhe qimet e trupit dhe të fytyrës së meshkujve (8, 9). Qimet terminale janë përshkruar shpesh si i "meduluare" .Në lëkurë, gjëndrat e flokëve formojnë grupe, të quajtura njësi folikulare (FU); çdo FU përbëhet nga afërsisht dy deri në katër qime ,folikulat së bashku me gjëndrat dhjamore dhe indin lidhor . (13–15). Përqendrimi i FU-ve në lëkurë, të paktën në skalp, mund të ndryshojë ndërmjet grupeve etnike (13, 14). Megjithatë, nuk

ka dallim gjinor në numrin e FU-ve brenda çdo grup racor/etnik. Prandaj, ndryshimi i dukshëm në rritjen e qimeve të trupit midis burrave dhe grave nuk ka lidhje me numrin e FU-ve, por për llojin dhe cilësinë e flokëve brenda këtyre folikulave (8, 9)

### **1.5.2 Fazat e rritjes dhe mekanizmat e rregullimit i rritjes së qimes së flokut**

Ka tre faza të rritjes së flokëve. Një rritje aktive ose faza (anagen); e ndjekur nga një fazë involucionare (katagen), në të cilën flokët ndalojnë së rrituri dhe folikuli i flokëve tkurret; dhe së fundi, faza telogjene në të cilën flokët gradualisht eliminohen, pasi do të zëvendësohen nga qimet e reja. (8, 9). Tek njerëzit, flokët janë në rritje të vazhdueshme që vjen si rezultat i disinkronisë në fazat e rritjes midis folikulave të flokëve të ndryshëm. Në thelb, ndërsa disa qime janë në fazën aktive të rritjes (anagen), të tjerët janë në fazën telogjene, dhe anasjelltas, duke dhënë përshtypjen e rritjes së vazhdueshme. Kohëzgjatja e fazës së rritjes do të ndryshojë në varësi të vendin ku ndodhet gjëndra e flokëve. Për shembull, në lëkurën e kokës faza anagen mund të zgjasë 2 deri në 6 vjet, ndërsa faza anagen për qimet e trupit mund të zgjasin vetëm 3 deri në 6 muaj. Ndërsa kohëzgjatja e fazave të katagenit dhe telogjenit është e ngjashme në lëkurën e kokës dhe qimet e trupit dhe zgjasin 2 deri në 3 javë dhe 3 deri në 4 muaj, përkatësisht. Raporti anagjen-telogjen (raporti i qimeve në fazën anagjen ndaj numrit të qimeve në fazën telogjene) përdoret shpesh për të vlerësuar aktivitetin e rritjes së flokëve në zona të veçanta të lëkurës.

Steroidet seksuale dhe një sërë faktorësh lokalë dhe sistemikë mund të veprojnë direkt dhe indirekt në papilën e lëkurës për të rregulluar rritjen e flokëve. Përveç kësaj, këta faktorë mund të veprojnë edhe në faktorë të tjerë pjesë të gjëndrës së flokëve, duke përfshirë rrënjën e jashtme dhe mbështjelljet si e brendëshme dhe qelizat burimore folikulare (16), e cila mund të jetë po aq e rëndësishme sa papila epidermale në rregullimin e rritjes së flokëve.

### **1.5.3 Faktorët lokalë dhe sistemikë.**

Faktorë të ndryshëm të rritjes dhe tokina- cy janë vërejtur se ndikojnë në rritjen e flokëve (16-22). Hormonet e tjera si ato të tiroides (24, 25) dhe GH (26) mund gjithashtu ndikojnë në rritjen e flokëve. Në përgjithësi, mungesa e hormoneve të tilla, qoftë i lidhur me sëmundjen ose i shkaktuar nga medikamente, shoqërohet me ndryshime në raportin e fazave të telogjenit dhe anagjenit në lëkurën e kokës dhe qimet e trupit (24, 25, 27). Pacientët me hipotiroidizën të mjekuar me hormone tiroidiene në përgjithësi shfaqin rritje të qimeve të kokës brenda për afërsisht 8 javësh (24). Studimet kanë treguar praninë e receptorëve të hormoneve tiroidjane në pjesën e jashtme të folikulit të flokëve, dhe një efekt pozitiv i l-T3 në shumimin qelizor në folikulat e flokëve. (28). Burrat me mungesë të GH të trajtuar me zëvendësim të GH tregojnë një rritje e qimeve të trupit që ndodh pa një rritje të dukshme të androgjenëve të lirë (26), duke sugjeruar që GH mund të stimulojnë drejtpërdrejt rritjen e qimeve të trupit, pavarësisht nga një ulje e androgjenëve në qarkullim. Megjithatë nuk është vërejtur një efekt i drejtpërdrejtë i GH në rritjen in vitro të folikulave të flokëve ose në morfologjinë e tyre. Është e mundur që efekti e GH mund të ndërmyjetësohet nëpërmjet rritjes së prodhimit të IGF-I.

#### 1.5.4 Hormonet steroide

Nga hormone steroide seksuale, androgjenet janë më të rëndësishëm në përcaktimin e llojit dhe shpërndarjes së qimeve mbi trupin e njeriut. Nën ndikimin e androgjenëve, flokët folikulat që prodhojnë qime të tipit velus mund të stimulohen për të filluar prodhimin e qimeve terminale. Eksperimentet in vivo dokumentojnë më së miri efektin e androgjenëve në diferencimin e folikulave të flokëve në zonat e ndjeshme ndaj androgjenit (p.sh., organet gjenitale dhe zona e mjekrës në fytyrë) në meshkujt normal (31), eunukë (32) dhe transeksualë nga femra në meshkuj(33). Përveç stimulimit të fijeve terminale në disa zona të lëkurës, androgjenet zgjasin fazën anagjene të qimeve të trupit, duke shkurtuar fazën anagjene të qimet e kokës (34, 35). Androgjenet gjithashtu rrisin sekretimin e sebumit. Prandaj, jo vetëm që androgjenët ndryshojnë llojin e flokëve por ato mund të zgjasin qimet e trupit duke rritur gjatësinë e fazës anagjene, dhe do të rrisë nivelin e yndyrës në lëkurë dhe flokë.

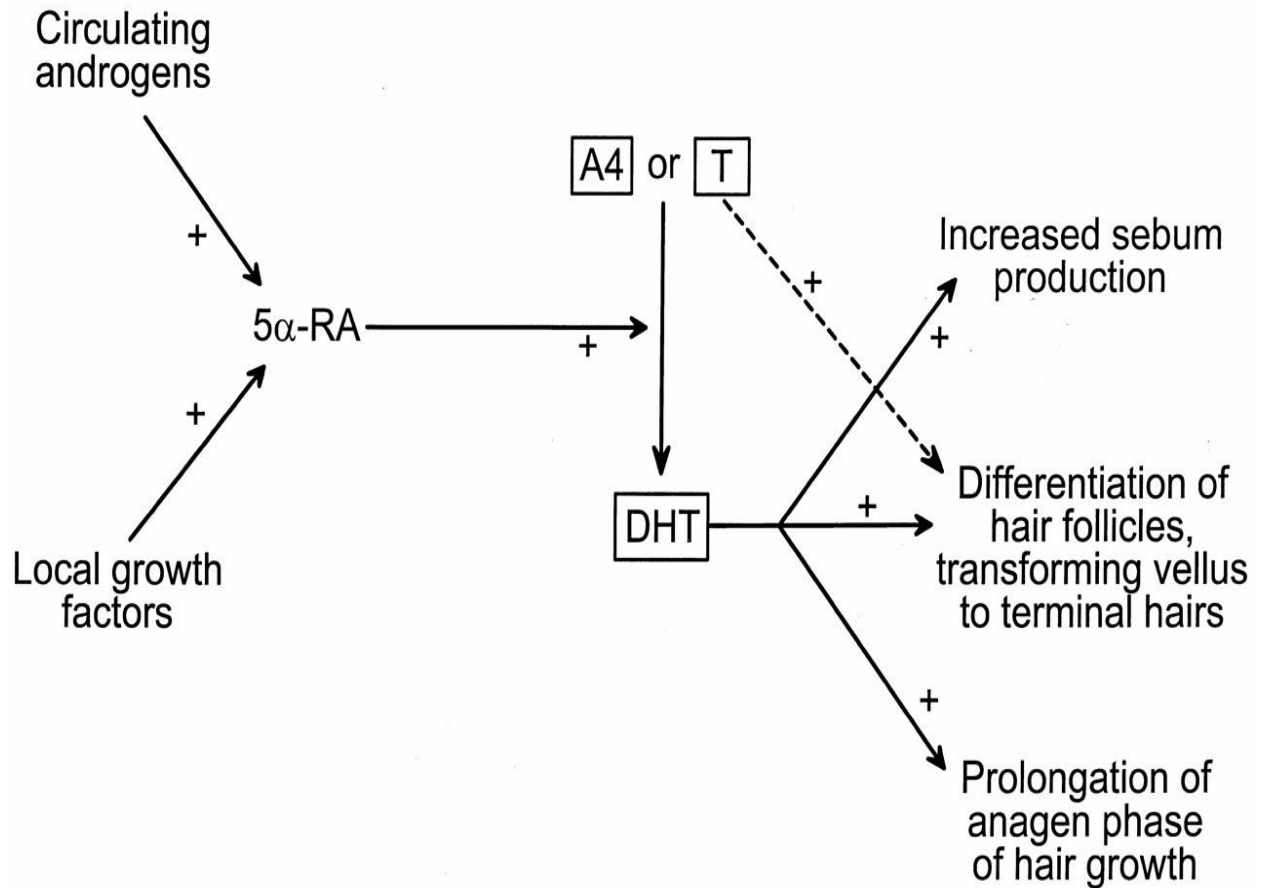
Ekziston një ndryshueshmëri e konsiderueshme midis qimeve të trupit (individualisht dhe midis të ndryshmeve zonat e lëkurës) në përmbajtjen e tyre të 5 $\alpha$ -RA dhe aftësisë për të metabolizuar androgjenet.

Gjithashtu, përqendrimi i receptorëve të androgjenëve ka rëndësi në disa patologji, kryesisht IH(hirsutismi idipatik).

Progesteroni dhe estradioli, të paktën në doza të larta, gjithashtu pengojnë aktivitetin e 5 $\alpha$ -RA në organet gjenitale të njeriut dhe lëkurën pubike (71), mundësisht duke ulur prodhimin lokal të dihidrotestosteronit (DHT). Pak dihet në lidhje me efektet e drejtpërdrejta të progesteronit dhe estrogenet në rritjen e flokëve.

#### 1.5.5 Aktiviteti i 5 $\alpha$ -RA në lëkurë

.Eksperimente të shumta kanë dokumentuar konvertimin e testosteronit (T), androstenedione, dhe dehidroepiandrosteronit në DHT in vitro në lëkura dhe ndikimin e tyre në folikujt e flokut (38). DHT formohet nga konvertimi periferik i T në meshkuj dhe nga konvertimi i androstenedionit tek femrat. Prandaj efekti i androgjeneve në zhvillimin e pilozitetit ndikohet nga veprimin e 5 $\alpha$ -RA.



*Rregullimi i veprimtarisë së 5α-RA dhe prodhimi i DHT në flokë. Aktiviteti periferik 5α-RA katalizon shndërrimin e T ose androstenedione (A4) në DHT. Në flokë DHT stimulon 1) rritjen e prodhimit të sebumit; 2) diferencimin e gjëndrës së flokëve nga velat në qimet terminale; dhe 3) zgjatja e fazës së anagjenit që rezulton në qime më të trasha.*

Aktiviteti i 5α-RA përcakton prodhimin e DHT dhe, rrjedhimisht, efektin e androgjeneve në folikujt e flokëve. Progesteroni dhe estradioli në doza të larta pengojnë aktivitetin 5α-RA në lëkurën gjenitale dhe pubike ndërsa androgjenet rritin aktivitetin periferik 5α-RA .

Përcaktimi i hirsutizmit idiopatik HI mund të realizohet vetëm në femra me hirsutizëm por me funksion normal të ovareve dhe nivel normal të androgjenëve në serum. Duke u nisur nga ky kriter përjashtues HI zë më pak se 20 % të femrave me hirsutizëm.

### **1.5.6 Fizpatologjia e HI**

Ka pak informacion në dispozicion në lidhje me patogjenezën e IH. Kjo mangësi është për shkak të mungesës së teknikave molekulare për të testuar hipotezat e propozuara, të ndërlikuara nga fakti që shumica e studimeve të mëparshme kanë përfshirë pacientë në të cilët diagnoza e IH nuk ishte vendosur rreptësisht. Disa nga hipotezat mbizotëruese në lidhje me etiologjinë e kësaj çrregullimi paraqiten më poshte.

#### **1.5.6.1 Rritja e aktivitetit të 5 $\alpha$ reduktazës**

Hipoteza kryesore shtë ajo që lidhet me rritjen e aktivitetit të 5 $\alpha$ -RA në lëkurërritje e aktivitetit të lëkurës 5 $\alpha$ -RA. Jenkins dhe Ash (90)

Aktiviteti i lëkurës 5 $\alpha$ -RA mund të jetë shkak i fispatologjisë së HI, por gjithashtu është e mundur që rritja e aktivitetit në lëkurë e 5 $\alpha$ -RA mund të mos jetë një faktor i vetëm për IH. Prandaj, është e mundur që rritja e aktivitetit periferik 5 $\alpha$ -RA në IH thjesht pasqyron zhvillimin e hirsutizmit, pa marrë parasysh më pak shkakun. Në përgjithësi, nga të dhënat e disponueshme nuk është e mundur për të përcaktuar përfundimisht se rritja e aktivitetit 5 $\alpha$ -RA luan një rol parësor në zhvillimin e IH. Po kështu, është ende e paqartë se cili nga izoenzimët 5 $\alpha$ -RA, nëse ka, është mbizotërues në zhvillimin e IH. Duke përdorur analiza molekulare e mRNA-ve specifike për izoenzimët, përqendrimet e izoenzimës 5 $\alpha$ -RA të tipit 1 në gjëndrat dhjamore ishte më e lartë te pacientët me akne (94, 95), në dallim me përqendrimin e izoenzimës së tipit 2. Në përputhje me këtë gjetje, përdorimi i finasteride (një frenues i tipit 2 5 $\alpha$ -RA) nuk pati efekt në prodhimi i sebumit tek meshkujt që trajtohen për hiperplazinë e prostatës (96). Megjithatë, ndryshe nga aknet, ka të ngjarë që Izoenzima e tipit 2 luan një rol të rëndësishëm në hirsutizëm meqenëse finasteridi është të paktën pjesërisht efektiv në trajtimin e tij. (78,79).

#### **1.5.6.2 Polimorfizmi e receptorive të androgjenëve**

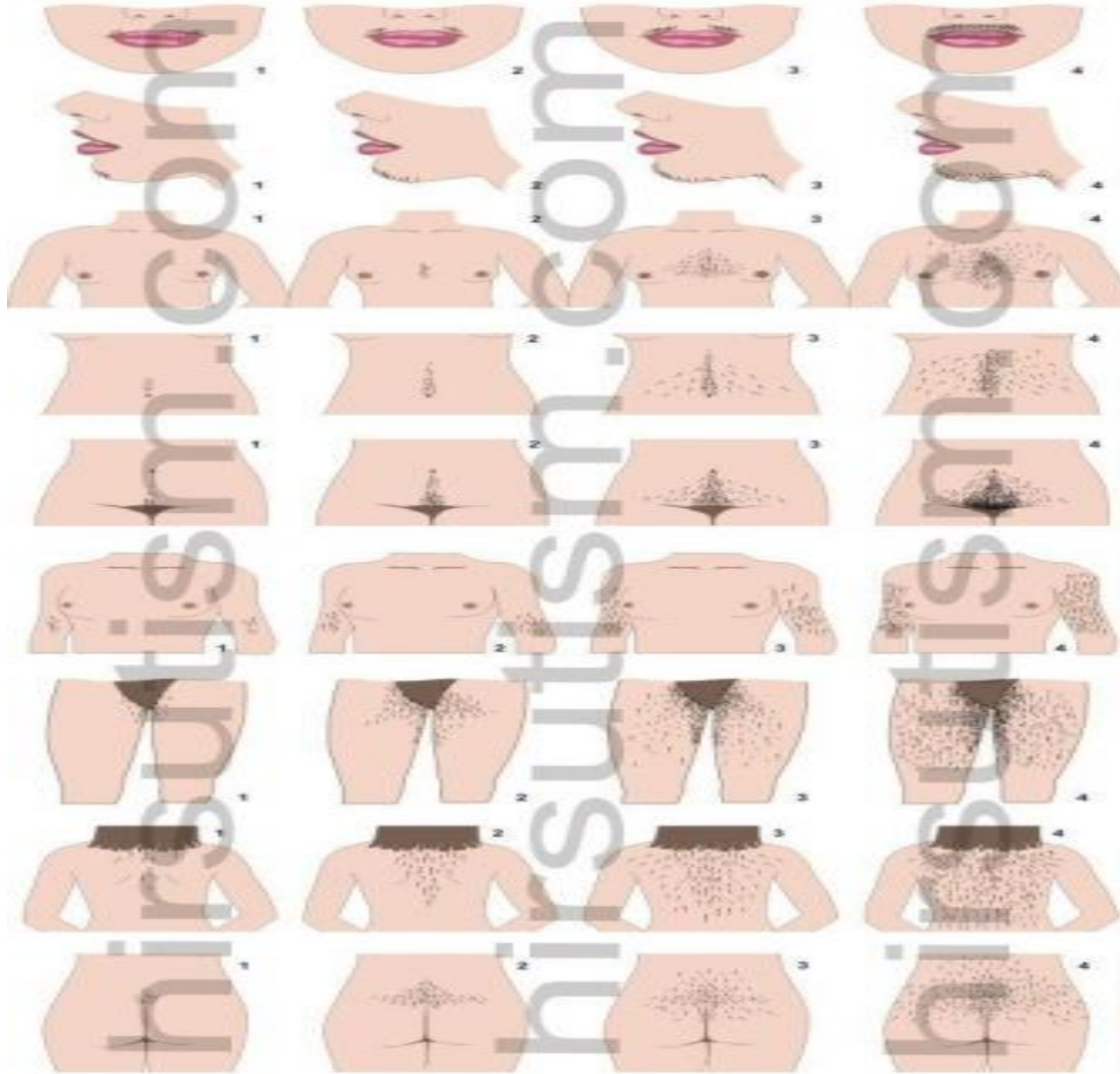
Edhe pse është supozuar se ka një ndryshim në numrin e receptorëve periferikë të androgjenëve në IH, (në numër.) ndërmjet pacientëve me IH dhe grupeve të kontrolleve nuk janë gjetur ndryshime në kapacitetin lidhës për androgjenit (d.m.th.përmbajtja e receptorit androgjen (81). Megjithatë, është e mundur që të kemi dallime, më shumë cilësore, se sa sasiore, tek gratë me IH. Një ndryshim i tillë funksional mund të rezultojë nga ndryshime gjenetike të receptorit androgjen

dhe mund të jetë e mjaftueshme për të shpjeguar zhvillimin e hirsutizmit në mungesë të ndryshimeve në nivelet e androgjenit qarkullues(79). Në fakt, variacionet gjenetike të receptorit të androgjeneve janë shoqëruar me zhvillimin e çrregullimeve të tjera të lidhura me androgjenin, si kanceri i prostatës (80). Për më tepër, dihet se variacionet e sekuencës ndodhin më shpesh në gjenin e receptorit androgjen sesa në gjenet e receptorët e tjerë steroidë( 81), dhe është e mundur që këto polimorfizma të ndikojnë në ndjeshmërinë ndaj androgjenit dhe shprehjen fenotipike.

Një shembull i një variacioni gjenetik të zakonshëm, që mund të ndikojë në funksionin e receptorit të androgjenit, është numri të trinukleotideve CAG që përsëriten në ekzonin 1 të gjenit të receptorit androgjen. Këto përsëritje trinukleotide janë gjetur me diferenca të shumta (d.m.th., të jenë polimorfikë) midis njerëzve (82). Kodonet CAG janë përgjegjëse për një shtrirje të gjatë glutaminash brenda vargut të amino terminalit në domenit e transaktivizimit të receptorëve të androgjenëve. Zgjerimi i këtij rajoni të receptorit të androgjenit kohët e fundit është përfshirë në zhvillimin e çrregullimeve të lëkurës të lidhura me androgjenin si tek meshkujt ashtu edhe tek femrat, duke përfshirë alopecinë androgjenetike dhe hirsutizmin (79, 80)

Këto studime sugjerojnë se zhvillimi i hirsutizmit,dhe ndoshta IH, mund të ndikohet në një farë mase nga karakteristikat molekulare të receptorit androgjen.

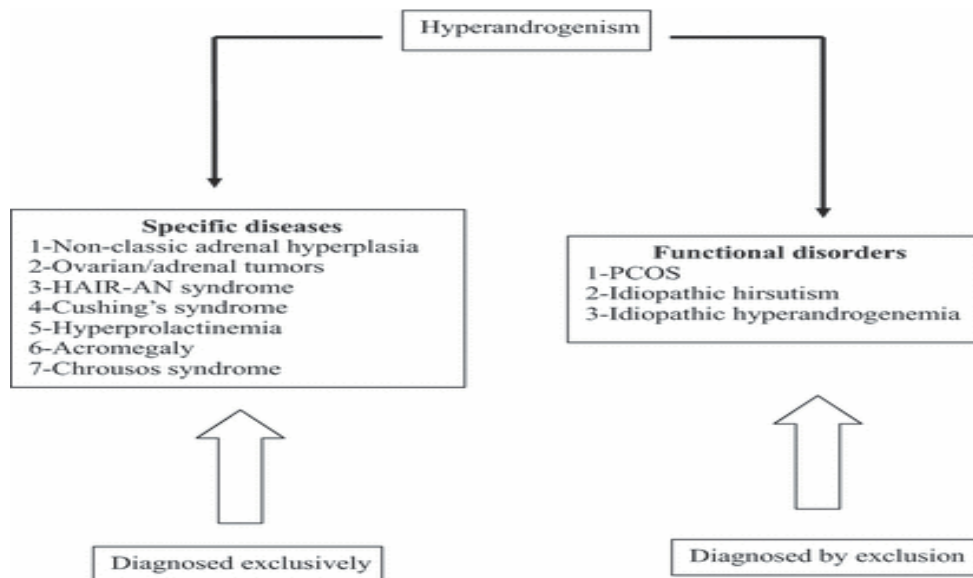
Përcaktimi I shkallës së gravitetit të hirsutizmit është realizuar nga Ferriman dhe Gallwey që përcaktuan një shkallë pikëzimi që vlerëson nga 1-4 (ku 4 është vlera maksimale) 9 pjesë të ndryshme të trupit. Pra pikëzimi maksimal është 36.(skema e mëposhtme) Në bazë të këtij pikëzimi do të kemi prani të hirsutizmin nëse vlerësimi është >8.



Skema e pikëzimit Ferriman Gallwey

Në kuadrin e vlerësimit biokimik –hormonal pacientët me hirsutizëm idiopatik karkterizohen nga nivele normale të testosteronit dhe të androgjenëve.

Këto femra shpesh janë obese, kanë intolerancë të glukozes si dhe/ose insulinorezistencë dhe shumë shpesh shfaqin shënjat e sindromit metabolik.



### 1.5.7. Vlerësimi hormonal në HI .

- Vlerësimi hormonal në HI do të përfshijë:
  - Matjen e nivelit të DHT. Duke qënë se shkakut i IH është rritja e aktivitetit të 5- $\alpha$  reduktase në rastet me IH do të kemi rritje të nivelit të DHT. Megjithatë shpeshhere mund të kapin nivele normale të DHT meqënëse pjesa më e madhe e DHT prodhohet në lëkurë dhe nuk sekretohet në gjak.
  - Vlerësimi i aktivitetit të 5- $\alpha$  reduktase do të realizohet nga raporti i TT/DHT . Për këtë arsye do të maten dhe nivelet serike të testosteronit total për të kryer raostin mes tyre.
  - Në studim do të përfshihen dhe parametra të tjere bashkeshoqërues si FSH, LH, estradiol, progesterone ,insulin, parametra biokimike si glicemi, lipidogramë dhe përlllogaritjen e HOMA.
- Gjithashtu do të realizohet dhe përcaktimi klinik i Hirsutismit idiopatik duke vlerësuar shënjat klinike , përcaktimin e nivelit të hirsutism sipas pikëzimit Ferriman Gallëey



## Kapitulli II

### 2. Qëllimi dhe objektivat e studimit

#### 2.1 Qëllimi i studimit

Rëndësia e vlerësimit të 5  $\alpha$ -reduktazës në vendosjen e hershme të diagnozës dhe në ndjekjen më të mirë të trajtimit në patologjitë e cituara më poshtë.

#### 2.2 Objektivat:

##### Objektivat e këtij studimi janë:

.

1. Vlerësimi i aktivitetit të 5  $\alpha$ -reduktazës në ovarin polikistik në kuadrin e një gjendje hiperandrogjenizmi
2. Vlerësimi i aktivitetit të 5  $\alpha$ -reduktazës në hirsutizmin idiopatik në kuadrin e një androgjenemie normale
3. Vlerësimi i aktivitetit të 5  $\alpha$ -reduktazës në gjendjet interseksuale
4. Përcaktimi i incidencës të sëmundjeve në grupmosha të ndryshme.

#### 2.3 Metodologjia

**Tipi i studimit:** Ky ishte një studim prospektiv,

### **2.3.1 Popullata e marrë në studim**

Gjatë periudhës 2011-- 2016 u rekrutuan 170 subjekte të moshës feminare nga mosha neonatale deri në pubertet për të vëzhguar nivelin e testosteronit dehidrotestosteronit si dhe raportin TT/DHT për të vlerësuar aktivitetin e 5 alfa reduktasës.

Në këtë grup u futën dhe 10 pacientët më hemafrotizën ,8 prej tyre në moshën neonatal , pas lindjes, dhe 2 raste në pubertet. 4 prej rasteve të moshës neonatal ishin nga e njëjta familje, të njëjtët prindër, ku 3 raste përfunduan në vdekje të fëmijës.

Në 8 rastet e moshës neonatal diagnoza u vendos në momentin e lindjes e shoqëruar dhe me vlerësinin e kariotipit.

Në studim u përfshinë 100 raste të femrave fertile, me moshe nga 16-40 vjec të diagnostikuara me ovar polikistik, sipas kriterëve të Rotterdam , të shoqëruara me ekzaminime klinike , biokimike dhe hormonale që përfshinin ekzaminime me Echo te ovareve, peshës, ekzaminime biokimike(glicemi, lipidograme) dhe ekzaminime hormonale që përfshinin TSH, FSH,LH, estradiol, prolaktine, insulin, Testosteron , dehidrotestosteron, si dhe raporti TT/DHT për vlerësimin e aktivitetit të 5 $\alpha$  reduktazës.

Në studim u përfshinë 40 raste me hirsutizëm, diagnoza e të cilave u vendos sipas kriterëve të sistemit Ferriman Gallëey që realizon vlerësimin me anë të pikëzimit përse I përket pilozitetit. Në studim u morën përfshinë rastet me pikezim më të madh se 10. Në këtë grup u përjashtuan femrat me çrregullime ovariale(të menseve dhe kiste ovariale) Në të gjitha keto raste u bë vlerësimi klinik dhe hormonal I pacienteve që përfshin matjen e niveleve të FSH,LH, estradiol, kortizol bazal ora 8.00, Testosteron total dhe Free Testosteron, Dehidrotestosteron si dhe raporti TT/DHT për vlerësimin e aktivitetit të 5 $\alpha$  reduktazë.

Në studim u përfshinë dhe 30 raste kontrolli të femrave në moshë fertile ,klinikisht dhe metabolikisht normale

### **2.3.2. Analiza statistikore**

Të dhënat u perpunuan duke përdorur programin SPSS. Të dhënat e vazhdueshme u vlerësuan për shpërndarje normale duke përdorur testin Shapiro-Wilk. Të gjitha të dhënat e vazhdueshme me shpërndarje normale u krahasuan me testin e T-test ose ANOVA. Të dhënat me shpërndarje jo normale u krahasuan duke përdorur testin e Mann Whitney ose Kruskal–Wallis. Variablat kategorike u krahasuan me testin Chi-square ose Fischer. Vlera P- <0.05 u konsiderua statistikisht e rëndësishme.

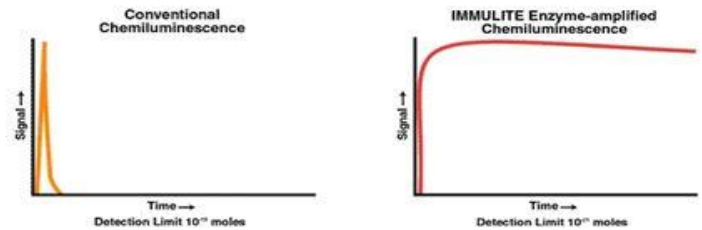
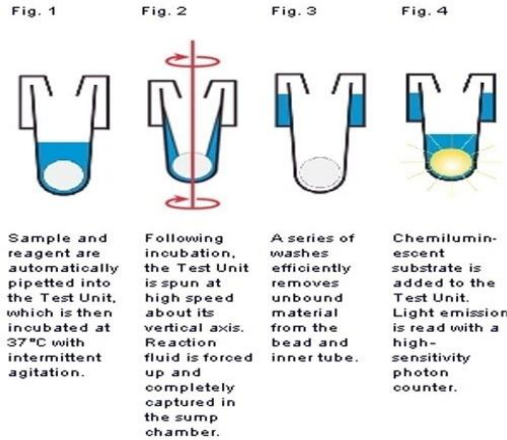
### 2.3.3. Metodika

#### 2.3.3.1. Matja e hormoneve ne serum me metoden me chemiluminescence

Hormonet FSH, LH, estradiol, progesterone, testosterone total, androstenedion, TSH, insulin janë matur me aparaturën Immulite 100.

Baza e këtij aparati qëndron në Test unit , i cili përmban një sferë të veshur me antitrupe përkatës, dhe nëpërmjet ultracentrifugimit bën largimin e likidit në dhomën e dhomëzën e testit duke bërë një ndarje të saktë për analizat me ndjeshmëri të lartë.

Metoda me chemiluminescence të ndërlidhur me enzimë e përdorur në IMMULITE 1000 rrit saktësinë dhe ndjeshmërinë e matjes për hormonet me përqëndrime të ulëta në gjak.



Metoda e ultracentrifugimit në Immulite 100

Ndjeshmeria e lartë e e matjes në Immulite 100

### Matja e estradiolit

#### Principi i metodës

Matja e estradiolit me Immulite 1000 është metodë chemiluminescence enzimmatike në fazë të ngurtë ,me metodën me kompeticion.

#### Principi i reaksionit.

Faza e ngurtë është e lidhur me antitrupe monoclonal anti-estradiol. Reagenti përmban fosfatazë alkaline të konjuguar tek estradioli. Estradioli i konjuguar me enzimën konkuron me estradiolin e pacientit për tu ildhur me antitrupe në fazën e ngurtë. Teprica e reagentëve dhe mostrës së serumit largohen nëpërmjet larjes centrifugale. Në fund shtohet substrati chemiluminescent dhe sinjali i gjeneruar është proporcional me enzimën e lidhur.

Cikli I inkubimit zgjat 1 x 60 min.

### **Materiali biologjik**

Për matjen e estradiolit përdoret serum, I përftuar nga marrja e gjakut me tuba me xhel. Përdorimi I tubave të tjerë me antikoagulantë si litium heparinë dhe K3EDTA nuk janë të këshillueshëm për matjen e estradiolit.

Estradioli është e qëndrueshëm në serum për 2 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe 2 muaj në temperaturë - 20 gradë C.

Volumi i nevojshëm është 25 µl( mostra e serumit duhet të përmbajë të paktën 100 µl më shumë nga sasia e nevojshme)

Diluimi është i rekomandueshëm për vlera më të larta se 1200 pg/ml , për të patur matje më të sakta në pjesë më të ndjeshme të kurbës.

### **Reagentët përkatës ;**

Test unit që përmban antitropa monoclonal anti-estradiol.

Reagenti përmban fosfatazë alkaline të konjuguar antitropa monoclonal anti estradiol . Duhet ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë.

### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Testet duhen ruajtur në 2 -8 gradë C.Para përdorimit duhet të arrijnë temperaturën e ambientit para përdorimit.

### **Kalibrimi i aparatit**

Kalibrimi I aparatit për kitin e estradiolit është cdo 2 javë.

### **Kontrolli i Kualitetit.**

Realizohet me të paktën 2 pika kontrolli me vlera të lartë dhe të ulët (high e loë control)

### **Llogaritja**

Autoanalizatori Immulite 100 llogarit në mënyrë automatike përqëndrimin e estradiolit për çdo analizë;

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është 20- 2000 pg/ml ( për vlera më të larta këshillohet diluimi)

Faktori i konvertimit : pg/ml x 3.671 → pmol /l

### **Vlerat normale**

#### **Femra :**

Faza folukulare: 0- 84 pg/ml

Piku ovulator: 34- 400 pg/ml

Faza luteale: 27-246 pg/ml

Menopauzë : 0-30 pg/ml

**Meshkuj :** 0.1-56 pg/ml

## **Matja e FSH (FOLIKULO STIMULUES HORMON)**

### **Principi i metodes**

Matja e FSH me Immulite 1000 është metodë chemiluminescence Imunometrike në fazë të ngurtë .

Test unit që përmban antitropa monoclonal anti-FSH.

Reagenti përmban fosfatazë alkaline të konjuguar antitropa monoklonal FSH. duhen ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë.

Cikli I inkubimit zgjat 1 x 30 min.

### **Materiali biologjik**

Për matjen e FSH përdoret serum , nuk është konfirmuar matja e FSH me mostër tjetër biologjike. FSH është i qëndrueshëm në serum për 7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe 2 muaj në temperaturë - 20 gradë C.

Volumi i kërkuar është 50 µl( mostra e serumit duhet të përmbajë të paktën 100 µl më shumë nga sasia e nevojshme)

Diluimi është i rekomandueshëm për vlera më të larta se 170 mIU/.

### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Testet duhen ruajtur në 2 -8 gradë C, brenda datës së skadencës.Para përdorimit duhet të arrijnë temperaturën e ambientit .

### **Kalibrimi i aparatit**

Kalibrimi I aparatit për kitin e FSH është cdo 2 javë. Adjustatorët vijnë në të njëjtin set me kitin.

### **Kontrolli i Kualitetit.**

Realizohet me të paktën 2 pika kontrolli me vlera të lartë dhe të ulët (high e loë control)

### **Llogaritja**

Autoanalizatori Immulite 100 llogarit në mënyrë automatike përqëndrimin e FSH për cdo analize.

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është 0-170 mIU/ml ( për vlera më të larta këshillohet diluimi)

### **Vlerat normale**

#### **Femra :**

Faza folukulare: 2.8 -11.3 mIU/ml

Piku ovulator: 5.8-21 mIU/ml

Faza luteale: 1.2- 9 mIU/ml

Menopauzë : 21.7- 153 mIU/ml

**Meshkuj** : 0.7- 11.1 mIU/ml

**Femijë** ; 0.11 – 1.6 mIU/ml

## **Matja e LH (LUTEINIZUES HORMON)**

### **Principi i metodes**

Matja e LH me Immulite 1000 është metodë chemiluminescence Imunometrike në fazë të ngurtë .

### **Reagentët përkatës ;**

Test unit që përmban antitropa monoclonal anti-LH. Pas hapjes duhen ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë. Para përdorimit duhet të arrijnë temperaturën e ambientit para përdorimit.

Reagenti përmban fosfatazë alkaline të konjuguar antitropa poliklonal LH. Duhen ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë.

Cikli I inkubimit zgjat 1 x 30 min.

### **Materiali biologjik**

Për matjen e LH përdoret serum , nuk është konfirmuar matja e LH me mostër tjetër biologjike. LH është e qëndrueshëm në serum për 14 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe 2 muaj në temperaturë - 20 gradë C.

Volumi i kërkuar është 50 µl( mostra e serumit duhet të përmbajë të paktën 100 µl më shumë nga sasia e nevojshme)

Diluimi është i rekomandueshëm për vlera më të larta se 170 mIU/ml , për të patur matje më të sakta në pjesë më të ndjeshme të kurbës.

### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Testet duhen ruajtur në 2 -8 gradë C, brenda datës së skadencës..Para përdorimit duhet të arrijnë temperaturën e ambientit .

### **Kalibrimi i aparatit**

Kalibrimi I aparatit për kitin e estradiolit është cdo 2 javë. Adjustatorët vijnë në të njëjtin set me kitin.

### **Kontrolli i Kualitetit.**

Realizohet me të paktën 2 pika kontrolli me vlera të lartë dhe të ulët (hight e loë control)

### **Llogaritja**

Autoanalizatori Immulite 100 llogarit në mënyrë automatike përqëndrimin e LH për cdo analize;

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është 0-200 mIU/ml ( për vlera më të larta këshillohet diluimi)

## Vlerat normale

### Femra :

Faza folukulare:	1.1 -11.6	mlU/ml
Piku ovulator:	17- 77	mlU/ml
Faza luteale:	0- 14.7	mlU/ml
Menopauzë :	11.3- 39.8	mlU/ml

**Meshkuj :** 0.8- 7.6 mlU/ml

**Femijë ;** 0 - 3.6 mlU/ml

## Matja e testosteronit total

### Principi i metodes

Matja e testosteronit me Immulite 1000 është metodë chemiluminescence enzimatike në fazë të ngurtë ,metodë kompetitive.

### Reagentët përkatës ;

Test unit që përmban antitrupa poliklonal anti-testosteron. Pas hapjes duhen ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë. Duhet të arrijnë temperaturën e ambjentit para përdorimit.

Reagenti përmban fosfatazë alkaline të konjuguar antitrupa poliklonal testosteron. Duhet ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë.

Cikli I inkubimit zgjat 1 x 60 min.

### Materiali biologjik

Për matjen e testosteron përdoret serum , nuk është konfirmuar matja e tij me mostër tjetër biologjike. Testosteron është i qëndrueshëm në serum për 14 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe 2 muaj në temperaturë - 20 gradë C. Volumi i kërkuar është 20 µl( mostra e serumit duhet të përmbajë të paktën 100 µl më shumë nga sasia e nevojshme)

### Qëndrueshmëria e reagentëve

Testet duhen ruajtur në 2 -8 gradë C, brenda datës së skadencës.

### Kalibrimi i aparatit

Kalibrimi I aparatit për kitin e estradiolit është cdo 2 javë. Adjustatorët vijnë në të njëjtin set me kitin.

### Kontrolli i Kualitetit.

Realizohet me të paktën 2 pika kontrolli me vlera të lartë dhe të ulët (high e loë control)

### Llogaritja

Autoanalizatori Immulite 100 llogarit në mënyrë automatike përqëndrimin e testosteronit për çdo analizë;

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është 20-1600 ng/dl ( për vlera më të larta këshillohet diluimi)

#### **Vlerat normale**

**Femra : 0- 73 ng/dl**

Menopauzë : mlU/ml

**Meshkuj :** 0.8- 7.6 mlU/ml

**Femijë ;** 0 - 3.6 mlU/ml

### **Matja e PROGESTERONIT**

#### **Principi i metodes**

Matja e progesteronit me Immulite 1000 është metodë chemiluminescence kompetitive.

#### **Reagentët përkatës ;**

Test unit që përmban antitropapoliklonal anti-progesteron.

Reagenti përmban fosfatazë alkaline të konjuguar me antitropa poliklonal anti-progesteron. Duhet ruajtur në temperaturë 2-8 gradë c deri në 30 ditë.

Cikli I inkubimit zgjat 2 x 30 min.

#### **Materiali biologjik**

Për matjen e progesteron përdoret serum , Progesteroni është i qëndrueshëm në serum për 7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe 3muaj në temperaturë - 20 gradë C.

Volumi i kërkuar është 50 µl( mostra e serumit duhet të përmbajë të paktën 100 µl më shumë nga sasia e nevojshme)

Diluimi është i rekomandueshëm për vlera më të larta se 170 mIU/ml , për të patur matje më të sakta në pjesë më të ndjeshme të kurbës.

#### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Testet duhen ruajtur në 2 -8 gradë C, brenda datës së skadencës.Para përdorimit duhet të arrijnë temperaturën e ambjentit .

#### **Kalibrimi i aparatit**

Kalibrimi I aparatit për kitin e progesteronit është cdo 2 javë. Adjustatorët vijnë në të njëjtin set me kitin.

#### **Kontrolli i Kualitetit.**

Realizohet me të paktën 2 pika kontrolli me vlera të lartë dhe të ulët (hight e loë control)



## Llogaritja

Autoanalizatori Immulite 100 llogarit në mënyrë automatike përqëndrimin e progesteronit për çdo analizë;

## Lineariteti

Për këtë kit lineariteti i kurbës është 0-170 ng/ml ( për vlera më të larta këshillohet diluimi)

### Vlerat normale

#### Femra :

Faza folukulare: 0- 1.13 ng/ml

Piku ovulator: 0.48 -1.72 ng/ml

Faza luteale: 0.95- 21 ng/ml

Menopauzë : 0-1.0 ng/ml

#### Shtatzanë :

Tremujori i parë: 9.2-33.2 ng/ml

Tremujorii dytë: 29- 50 ng/ml

Tremujori i tretë: 83 -160 ng/ml

## Matja e DHT (dehidrotestosteronit)

Matja e testosteronit u bë me metodën ELISA.

Reagentët ;

- Kyveta të veshura me antitrupa anti DHT (paketim 96 cope 12 x 8 të cilat përmbajnë antitrupa poliklonal anti DHT ) . Ruhen në 2-8 gradë C .
- Dihydrotestosterone-Horseradish Peroxidase (HRP) Conjugate Concentrate . Flakon 200 µl . Ruhen në 2-8 gradë C. Përgatitja : Diluimi në raport 1; 100 me buffer (p.sh 20 µl HRP me 2 ml buffer)
- Kalibratorët e DHT. Kiti shoqërohet me 6 kalibratorë me përqëndrime të ndryshme. Ruhen në 2-8 gradë C .Stabiliteti është deri në 12 muaj. Pas hapjes duhen përdorur Brenda 2 javësh ose të ruhen në – 20 gradë C .

Kalibratori	Përqëndrimi	Sasia
Kalibratori A	0 pg/ml	2.0 ml
Kalibratori B	25 pg/ml	0.6 ml
Kalibratori C	100 pg/ml	0.6 ml
Kalibratori D	500 pg/ml	0.6 ml
Kalibratori E	1000 pg/ml	0.6 ml

Kalibrator F	2500 pg/ml	0.6 ml
--------------	------------	--------

- Kontrolllet. Janë gati për tu përdorur. Stabiliteti është deri në 12 muaj. Pas hapjes duhen përdorur Brenda 2 javësh ose të ruhen në – 20 gradë C .
- **Ëash buffer.** Flakon 50 ML. Përgatitja : Diluimi në raport 1; 10 me ujë të distiluar (p.sh për gjithë sasinë 50 ml përdoret 450 ml ujë të distiluar )
- Assay buffer. 15 ml . Ruhet në 2-8 gradë C.
- TMB substrate.16 ml . Ruhet në 2-8 gradë C.
- Stopping solution. 6 ml. . Ruhet në 2-8 gradë C.

Procedura e punës.

Para përdorimit reagentët duhet të jenë në temperaturën e ambjentit.

Prepare working solutions of the DHT-HRP conjugate and ëash buffer.

1. Përgatitet DHT-HRP –CONJUGATE me ëash buffer
2. Përgatiten kyvetat për nr e rasteve si dhe kalibratorët dhe kontrolllet.
3. Pipetojme 50 µl nga çdo kalibrator , kontroll, analizë nëpër kyveta.
4. Pipetojme 100 µl nga conjugate në çdo kyvete.
5. E homogjenizojmë lehtë për 10 sekonda, pastaj e inkubojmë për 1 orë në temperaturë ambjenti.
6. E shplajmë 3 herë me 300 µl ëash buffer të përgatitur, duke e mbështetur cdo herë mbi letër thithëse.
7. Pipetojme 150 µl TMB substrat në çdo kyvete.
8. E homogjenizojmë lehtë për 10 sekonda, pastaj e inkubojmë për 10-15 minuta në temperaturë ambjenti.(ose deri sa kalibratorët të bëhen blu e errët)
9. Pipetojme 50 µl Stopping solution në çdo kyvete.
10. Lexojmë kyvetat në 450 nm Brenda 20 min nga pipetimi I Stopping Solution.

### Vlerat normale

#### Femra :

Para menopauzës: 24- 368 pg/ml

Menopauzë : 10- 181 pg/ml

**Meshkuj ;** 250- 990 pg/ml

## Matja e kolesterolit total në serum.

Metoda e matjes është ajo kolorimetrike, enzimatiqe. Si mostër biologjike vlen serum, ose plazëm me EDTA ose e heparinizuar.

### Principi matjes

Reagentët të kolesterolit përdorin metodën enzimatiqe –kolorimetrike për matjen e përqëndrimit të kolesterolit në serum/ose plazëm. Në këtë metodë esteret e kolesterolit të pranishme në materialin biologjik nën veprimin katalitik të enzimës kolesterol esterazë (CHE) hidrolizohen në kolesterol të lirë dhe acide yndyrore. Më pas kolesterol i lirë nën veprimin katalitik të enzimës kolesterol oksidazë oksidohet në kolesten dhe peroksidin e hidrogjenit ( $H_2O_2$ ). Peroksidi i hidrogjenit në prezencë të enzimës peroksidazë (POD), vepron me 4 amino antipirinën, duke na dhënë një substancë të koloruar ngjyrë roze, intensiteti i së cilës është në përpjestim të drejtë me sasinë e kolesterolit të lirë të pranishëm në serum.

### Principi Reaksionit

#### CHE

Esteret e kolesterolit +  $H_2O$  → Kolesterol + Acide yndyrore

#### CHO

Kolesterol +  $O_2$  → Cholestene +  $H_2O_2$

#### POD

$2H_2O_2 + 4$ Aminoantipirinë → substancë me ngjyrë +  $4 H_2O$

### Përbërja e reagentëve të punës.

Është monoreagent i gatshëm për tu përdorur, përbërja e të cilit është si më poshtë.

Bufer fosfat( ph 6.5)	103 mmol/l
4 aminoantipirinë	0.33 mmol
Fenol	5.2 mmol/l
Kolesterol esterazë	>0.2 kU/l
Kolesterol oksidazë	> 0.2 kU/l
Peroksidazë	> 10 kU/l

### Qëndrueshmëria e reagentëve

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

### Materiali biologjik.

Serum ose plazëm e heparinizuar ose me EDTA.Rekomandohet që brënda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementët e tjere të gjakut. Kolesterolin është i qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë.

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 20-700mg/dl(0.5-18.0 mmol/l)

### **Normat**

0-200 mg/dl (<5.2 mmol/l) vlerë normale

200-239 (5.2-6.2 mmol/l) risk i mesëm

>240 mg/dl (>6.2 mmol/l) risk i lartë

### **Matja e trigliceridit në serum.**

Metoda e matjes është ajo kolorimetrike, enzimatike. Si mostër biologjike vlen serum, ose plazëm me EDTA ose e heparinizuar

### **Principi matjes**

Principi i matjes së trigliceridit në serum/plazëm, i nënshtrohet një serie reaksionesh enzimatike. Fillimisht nën veprimin katalitik të enzimës Lipazë hidrolizohet në glicerol dhe acide yndyrore. Gliceroli fosforilohet nga adenozinë tre fosfati në prani të enzimës glicerol kinazë (GK) në glicerol-3-fosfat. Glicerol -3 fosfati nën veprimin katalitik të enzimës glicerol fosfat oksidazë (GPO) oksidohet duke dhënë peroksid hidrogjeni (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dhe dihidroksiaceton-fosfat. Më tej H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bashkëvepron me klorfenolet dhe aminoantipirinën e reagentit të punës dhe nën katalizim të enzimës peroksidazë (POD), për të na dhënë një komponim me ngjyrë të kuqe, intensiteti i së cilës është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e Tg në materialin biologjik. Ky intensitet matet në gjatësi vale 500nm.

### **Principi Reaksionit**

#### **Lipazë**

Triglicerid + 3H<sub>2</sub>O → Glicerol+ Acide yndyrore

#### **GK, Mg<sup>2+</sup>**

Glicerol +ATP → Glicerol-3fosfat +ADP

#### **GPO**

Glicerol-3-fosfat +O<sub>2</sub> → Dihidroksiaceton-fosfat + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### **POD**

2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> +4AAP +4-Klorfenol → Substancë me ngjyrë të kuqe +H<sub>2</sub>O

## **Përbërja e reagentëve të punës.**

Kiti i Trigliceridit përmban dy reagent:

R1-Bufer, Mg<sup>2+</sup>, Klorfenol, aminoantipirinë, ATP

R2:Lipazë, Glicerol kinazë, Peroksidazë, Askobat oksidazë, glycerol-3 fosfat oksidazë.

## **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

## **Materiali biologjik**

Serum ose plazëm e heparinizuar ose me EDTA. Rekomandohet që bërnda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementet e tjerë të gjakut. Trigliceridi është i qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë.

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 10-1000mg/dl (1-11.3 mmol/l)

## **Normat**

0-150 mg/dl (<1.70 mmol/l ) vlerë normale

150-199 mg/dl (1.7-2.2 mmol/l) risk i mesëm

200-499 mg/dl ( 2.2- 5.6 mmol/l) risk i lartë

## **Matja e LDL kolesterolit në serum.**

LDL janë lipoproteinat me përqëndrim më të madh në plazëm.Ato janë transportuese kryesisht të kolesterolit (mesatarisht 80%), në trajtë të esterifikuar.Prandaj për matjen e kësaj lipoproteine duhet fillimisht që të ndahet nga lipoproteinat e tjera të pranishme në materialin biologjik.

Si material biologjik përdorim serum, ose plazëm të heparinizuar.

## **Principi i reaksionit.**

Një agjent mbrojtës i LDL i cili është i pranishëm në reagentin e punës R1, mbron LDL nga reaksionet enzimatike.Të gjitha lipoproteinat e tjera (HDL, VLDL, CM) shkatërrohen nga veprimi katalitik i enzimave si:kolesterol esteraza (CE), kolesterol oksidaza (CHOD). Peroksidi i hidrogjenit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) i prodhuar nga veprimi i këtyre enzimave, dekompozohet nga katalazat e pranishme në reagentin R1.Kur shtojmë reagentin R2, reagent mbrojtës R1 clirohet nga LDL dhe katalazat bëhen inactive nga azothidrati i natriumit.LDL mundet tashmë që të përcaktohen nga ana sasisore nëpërmes sistemit CHOD/PAP.

## **Faza R2 e principit të reaksionit.**

### **CE, CHOD**

LDL kolesterol +H<sub>2</sub>O +O<sub>2</sub> → Kolest-4-en-3-on +acide yndyrore +H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Clirim i reagentit R1

## POD

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+4AA +HDAOS

→

ngjyrim blu +3H<sub>2</sub>O

### **Përberja e reagentëve të punës.**

Kolesterol esteraza, kolesterol oksidaza, peroksidaza, azodhidrati I Na, soluzion tampon Good (Ph 6.8), 4 aminoantipirina, katalaza, HDAOS, detergent.

### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

### **Materiali biologjik**

Serum ose plazëm e heparinizuar ose me EDTA. Rekomandohet që bërnda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementet e tjerë të gjakut. LDL janë të qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe një ditë në temperaturë 15-25 gradë.

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 10-400mg/dl (0.26-10.3 mmol/l)

### **Normat**

0-100 mg/dl (<2.6 mmol/l) –vlerë normale

100-129mg/dl (2.6-3.3 mmol/l) , pothuajse normale

130-159 mg/dl ( 3.4- 4.1mmol/l) vlerë limite

160-189 mg/dl (4.1-4,9 mmol/l) vlerë e lartë.

### **Matja e HDL-kolesterolit.**

HDL-kolesteroli i njohur ndryshe dhe si “kolesteroli i mirë”, ka si funksion transoprtin ekundërt të kolesterolit, dmth, nga indet drejt heparit, ku dhe “digjet”.Pra sa më e lartë të jetë si vlerë kjo lipoproteinë aq më i mbrojtur është organizmi jonë nga dukurite aterosklerotike.

### **Principi i testit**

Antikorpët antilipoproteinë humane të pranishme me reagentin R1 lidhen me të gjitha lipoproteinat e pranishme në materialin biologjik, më përjashtim të HDL-Kolesterolit.Kompleksi antigen-antikorp I formuar në këtë mënyrë bllokoi zhvillimin e reaksioneve enzimatiske, pasi shtohet reagenti R2, duke lënë në këtë mënyrë që HDL-kolesteroli ti nënshtrohet një kaskade reaksionesh, me rezultat formimin e nje bashkedyazimi të ngjyrosur blu, intensiteti I së cilës është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e HDL.

### **Principi reaksionit**

## Antikorpjet anti $\beta$ -lipoproteine humane

LDL, VLDL, CM → kompleksin antigen/antikorp  
CE, CHOD

HDL- kolesterol +H<sub>2</sub>O+O<sub>2</sub> → Kolest-4-en-3-on+ acide yndyrore +H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
POD

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+4-AA+F-DAOS → bashkëdysim ngj.blu +2H<sub>2</sub>O

### **Përberja e reagentëve të punës.**

Kolesterol esteraza, kolesterol oksidaza, peroksidaza, Antikorpjet anti  $\beta$ -lipoproteine humane  
soluzion tampon Good (Ph 6.8), 4 aminoantipirina, katalaza, F-DAOS, detergent.

### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

### **Materiali biologjik**

Serum ose plazëm e heparinizuar. Rekomandohet që bërnda dy orëve pas centrifugimit të ndahet serumi nga elementet e tjerë të gjakut. HDL janë të qëndrueshëm në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe dy ditë në temperaturë 15-25 gradë.

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 2-180mg/dl (0.06-4.65 mmol/l)

### **Normat**

< 40 mg/dl (<1.03 mmol/l) –risk për patologji kardiovaskulare

>60 mg/dl (>1.55 mmol/l) , vlere normale

## **Matja e Glukoze në serum me metoden enzimatiko kolorimetrike**

### **Principi i metodes**

Enzima Hekzokinazë (HK) katalizon fosforilimin e Glukozës në prani të Adenozinë trefosfat(ATP) dhe joneve Magnez, duke na formuar Glukozës 6 –fosfat. Glukozë 6-fosfat dehidrogjenaza është enzima që katalizon oksidimin e Glukozë 6-fosfatit në glukonat 6-fosfat.Matja e absorbancës në gjatësinë e valës 340 nm është në përpjestim të drejtë me përqëndrimin e glukozës në gjak.

### **Principi i reaksionit.**

**HK, Mg<sup>2+</sup>**

Glukozë +ATP → Glukozë 6-Fosfat +ADP

Glukozë 6-Fosfat + NAD<sup>+</sup> → Glukoze 6-Fosfat +NADH + H<sup>+</sup>

### **Përberja e reagentëve të punës.**

Solucion Tampon PPES( Ph 7.6); ATP, NAD<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Hekzokinazë, G6P-DH si dhe konservues.

### **Qëndrueshmëria e reagentëve**

Reagentët e pahapur janë të qëndrueshëm në temperaturën 2-8 gradë celcius deri në datën e skadimit që e ka në etiketën shoqëruese ;kur hapen janë të qëndrueshëm po në këtë temperaturë por për 30 ditë.

### **Materiali biologjik**

Serum ose plazëm e heparinizuar. Glukoza është e qëndrueshme në serum për 5-7 ditë në temperaturën 2-8 gradë, dhe dy ditë në temperaturë 15-25 gradë.

### **Lineariteti**

Për këtë kit lineariteti i kurbës është deri në 1-800mg/dl (0-45 mmol/l)

### **Normat**

Për të rritur 76-106 mg/dl ( 4.1-5.9 mmol/l)

Për fëmijët 60-100 mg/dl (3.3.-5.6 mmol/l)



## Kapitulli III

### 3. Rezultatet

#### 3.1 Vleresimi i aktivitetit të alpha -5-reductazes në ovarin polikistik në kuadrin e një gjëndje hiperandrogjenizmi

Në studim u morën rreth 100 paciente të diagnostikuara me PCOS të grup moshave nga 16-40 vjeç .Ky vlerësimin u bë duke përbushur kriteret e Rotterdam i cili përfshin:

- 1) oligo- ose anovulacion,
- 2) Shënja klinike dhe/ose biokimike të hiperandrogjenizmit
- 3) Ovar polikistik (më shumë se 12 kiste)

Në bazë të të dhënave të mbledhura shpërndarja e ovarit polikistik sipas grupmoshave paraqitet ne grafikun me poshte ku përqindjen më të madhe e zë mosha 20-30 vjeç:

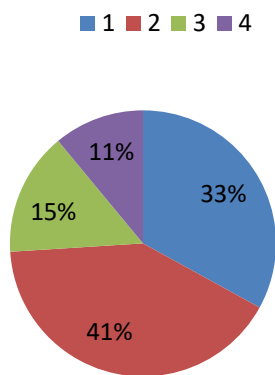
Sipas grupmoshës popullata u nda në 4 grupe: 13- 20 vjeç, 21-30 vjeç,31- 35 vjeç, 36-40 vjeç.

**Tabela Nr 1**

Grup mosha	%
13- 20 vjeç	33
21-30 vjeç	41
31-35 vjeç	15
36-40 vjeç	11
Nr	100

Në tabelën e mësipërme janë përshkruar ndarja në % sipas grupmoshave ku grupmosha 13-20 vjeç zë 33%, grupmosha 21-30 vjeç zë 41 %, grupmosha 31-35 vjeç zë 15 % dhe grupmosha 36-40 vjeç zë 11% të rasteve. Këto të dhëna janë hprehur dhe në grafikun e mëposhtëm(grafiku nr 1)

## Shpërndarja sipas moshës



**Grafiku nr 1.** Shpërndarja e PCOS sipas moshës : 13-20 vjec 33 %, 21-30 vjec 41%, 31-35 vjec 15 %, 35-40 vjec 11%.

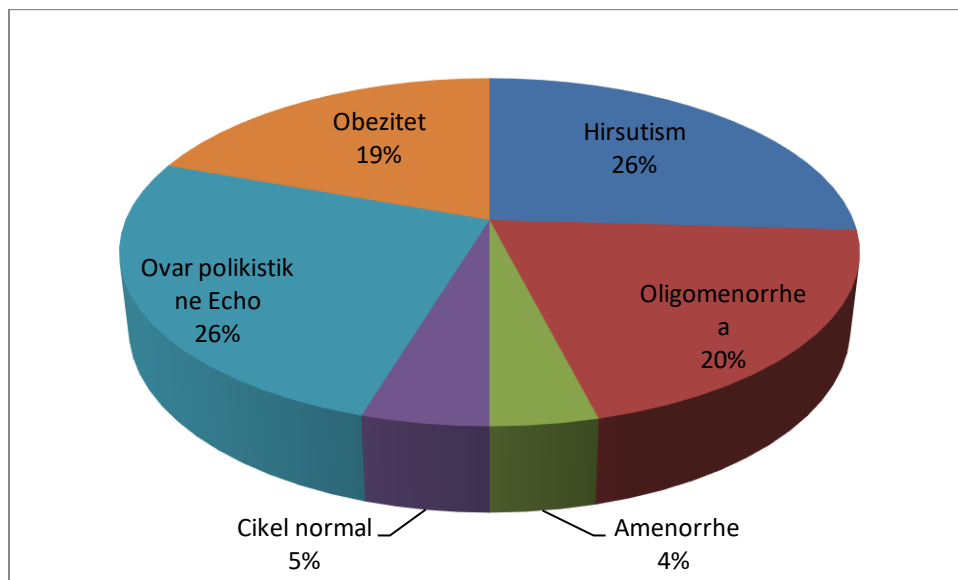
Në varësi të të dhënave të mbledhura u vu re një shpërndarje manifestimeve klinike tek pacientet me PCOS e paraqitur në tabelën nr 2

**Tabela Nr 2**

Manifestimet klinike	Raste	Përqindja %
<b>Manifestime të hiperandrogjenizmit</b>		
Hirsutism	72	72
<b>Manifestime të disfunktionit ovarial</b>		
Oligomenorrhea	56	56
Amenorrhe	11	11
Cikel normal	13	13
Ovar polikistik ne Echo	100	100
Obezitet	54	54

Ne tabelën e mësipërme tregohet shpërndarja e shenjave klinike të pacienteve në studim në bazë të vlerësimit të kritereve të Rotterdam .

Shpërndarja në grafikun e mëposhtëm.(grafiku nr 2)



Grafiku nr 2. Shpërndarja e shënjave klinike të pacienteve në studim në bazë të vlerësimit të kritereve të Rotterdam

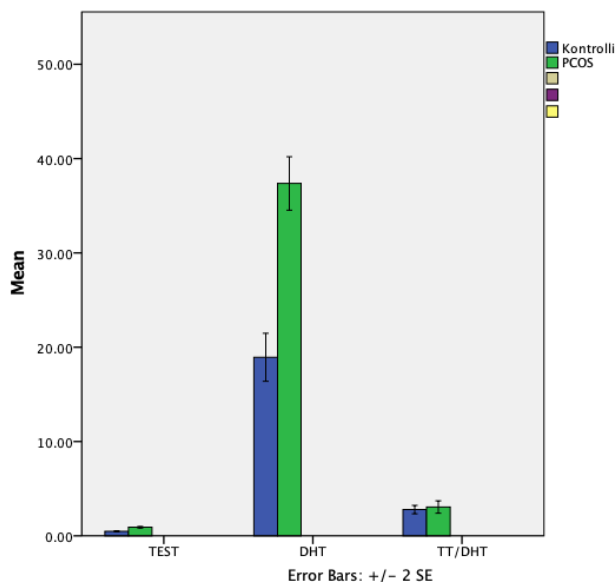
Duke bërë krahasime mes të dhënave të grupit të kontrollit dhe të dhënave të pacienteve me PCOS për vlerat e TT, DHT dhe raportit TT/DHT vihen re këto të dhëna (tabela nr 3)

**Tabela nr 3**

		N	Mean	Std. Deviation	p value
<b>TEST</b>	Kontrolli	30	0,485	0,172	< 0.001
	PCOS	100	0,909	0,413	
<b>DHT</b>	Kontrolli	30	18,933	6,968	< 0.001
	PCOS	100	37,367	14,160	
<b>TT/DHT</b>	Kontrolli	30	2,787	1,223	0.664
	PCOS	100	3,054	3,289	

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes vlerave të TT, DHT dhe raportit TT/DHT. Vihet re se kemi një korelacion pozitiv për TT dhe DHT (perkatësisht  $p < 0.001$ ) ndërsa përsa i përket raportit nuk është sinjifikativ ( $p = 0.664$ )

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 3)



**Grafiku nr 3:** Korelacioni mes korelacioni mes vlerave të TT, DHT dhe raportit TT/DHT. Vihet re se kemi një korelacion pozitiv për TT dhe DHT (perkatësisht  $p < 0.001$ ) ndërsa përsa i përket raportit nuk është sinjifikativ ( $p = 0.664$ )

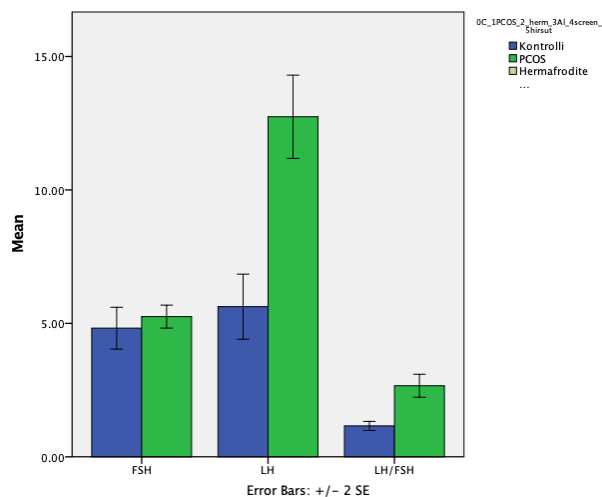
Duke bërë krahasime mes të dhënave të grupit të kontrollit dhe të dhënave të pacientëve me PCOS për vlerat e FSH, LH dhe raportit LH/FSH vihen re këto të dhëna (tabela nr 4)

**Tabela nr 4**

		N	Mean	Std. Deviation	P value
<b>FSH</b>	Kontrolli	30	4,82	2,15	0.338
	PCOS	100	5,25	2,16	
<b>LH</b>	Kontrolli	30	5,63	3,34	< 0.001
	PCOS	100	12,74	7,79	
<b>E2</b>	Kontrolli	30	56,93	19,67	0.83
	PCOS	100	58,22	49,08	
<b>LH/FSH</b>	Kontrolli	30	1,16	0,47	< 0.001
	PCOS	100	2,66	2,15	

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes vlerave të FSH, LH dhe raportit LH/FSH. Vihet re se kemi një korelacion pozitiv për LH dhe raportit LH/FSH (perkatësisht  $p < 0.001$ ) ndërsa përsa i përket FSH dhe estradiolit nuk është sinjifikativ ( $p = 0.338$  dh  $p = 0.83$ )

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 4)



**Grafiku nr 4:** korelacioni mes vlerave të FSH,LH dhe raportit LH/FSH. Vihet re se kemi një korelacion pozitiv per LH dhe raportit LH/FSH(perkatësisht  $p < 0.001$ ) ndërsa përsa i përket FSH dhe estradiolit nuk është sinjifikativ( $p = 0.338$  dh  $p = 0.83$ )

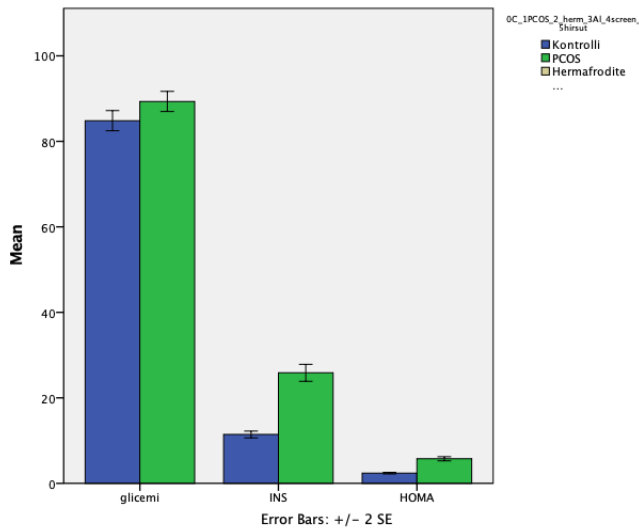
Duke bërë krahasime mes të dhënave të grupit të kontrollit dhe të dhënave të pacienteve me PCOS për vlerat e insulinemisë , glicemisë dhe HOMA vihen re këto të dhëna(tabela nr 5)

**Tabela nr 5**

		N	Mean	Std. Deviation	p value
<b>INS</b>	Kontrolli	30	11,440	2,162	< 0.001
	PCOS	100	25,867	9,947	
<b>glicemi</b>	Kontrolli	30	84,833	6,465	0.008
	PCOS	100	89,330	11,736	
<b>HOMA</b>	Kontrolli	30	2,400	0,505	< 0.001

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes vlerave të insulinemisë , glicemisë dhe HOMA. Vihet re se kemi një korelacion pozitiv per insulinën, glicemisë dhe raportit HOMA (perkatësisht  $p < 0.001$ ,  $p < 0.008$ ,  $p < 0.001$ )

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm(grafiku nr 5)



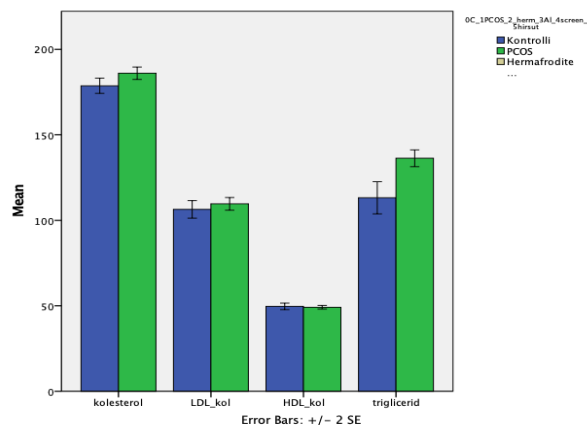
**Grafiku nr 5:** korelacioni mes vlerave të insulinemisë , glicemisë dhe HOMA. Vihet re se kemi një korelacion pozitiv per insulinën, glicemisë dhe raportit HOMA (perkatësisisht  $p < 0.001$ ,  $p < 0.008$ ,  $p < 0.001$ ) Duke bërë krahasime mes të dhënave të grupit të kontrollit dhe të dhënave të pacienteve me PCOS dhe ndryshimeve në pofilin lipidik vihen re këto të dhëna (tabela nr 6)

**Tabela nr 6**

		N	Mean	Std. Deviation	P value
<b>kolesterol</b>	Kontrolli	30	178,7	12,1	0,039
	PCOS	100	186,0	18,0	
<b>HDL_kol</b>	Kontrolli	30	49,7	5,2	0,631
	PCOS	100	49,1	5,3	
<b>LDL_kol</b>	Kontrolli	30	106,4	14,0	0,380
	PCOS	100	109,6	18,6	
<b>triglicerid</b>	Kontrolli	30	113,2	25,8	< 0.001
	PCOS	100	136,3	24,4	

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes vlerave të kolesterolit total, HDL kolesterolit, LDL kolesterolit dhe trigliceridit mes pacienteve me PCOS dhe grupit të kontrollit . Vihet re se kemi një korelacion pozitiv vetëm për trigliceridin (perkatësisht  $p < 0.001$ ), ndërsa përsa i përket të kolesterolit total, HDL kolesterolit, LDL kolesterolit korelacioni nuk është sinjifikativ.

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 6)



**Grafiku nr 6.** shprehet korelacioni mes vlerave të kolesterolit total, HDL kolesterolit, LDL kolesterolit dhe trigliceridit mes pacienteve me PCOS dhe grupit të kontrollit . Vihet re se kemi një korelacion pozitiv vetëm për trigliceridin (perkatësisht  $p < 0.001$ )

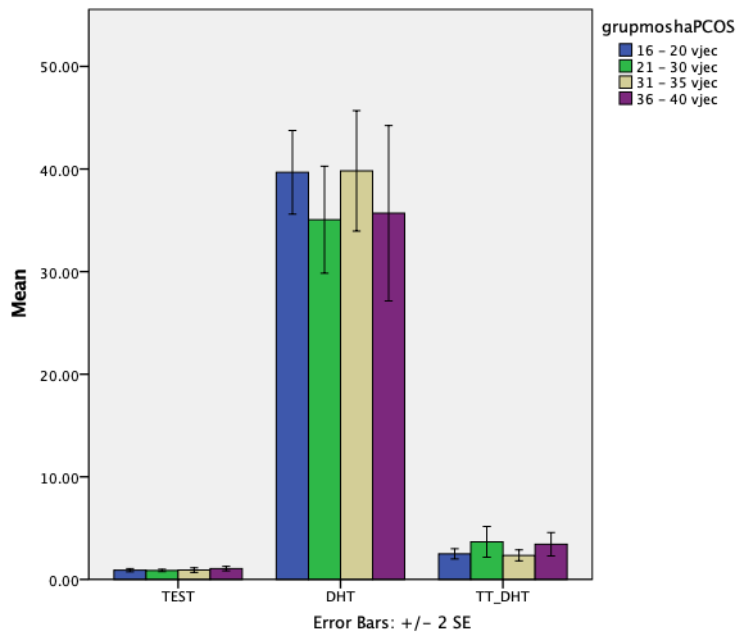
Duke bërë krahasime mes të dhënave të pacienteve me PCOS dhe ndryshimeve midis T, DHT, TT/DHT, FSH, LH, LH/FSH, glicemi, Insulinemi, HOMA ne baze te grupmohave vihen re këto të dhëna(tabela nr 7)

**Tabela nr 7**

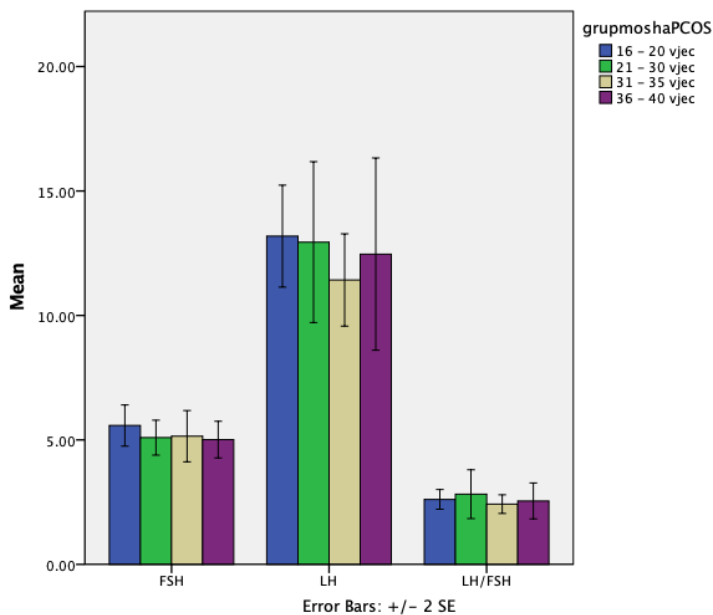
PCOS		TEST	DHT	TT_DHT	FSH	LH	E2	LH/FSH
16 - 20 vjec	N	33	33	33	33	33	33	33
	Mean	0,90	39,68	2,49	5,58	13,19	50,48	2,61
	Std. Deviation	0,46	11,71	1,42	2,38	5,88	47,00	1,14
21 - 30 vjec	N	41	41	41	41	41	41	41
	Mean	0,87	35,06	3,67	5,09	12,94	56,64	2,82
	Std. Deviation	0,38	16,67	4,80	2,26	10,35	48,42	3,14
31 - 35 vjec	N	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	0,91	39,82	2,34	5,15	11,42	77,03	2,42
	Std. Deviation	0,44	11,38	1,04	1,99	3,59	51,09	0,73
36 - 40 vjec	N	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	1,05	35,69	3,43	5,01	12,46	61,70	2,55
	Std. Deviation	0,36	14,19	1,88	1,22	6,40	54,71	1,19
<b>ANOVA , p value</b>		0,660	0,468	0,357	0,768	0,905	0,378	0,929

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes vlerave midis T, DHT, TT/DHT, FSH, LH, LH/FSH, glicemi, Insulinemi, HOMA ne baze te grupmohave. Nuk ka asnje dryshim signifikativ midis grupmohave te pacienteve me PCOS.

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 7,8)



**Grafiku nr 7.** Korelacioni mes vlerave të T, DHT, TT/DHT baze te grupmohave. Nuk ka asnje dryshim signifikativ midis grupmohave te pacienteve me PCOS.



**Grafiku nr 8.** Korelacioni mes vlerave të FSH, LH, LH/FSH baze te grupmohave. Nuk ka asnje dryshim signifikativ midis grupmohave te pacienteve me PCOS.

Duke bërë krahasime mes të dhënave të pacienteve me PCOS dhe ndryshimeve midis insulinemise, glicemise, HOMA, trigliceridemise, kolesterolit total, HDL- kolesterolit dhe LDL- kolesterolit ne baze te grupmohave vihen re këto të dhëna (tabela nr 8)

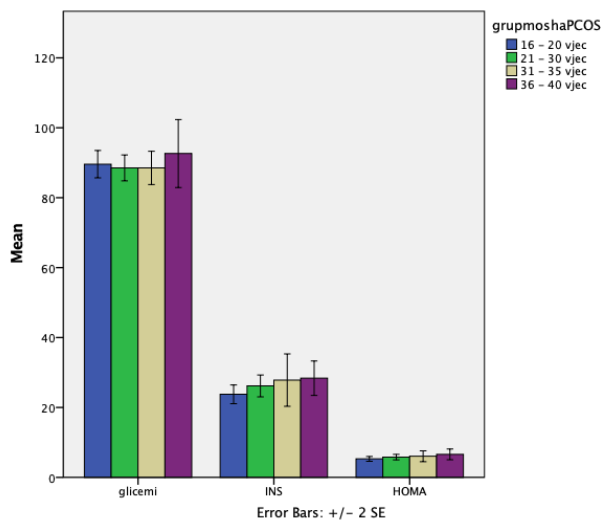


**Tabela nr 8**

		INS	glicemi	HOMA	triglicerid	kolesterol	HDL_kol	LDL_kol
<b>16 - 20 vjec</b>	N	33	33	33	33	33	33	33
	Mean	23,77	89,58	5,29	140,39	187,76	49,70	109,98
	Std. Deviation	7,72	11,24	1,97	17,59	19,97	5,93	19,78
<b>21 - 30 vjec</b>	N	41	41	41	41	41	41	41
	Mean	26,17	88,54	5,81	131,73	185,71	48,61	110,75
	Std. Deviation	10,00	11,88	2,53	26,23	17,32	5,59	18,86
<b>31 - 35 vjec</b>	N	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	27,83	88,53	6,05	140,47	180,60	49,53	102,97
	Std. Deviation	14,50	9,21	3,01	24,77	18,18	2,83	17,77
<b>36 - 40 vjec</b>	N	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	28,37	92,64	6,59	135,09	189,18	48,91	113,25
	Std. Deviation	8,15	16,12	2,54	33,75	14,87	4,85	14,98
<b>ANOVA, p value</b>		0,431	0,772	0,442	0,425	0,577	0,832	0,481

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes vlerave midis insulinemise, glicemise, HOMA, trigliceridemise, kolesterolit total, HDL- kolesterolit dhe LDL- kolesterolit ne baze te grupmohave. Nuk ka asnj ndryshim signifikativ midis grupmohave te pacienteve me PCOS.

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 9)



**Grafiku nr 9.** Korelacioni mes vlerave të glicemisë ,insulinës dhe HOMA në baze te grupmohave. Nuk ka asnje dryshim signifikativ midis grupmohave te pacienteve me PCOS.

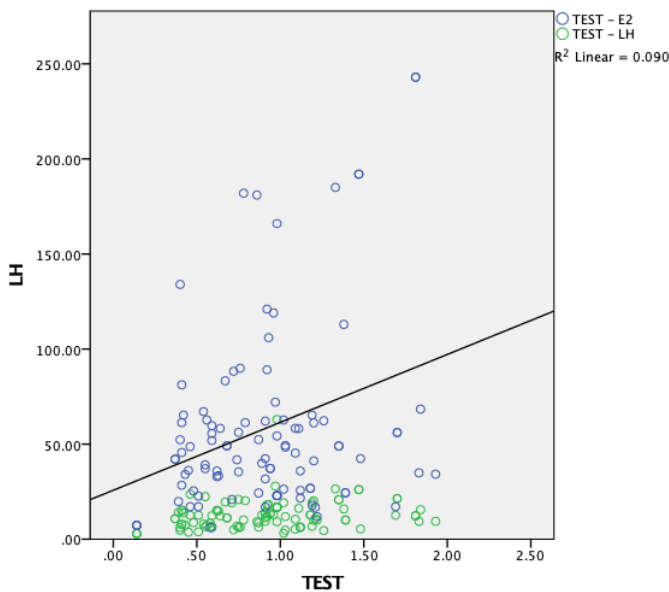
Duke bërë krahasime mes të dhënave të pacienteve me PCOS dhe T, DHT, TT/DHT, dhe funksionit gonadotropik vihen re këto të dhëna (tabela nr 9)

**Tabela nr 9**

N=100		TEST	DHT	TT_DHT	E2	FSH	LH	LH/FSH
<b>TEST</b>	Pearson Correlation	1	0,025	.381**	.301**	0,169	.236*	0,039
	Sig. (2-tailed)		0,803	0,000	0,002	0,092	0,018	0,704
<b>DHT</b>	Pearson Correlation	0,025	1	-.504**	-0,060	0,057	0,002	-0,047
	Sig. (2-tailed)	0,803		0,000	0,554	0,570	0,984	0,639
<b>TT/DHT</b>	Pearson Correlation	.381**	-.504**	1	0,079	-0,050	-0,011	-0,018
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000		0,434	0,625	0,912	0,861

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes midis T, DHT, TT/DHT, dhe funksionit gonadotropik në pacientët me PCOS. Vihet re një korelacion pozitiv signifkativ midis TT dhe Estrogjenit, dhe TT de LH (përkatësisht  $p < 0.002$  dhe  $p < 0.018$ )

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 10)



Grafiku nr 10 .Korelacion pozitiv signifkativ midis TT dhe Estrogjenit, dhe TT dhe LH

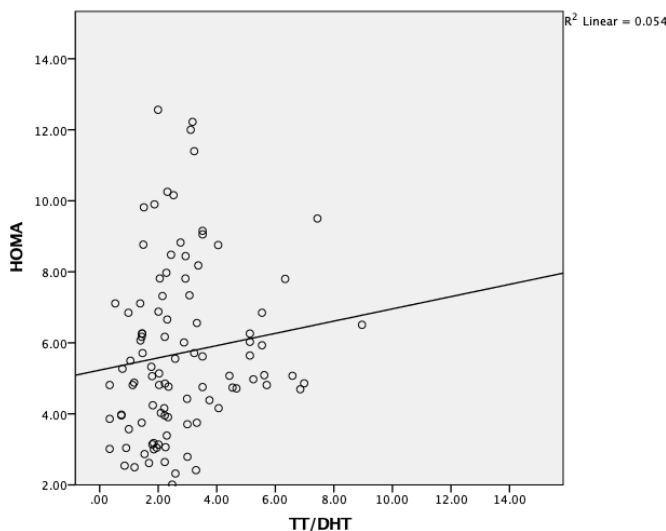
Duke bërë krahasime mes të dhënave të pacienteve me PCOS dhe T, DHT dhe TT/DHT dhe funksionit metabolik ne pacientet në këta pacientë (tabela nr 10)

**Tabela nr 10**

N=100		INS	glicemi	HOMA	kolesterol	LDL_kol	HDL_kol	Triglicerid
<b>TEST</b>	Pearson Correlation	0,158	0,136	0,180	0,195	0,139	0,051	0,137
	Sig. (2-tailed)	0,116	0,178	0,073	0,052	0,168	0,611	0,175
<b>DHT</b>	Pearson Correlation	-0,161	0,095	-0,098	-0,010	0,013	0,025	-0,112
	Sig. (2-tailed)	0,109	0,347	0,330	0,924	0,899	0,803	0,267
<b>TT/DHT</b>	Pearson Correlation	.340**	-0,109	.233*	0,106	0,050	0,124	0,069
	Sig. (2-tailed)	0,001	0,280	0,020	0,292	0,623	0,218	0,492

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni mes midis T, DHT, TT/DHT, dhe funksionit metabolik në pacientët me PCOS. Vihet re një korrelacion pozitiv signifkativ midis TT/DHT dhe insulinemise, TT/DHT dhe HOMA. ( përkatësisht  $p < 0.001$  dhe  $p < 0.020$ )

Këto të dhëna paraqiten dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 11)



**Grafiku nr 11** . Vihet re një korrelacion pozitiv signifkativ midis TT/DHT dhe insulinemise, TT/DHT dhe HOMA.

Duke bërë krahasime mes të dhënave të pacienteve me PCOS dhe korelacionin mes LH/FSH correl me Ins, HOMA, glicemia, TT DHT, TT/DHT, trigliceridemise, kolesterolit total, HDL- kolesterolit dhe LDL- kolesterolit në pacientet në këta pacientë (tabela nr 11)

**Tabela nr 11**

		INS	glicemi	HOMA	triglicerid	kolesterol	HDL_kol	LDL_kol
<b>FSH</b>	Pearson Correlation	0,119	.246*	0,177	0,061	0,121	-0,125	0,136
	Sig. (2-tailed)	0,236	0,014	0,077	0,545	0,232	0,214	0,176
	N	100	100	100	100	100	100	100
<b>LH</b>	Pearson Correlation	0,003	0,096	0,040	.229*	0,169	-0,147	0,145
	Sig. (2-tailed)	0,973	0,343	0,694	0,022	0,093	0,144	0,149
	N	100	100	100	100	100	100	100
<b>E2</b>	Pearson Correlation	-0,031	-0,132	-0,074	0,192	0,042	-0,022	-0,003
	Sig. (2-tailed)	0,763	0,190	0,464	0,056	0,678	0,828	0,972
	N	100	100	100	100	100	100	100
<b>LH/FSH</b>	Pearson Correlation	-0,079	-0,068	-0,083	0,141	0,032	-0,089	0,020
	Sig. (2-tailed)	0,438	0,501	0,411	0,163	0,751	0,377	0,847
	N	100	100	100	100	100	100	100

Në tabelën e mësipërme shprehet korelacioni korelacionin mes LH/FSH me Insulinës, HOMA, glicemia, TT DHT, TT/DHT, trigliceridemise, kolesterolit total, HDL- kolesterolit dhe LDL- kolesterolit Vihet re një korelacion pozitiv signifikativ midis FSH dhe glicemise, LH dhe triglicerideve (përkatësisht  $p < 0.014$  dhe  $p < 0.020$ )

Lidhja e TT/DHT me karakteristikat e PCOS, hirsutizem, obezitet, oligomenorre.

Grupi me PCOS u nda ne 4 nengrupe duke u bazuar ne ndryshimet fenotipike.

- a. Fenotipi A, ku njekoheisist mund te gjejme hiperandrogjenizem, oligo/amenorre, ndryshime ekografike në ovare
- b. Fenotipi B, ku njekoheisist mund të gjejmë hiperandrogjenizem, oligo/amenorre
- c. Fenotipi C, ku gjejme hiperandrogjenizem dhe ndryshime ekografike në ovare
- d. Fenotipi D, ku jane te prenishem oligo/amenorre dhe ndryshime ekografike në ovare

Ne tabelen nr 12 kemi perqindjen e fenotipeve në kampionin e studiuar.

**Tabela Nr 12**

PCOS		
	Fenotipi	Perqindja
<b>Fenotip A</b>	Hiperandrogjenizem + oligo/amenorre + ndryshime ekografike ne vezore	33%
<b>Fenotipi B</b>	Hiperandrogjenizem + oligo/amenorre	0%
<b>Fenotip C</b>	hiperandrogjenizem + ndryshime ekografike ne vezore	7%
<b>Fenotip D</b>	oligo/amenorre + ndryshime ekografike ne vezore	60%
<b>Total</b>		100%

Në tabelën e mësipërme kemi shpërndarjen sipas fenotipeve, ku fenotipi A zë 33 %, ku fenotipi B zë 0 %, ku fenotipi C zë 7 %, ku fenotipi D zë 60 % ,

Përshkrimi i hormoneve seksual në kampionin me PCOS të ndara në bazë të Fenotipeve është pasqyruar në tabelën e mëposhtme.(Tabela nr 13)

**Tabela nr 13**

Fenotip_1A_2B_3C_4D	mosha	TEST	DHT	TT/DHT	FSH	LH	E2	LH/FSH	
<b>Fenotip A</b>	Mean	23,42	1,15	35,47	3,67	5,61	12,59	62,64	2,25
	Std. Deviation	7,28	0,45	12,46	1,98	1,94	6,04	58,30	0,76
<b>Fenotip C</b>	Mean	25,71	1,24	45,66	3,19	6,03	11,97	58,99	2,00
	Std. Deviation	7,45	0,34	20,58	1,64	1,47	7,28	61,48	0,99
<b>Fenotip D</b>	Mean	25,82	0,74	37,94	2,24	4,96	12,92	55,71	2,96
	Std. Deviation	7,00	0,30	13,39	1,31	2,31	8,76	42,38	2,67
<b>P value</b>		0,295	< 0,001	0,200	< 0.001	0,236	0,947	0,811	0,220

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime signifikative për nivelet e testosteronit dhe raportit TT/DHT

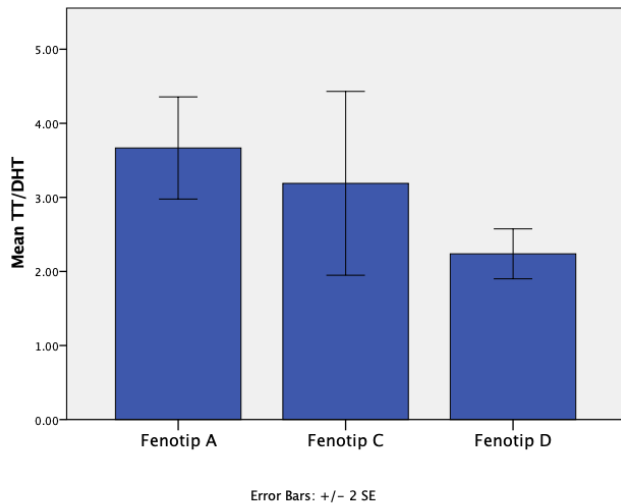
Në tabelën e mëposhme vërehen ndryshime signifikative mes raportit TT/DHT dhe ndarjes në fenotipe.

**Tabela nr 14**

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	p
<b>TT/DHT</b>	Fenotip A	Fenotip C	0,48	1,00
		Fenotip D	1,42	0,00
	Fenotip C	Fenotip A	-0,48	1,00
		Fenotip D	0,95	0,41
	Fenotip D	Fenotip A	-1,42	0,00
		Fenotip C	-0,95	0,41

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime signifikative mes raportit TT/DHT dhe ndarjes në fenotipe.

Kjo shprehet dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 12)



**Grafiku nr 12.** Vihet re një korrelacion pozitiv signifikativ mes raportit TT/DHT dhe ndarjes në fenotipe.

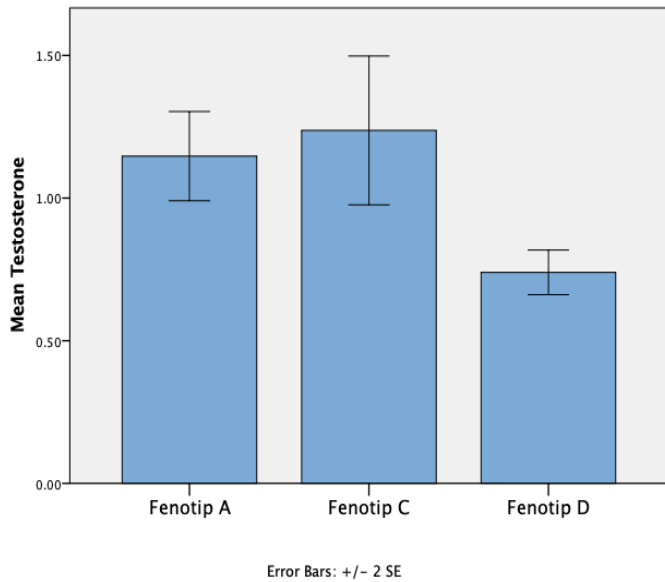
Në tabelën e mëposhme vërehen ndryshime signifikative mes testosteronit dhe ndarjes në fenotipe.

**Tabela nr 15**

PCOS	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	p
TEST	Fenotip A	Fenotip C	-0,09	1,000
		Fenotip D	0,41	0,000
	Fenotip C	Fenotip A	0,09	1,000
		Fenotip D	0,50	0,002
	Fenotip D	Fenotip A	-0,41	0,000
		Fenotip C	-0,50	0,002

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime signifikative mes testosteronit dhe ndarjes në fenotipe. Ndryshimi sinjifikativ vërehet kryesisht midis Fenotipit A dhe Fenotipit D .

Kjo shprehet dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 13)



**Grafiku nr 13.** Vihet re një korrelacion pozitiv signifikativ mes testosteronit dhe ndarjes në fenotipe. Ndryshimi sinjifikativ vërehet kryesisht midis Fenotipit A dhe Fenotipit D

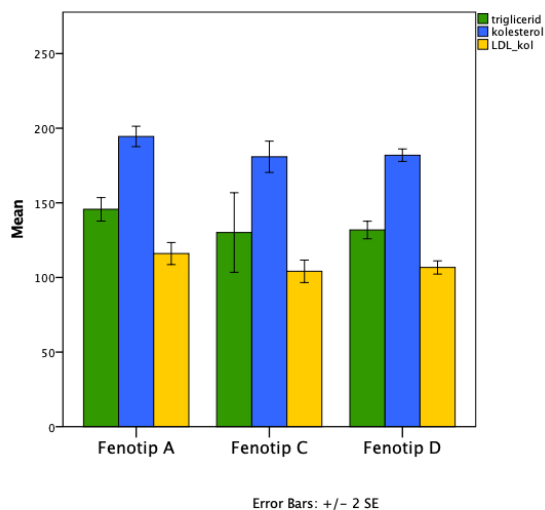
Përshkrimi i funksionit metabolik në subjektet me PCOS të ndara sipas Fenotipeve ,(tabela nr 16)

**Tabela nr 16**

PCOS		INS	glicemi	triglicerid	kolesterol	HDL_kol	LDL_kol	HOMA
<b>Fenotip A</b>	Mean	26,61	91,88	145,67	194,48	49,30	116,05	6,12
	Std. Deviation	9,73	12,61	22,65	19,73	5,29	21,24	2,62
<b>Fenotip C</b>	Mean	25,21	85,29	130,14	180,86	50,71	104,11	5,32
	Std. Deviation	10,57	9,88	35,26	13,84	4,79	9,98	2,35
<b>Fenotip D</b>	Mean	25,54	88,40	131,82	181,93	48,87	106,70	5,61
	Std. Deviation	10,14	11,33	22,86	15,99	5,35	17,05	2,35
<b>P value</b>		0,871	0,253	0,024	0,003	0,668	0,048	0,558

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime signifikative mes ndarjes në fenotipe dhe ne nivelin e Kolesterolit total, Triglicerideve dhe LDL- kolesterolit..

Këto ndryshime shprehen dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 14)



**Grafiku nr 14.** Vërehen ndryshime signifikative mes ndarjes në fenotipe dhe ne nivelin e Kolesterolit total, Triglicerideve dhe LDL- kolesterolit..

**Tabela nr 17**

	(I)	(J)	Mean Difference (I-J)	Sig.
<b>triglycerid</b>	Fenotip A	Fenotip C	15,52	0,36
		Fenotip D	13,85	0,03
	Fenotip C	Fenotip A	-15,52	0,36
		Fenotip D	-1,67	1,00
	Fenotip D	Fenotip A	-13,85	0,03
		Fenotip C	1,67	1,00
<b>kolesterol</b>	Fenotip A	Fenotip C	13,63	0,18
		Fenotip D	12,55	0,00
	Fenotip C	Fenotip A	-13,63	0,18
		Fenotip D	-1,08	1,00
	Fenotip D	Fenotip A	-12,55	0,00
		Fenotip C	1,08	1,00
<b>LDL_kol</b>	Fenotip A	Fenotip C	11,93	0,36
		Fenotip D	9,35	0,06
	Fenotip C	Fenotip A	-11,93	0,36
		Fenotip D	-2,59	1,00
	Fenotip D	Fenotip A	-9,35	0,06
		Fenotip C	2,59	1,00

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime signifikative mes ndarjes në fenotipe dhe ne nivelin e Kolesterolit total, Triglicerideve dhe LDL- kolesterolit.. Ndryshimet statistikisht sinjifikative verhen midis Fenotipit A dhe D.



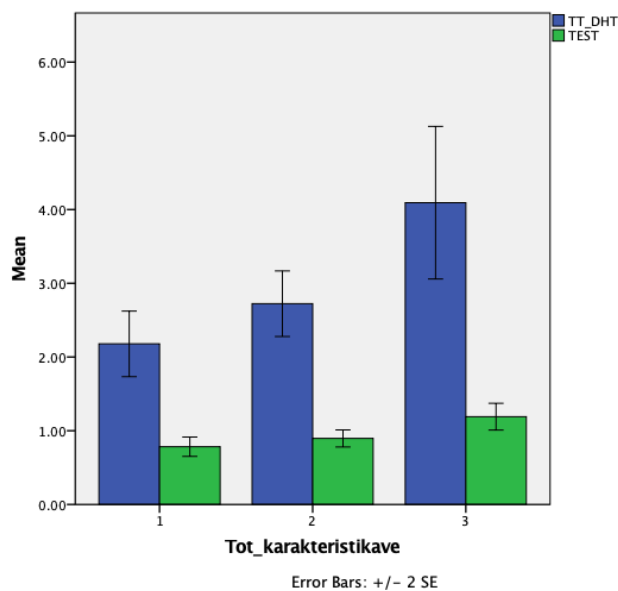
Analiza e bazuar ne pranine e karakteristikiva fenotipike te marra se bashku. Pacienteve ju eshte vendosur nje pikezim nga 1 ne 3 ne baze te pranise se hirsutizmit, oligo/amenorrese dhe obezitetit. Ndryshimet ekografike jane te pransishme ne te gjithë pacientet.

Korelacioni midis pikezimit dhe hormoneve seksuale, TT/DHT, TT, DHT, FSH, LH, LH/FSH, Estradiolit.

**Tabela nr 18**

n=100		TEST	DHT	TT/DHT	FSH	LH	E2	LH/FSH
Totali i karakteristikave	Pearson	.299**	-	.356**	0,009	-	-	-0,038
	Correlation		0,120			0,023	0,023	
	Sig. (2-tailed)	0,002	0,235	0,000	0,930	0,819	0,818	0,709

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime signifikative mes pikëzimit sipas karakteristikave dhe hormoneve seksuale TT/DHT, TT, DHT, FSH, LH, LH/FSH, Estradiolit.

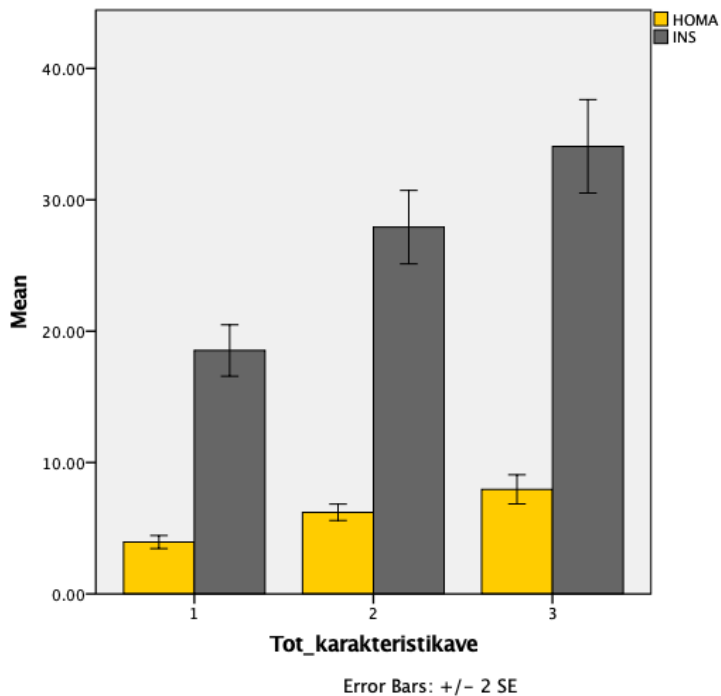


**Grafiku nr 15.** Grafiku shpreh korelacionin mes TT dhe TT/DHT dhe pikëzimit sipas fenotipeve. Korelacioni i totalit te karakteristikave me parametrat metabolik shpehet në tabelën e mëposhtme.

Tabela nr 19

N=100		INS	glicemi	HOMA	Kolesterol	LDL	HDL	triglicerid
Totali i karakteristikave	Pearson Correlation	.559*	.228*	.574**	0,194	0,149	0,017	0,130
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,022	0,000	0,053	0,139	0,863	0,198

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime tërësisht tërëndësishme mes mesazhit sipas karakteristikave dhe nivelin e Kolesterolit total, Triglicerideve dhe LDL- kolesterolit.. Ndryshimet statistikisht tërëndësishme vërehen mes insulinës, glicemise, HOMA.



Grafiku nr 16. Ndryshimet statistikisht tërëndësishme vërehen mes insulinës, HOMA.

Raporti i TT/DHT me karakteristikat klinike te analizuara me vete dhe me Parametra klinike oligo/amenorre.  
(tabela nr 20)

**Tabela nr 20**

<b>Cikli</b>		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>p</b>
<b>TEST</b>	cikel i rregullt	9	1,1322	0,37966	0,089
	oligo/amenore	91	0,8868	0,41184	
<b>DHT</b>	cikel i rregullt	9	40,9000	20,33279	0,462
	oligo/amenore	91	37,3440	13,03339	
<b>TT/DHT</b>	cikel i rregullt	9	3,2588	1,64427	0,376
	oligo/amenore	91	2,7284	1,71093	
<b>FSH</b>	cikel i rregullt	9	6,3544	1,62734	0,108
	oligo/amenore	91	5,1424	2,17884	
<b>LH</b>	cikel i rregullt	9	11,9078	6,80401	0,738
	oligo/amenore	91	12,8254	7,91434	
<b>E2</b>	cikel i rregullt	9	52,5444	54,87504	0,718
	oligo/amenore	91	58,7857	48,76843	
<b>LH/FSH</b>	cikel i rregullt	9	1,8860	0,90248	0,063
	oligo/amenore	91	2,7389	2,22630	
<b>INS</b>	cikel i rregullt	9	27,5889	10,55278	0,589
	oligo/amenore	91	25,6967	9,93069	
<b>glicemi</b>	cikel i rregullt	9	86,00	10,137	0,375
	oligo/amenore	91	89,66	11,881	
<b>HOMA</b>	cikel i rregullt	9	5,9090	2,53551	0,847
	oligo/amenore	91	5,7439	2,43904	
<b>kolesterol</b>	cikel i rregullt	9	182,33	12,460	0,526
	oligo/amenore	91	186,36	18,522	
<b>HDL_kol</b>	cikel i rregullt	9	49,44	4,851	0,857
	oligo/amenore	91	49,11	5,328	
<b>LDL_kol</b>	cikel i rregullt	9	106,2889	10,22796	0,578
	oligo/amenore	91	109,9341	19,24356	
<b>triglicerid</b>	cikel i rregullt	9	133,00	32,074	0,676
	oligo/amenore	91	136,59	23,747	

Ndryshimet midis grupit me hirsutizëm dhe grupit pa hirsutizëm me TT/DHT, hormonet seksuale dhe funksioni metabolik. (Tabela nr 21)

**Tabela nr 21**

hirsutizem_0jo_1po		N	Mean	Std. Deviation	p
<b>TEST</b>	pa hirsutizem	61	0,74	0,30	< 0,001
	me hirsutizem	39	1,17	0,43	
<b>DHT</b>	pa hirsutizem	61	37,72	13,38	0,956
	me hirsutizem	39	37,57	14,47	
<b>TT/DHT</b>	pa hirsutizem	61	2,25	1,30	< 0,001
	me hirsutizem	39	3,60	1,94	
<b>FSH</b>	pa hirsutizem	61	4,96	2,29	0,091
	me hirsutizem	39	5,71	1,87	
<b>LH</b>	pa hirsutizem	61	12,79	8,74	0,944
	me hirsutizem	39	12,67	6,13	
<b>E2</b>	pa hirsutizem	61	56,24	42,23	0,616
	me hirsutizem	39	61,32	58,68	
<b>LH/FSH</b>	pa hirsutizem	61	2,93	2,66	0,116
	me hirsutizem	39	2,24	0,79	
<b>INS</b>	pa hirsutizem	61	25,51	10,06	0,657
	me hirsutizem	39	26,42	9,88	
<b>glicemi</b>	pa hirsutizem	61	88,61	11,35	0,444
	me hirsutizem	39	90,46	12,38	
<b>HOMA</b>	pa hirsutizem	61	5,62	2,34	0,468
	me hirsutizem	39	5,98	2,60	
<b>kolesterol</b>	pa hirsutizem	61	182,48	16,41	0,014
	me hirsutizem	39	191,51	19,29	
<b>HDL_kol</b>	pa hirsutizem	61	48,90	5,31	0,574
	me hirsutizem	39	49,51	5,24	
<b>LDL_kol</b>	pa hirsutizem	61	107,16	17,28	0,100
	me hirsutizem	39	113,44	20,15	
<b>triglicerid</b>	pa hirsutizem	61	132,08	22,77	0,031
	me hirsutizem	39	142,82	25,78	

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime sinjifikative vërehen per TT, TT/DHT, kolesterolit total dhe trigliceridet.

Ndryshimet midis grupit me obezitet dhe grupit pa obezitet ne TT/DHT, hormonet seksuale dhe funksioni metabolik. (Tabela nr 22)

**Tabela nr 22**

		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>p</b>
<b>TEST</b>	pa obezitet	46	0,90	0,46	0,780
	me obezitet	54	0,92	0,37	
<b>DHT</b>	pa obezitet	46	39,31	10,13	0,254
	me obezitet	54	36,26	16,16	
<b>TT/DHT</b>	pa obezitet	46	2,47	1,51	0,093
	me obezitet	54	3,04	1,82	
<b>FSH</b>	pa obezitet	46	5,23	2,29	0,917
	me obezitet	54	5,27	2,06	
<b>LH</b>	pa obezitet	46	12,95	6,34	0,808
	me obezitet	54	12,57	8,90	
<b>E2</b>	pa obezitet	46	65,26	53,45	0,187
	me obezitet	54	52,23	44,65	
<b>LH/FSH</b>	pa obezitet	46	2,61	0,95	0,841
	me obezitet	54	2,70	2,81	
<b>INS</b>	pa obezitet	46	17,71	3,41	<0.001
	me obezitet	54	32,82	8,24	
<b>glicemi</b>	pa obezitet	46	86,43	8,32	0,018
	me obezitet	54	91,80	13,61	
<b>HOMA</b>	pa obezitet	46	3,81	0,94	<0.001
	me obezitet	54	7,42	2,05	
<b>kolesterol</b>	pa obezitet	46	185,70	17,49	0,877
	me obezitet	54	186,26	18,67	
<b>HDL_kol</b>	pa obezitet	46	49,26	5,36	0,833
	me obezitet	54	49,04	5,23	
<b>LDL_kol</b>	pa obezitet	46	109,07	17,06	0,790
	me obezitet	54	110,07	19,98	
<b>triglicerid</b>	pa obezitet	46	136,85	23,96	0,828
	me obezitet	54	135,78	25,04	

Në tabelën e mësipërme vërehen ndryshime sinjifikative vërehen per insulinës dhe HOMA

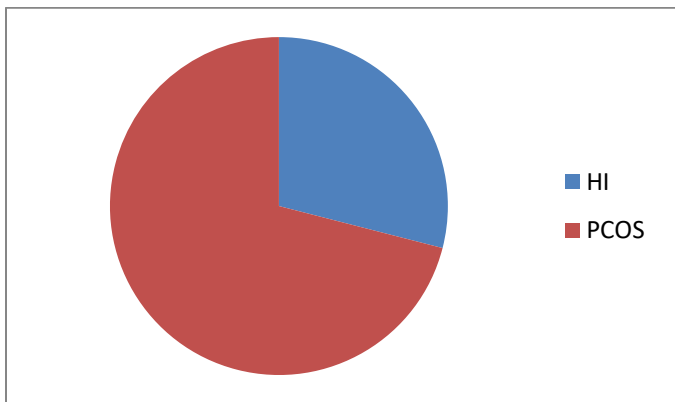
### 3.2 Vleresimi i aktivitetit të alpha -5-reduktazës në hirsutizmin idiopatik në kuadrin e një androgenemie normale

Hirsutizmit i diopatik HI mund të realizohet vetëm në femra me hirsutizëm por me funksion normal të ovareve dhe nivel normal të androgjenëve në serum. Duke u nisur nga ky kriter përjashtues HI zë më pak se 20 % të femrave me hirsutizëm.

Fizpatologjia e HI shkaktohet nga rritja e aktivitetit të 5 α reduktazës si dhe si rezultat i alterimit të receptoreve në periferi.

Në studim u përfshinë 40 raste me HI. Kriter bazë për diagnostikimin e tyre ishin ekzaminime ku përjashtonin patologjitë ovariale(PCOS) si dhe nivele normale të androgjeneve në gjak.

Në 135 gra me hirsutizm vetëm 40 prej tyre plotesonin kushtin për HI , pra nivel normal androgjenesh dhe pa problem ovariale.



**Grafiku nr 17 :** 29 % e femrave me hirsutizëm kanë HI, ndersa 71 % jane me PCOS

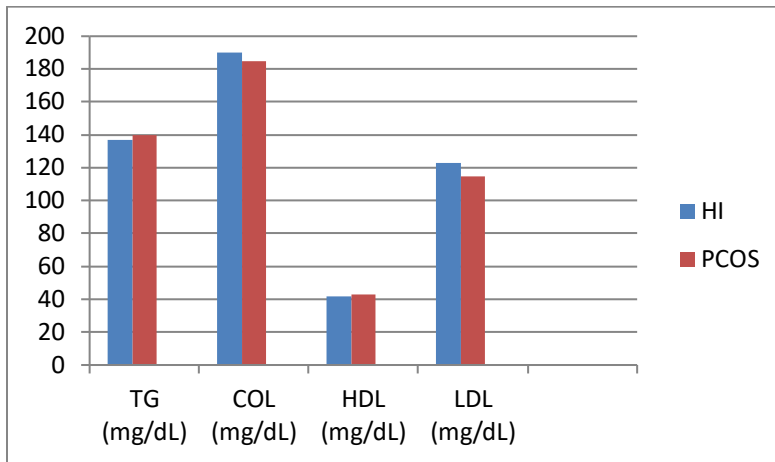
Grafiku i mësipërm tregon dhe njëherë se përqindja më e madhe e hirsutizmit është e lidhurr me një patologji tjetër, kryesisht PCOS, ndërsa vetë HI është një patologji më e rrallë në vetëvete.

**Tabela nr 23**

Variable	Group		value
	HI	Control	
TG (mg/dL)	137±33	140±35	0.6
COL (mg/dL)	190±56	119±45	0.6
HDL (mg/dL)	42±5.5	43±5.3	0.8
LDL (mg/dL)	123±35	120±27	0.5

Në tabelën e mësipërme vihen re ndryshimet mes pacienteve me HI dhe grupit të kontrollit në kuadrin e sindromit metabolik. Vihen re se ndryshimet metabolike për kolesterolin, trigliceridin, HDL e LDL kolesterolin nuk janë sinjikative.

Kjo shprehet dhe ne grafikun më poshte. Grafiku nr 18



**Grafiku nr 18** Vihen re se ndryshimet metabolike për kolesterolin, trigliceridin, HDL e LDL kolesterolin nuk janë sinjifikative

Në tabelën e mëposhtme e vihen re ndryshimet mes pacienteve me HI , PCOS dhe grupit te kontrollit në kuadrin e sindromit metabolik. Tabela nr 24

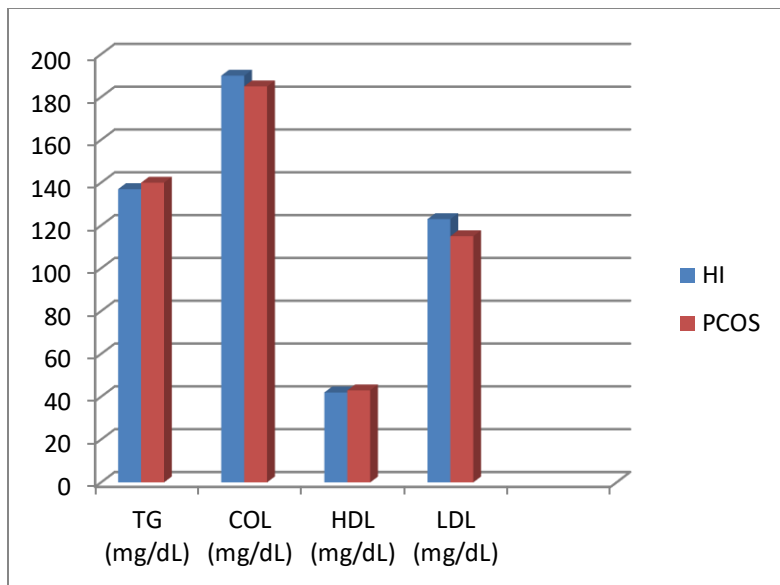
**Tabela nr 24**

Variable	Grupet			P value
	PCOS	HI	Control	
<b>TG (mg/dL)</b>	140.6±70	137±33	140±35	0.6
<b>COL (mg/dL)</b>	185±33	190±56	190±45	0.6
<b>HDL (mg/dL)</b>	43.3±7.2	42±5.5	43±5.3	0.8
<b>LDL (mg/dL)</b>	115±24	123±35	120±27	0.5

Në tabelën e mësipërme vihen re ndryshimet mes pacienteve me HI, PCOS dhe grupit te kontrollit në kuadrin e sindromit metabolik. Vihen re se ndryshimet metabolike për kolesterolin, trigliceridin, HDL e LDL kolesterolin nuk janë sinjifikative.

Siç vihet re me lartë nuk ka ndryshime sinjifikative mes 3 grupeve të pacienteve.

Ky është shprehur dhe në grafikun më poshtë ku vihet re mungesa e ndryshimeve sinjifikative mes këtyre parametrave.(grafiku nr 19)



**Grafiku nr .19** Ne grafikun më lartë ndryshimet mes pacienteve me HI, PCOS dhe grupit të kontrollit në kuadrin e sindromit metabolik. Vihen re se ndryshimet metabolike për kolesterolin, trigliceridin, HDL e LDL kolesterolin nuk janë sinjifikative.

Më poshtë shohim ndryshimet mes pacienteve me HI dhe grupit të kontrollit për insulineminë, HOMA dhe glicemisë metabolik. Vihen re se korelacion pozitiv për insulinën dhe HOMA këto shprehen në tabelën më poshte. (tabela nr 25 )

**Tabela Nr 25**

Variabilat	HI	Grup	P value
		Kontrolli	
<b>Insuline</b> ( $\mu$ UI/mL)	25.8 $\pm$ 2.9	11.4 $\pm$ 02.1	0.01*
<b>Glicemia</b> ( mg/dl)	89.3 $\pm$ 11.73	84.4 $\pm$ 6.83	0.641
<b>HOMA-IR</b>	4.7 $\pm$ 2.3	2.4 $\pm$ 0.51	0.01*

Në tabelën e mësipërme vihen re ndryshimet mes pacienteve me HI dhe grupit të për insulineminë, HOMA dhe glicemisë. Vihen re se korelacion pozitiv për insulinën dhe HOMA

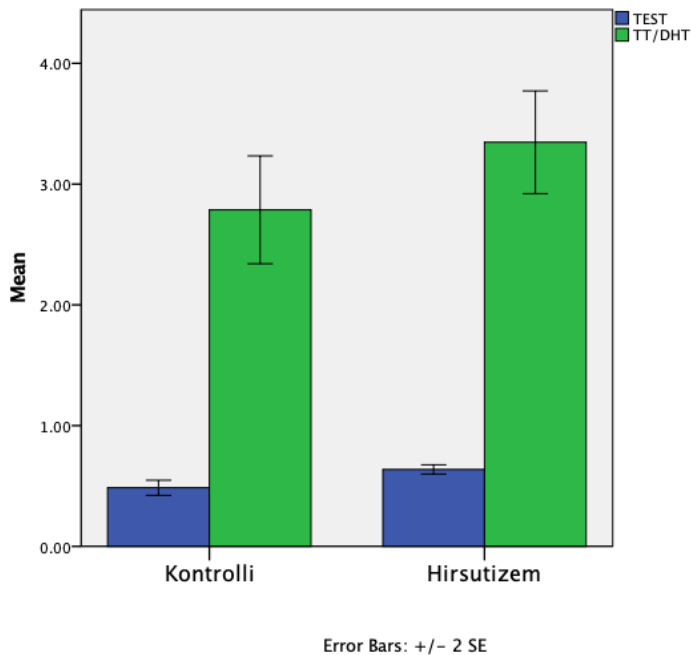
Ndryshime në nivel të hormoneve seksuale në hirsutismin idiopatik shprehen në tabelën e mëposhtme.



**Tabela Nr 26**

		<b>TEST</b>	<b>DHT</b>	<b>TT/DHT</b>	<b>FSH</b>	<b>LH</b>	<b>E2</b>	<b>LH/FSH</b>
<b>Kontrolli</b>	N	30	30	30	30	30	30	30
	Mean	0,49	18,93	2,79	4,82	5,63	56,93	1,16
	Std. Deviation	0,17	6,97	1,22	2,15	3,34	19,67	0,47
<b>Hirsutizem</b>	N	40	40	40	40	40	40	40
	Mean	0,64	21,55	3,35	5,54	6,91	60,91	1,30
	Std. Deviation	0,12	7,39	1,34	2,36	3,84	37,81	0,51
<b>p value</b>		<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,138</b>	<b>0,079</b>	<b>0,245</b>	<b>0,178</b>	<b>0,873</b>	<b>0,260</b>

Në tabelën e mësipërme vihen re mesatarja dhe standart deviation për parametrat hormonale dhe hirsutismit me p sinjifikative për testosteronin. Kjo shprehet dhe në grafikun e mëposhtëm.



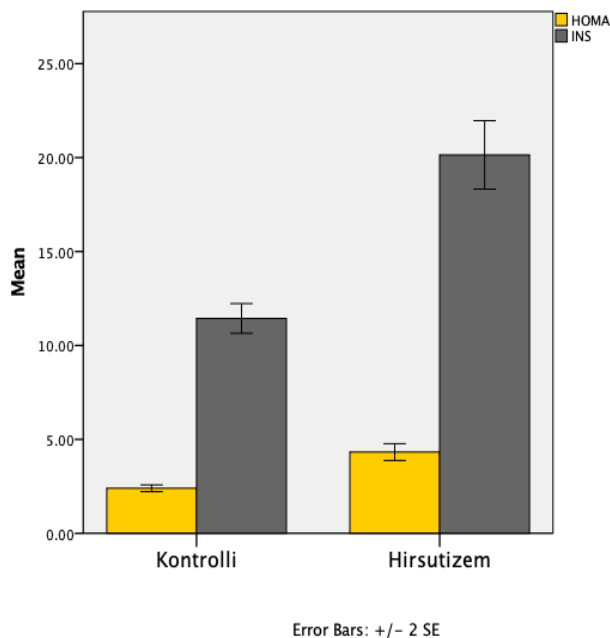
**Grafiku nr 20.** mesatarja dhe standart deviation për parametrat hormonale dhe hirsutismit.

Vlerat e funksionin metabolik në hirsutismin idiopatik shprehen në tabelën e mëposhtme.

**Tabela nr 27**

		INS	glicemi	triglicerid	kolesterol	HDL_kol	LDL_kol	HOMA
<b>Kontrolli</b>	N	30	30	30	30	30	30	30
	Mean	11,44	84,83	113,17	178,67	49,67	106,37	2,40
	Std. Deviation	2,16	6,47	25,75	12,15	5,21	14,01	0,50
<b>Hirsutizem</b>	N	40	40	40	40	40	40	40
	Mean	20,14	86,28	125,93	185,35	49,78	110,39	4,33
	Std. Deviation	5,76	8,05	27,37	18,21	5,66	19,79	1,41
	P value	< 0.001	0,548	< 0.001	0,136	0,952	0,288	0,048

Në tabelën e mësipërme vihen re mesatarja dhe standart deviation për parametrat funksionin metabolik dhe hirsutismit me p sinjifikative për insulinën dhe trigliceridin( $p < 0.001$ )



**Grafiku nr 21.** Në grafikun e mesipërm vihen re mesatarja dhe standart deviation për parametrat funksionin metabolik dhe hirsutismit me p sinjifikative për insulinën dhe trigliceridin.

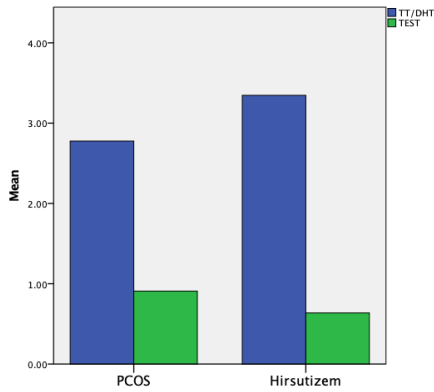
Ndryshimi midis populatës me hirsutizem idiopatik dhe PCOs janë shprehur në tabelën e mëposhtme.

**Tabela nr 28**

		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	
<b>mosha</b>	PCOS	100	25,02	7,14	0,415
	Hirsutizem	40	23,95	6,62	
<b>TEST</b>	PCOS	100	0,91	0,41	< 0.001
	Hirsutizem	40	0,64	0,12	
<b>DHT</b>	PCOS	100	37,66	13,74	< 0.001
	Hirsutizem	40	21,55	7,39	
<b>TT_DHT</b>	PCOS	100	2,78	1,70	0,039
	Hirsutizem	40	3,35	1,34	
<b>FSH</b>	PCOS	100	5,25	2,16	0,493
	Hirsutizem	40	5,54	2,36	
<b>LH</b>	PCOS	100	12,74	7,79	< 0.001
	Hirsutizem	40	6,91	3,84	
<b>E2</b>	PCOS	100	58,22	49,08	0,756
	Hirsutizem	40	60,91	37,81	
<b>LH/FSH</b>	PCOS	100	2,66	2,15	< 0.001
	Hirsutizem	40	1,30	0,51	
<b>INS</b>	PCOS	100	25,87	9,95	0,001
	Hirsutizem	40	20,14	5,76	
<b>glicemi</b>	PCOS	100	89,33	11,74	0,081
	Hirsutizem	40	86,28	8,05	
<b>HOMA</b>	PCOS	100	5,76	2,44	0,001
	Hirsutizem	40	4,33	1,41	
<b>kolesterol</b>	PCOS	100	186,00	18,05	0,848
	Hirsutizem	40	185,35	18,21	
<b>HDL_kol</b>	PCOS	100	49,14	5,26	0,529
	Hirsutizem	40	49,78	5,66	
<b>LDL_kol</b>	PCOS	100	109,61	18,61	0,825
	Hirsutizem	40	110,39	19,79	
<b>triglicerid</b>	PCOS	100	136,27	24,43	0,031
	Hirsutizem	40	125,93	27,37	

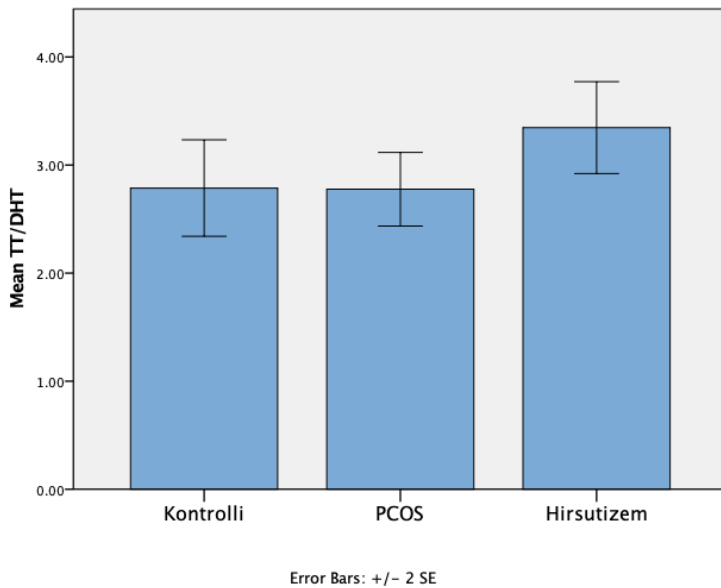
Në tabelën e mësipërme vihen re korelacioni për parametrat funksionin metabolik dhe hormonal mes pacientëve me PCOS dhe hirsutizëm . Vihet re një korelacion pozitiv për TT, DHT, LH, raporti LH/FSH, INSULINËS, triglicerid dhe HOMA,

Korelacioni mes TT dhe raportit TT/DHT mes pacientëve me PCOS dhe Hirsutizëm shprehet në grafikun e mëposhtëm.



**Grafiku nr 22.** Korelacioni mes TT dhe raportit TT/DHT mes pacientëve me PCOS dhe Hirsutizëm.

Në grafikun e mëposhtëm kemi ndryshimi i raportit TT/DHT midis grupit të kontrollit, PCOS dhe HI.



**Grafiku nr 23.** Korelacioni mes raportit TT/DHT mes pacientëve me PCOS , Hirsutizëm dhe grupit të kontrollit.

Në tabelën e mëposhtme kemi korelacione të TT, DHT dhe TT/DHT me parametrat hormonalë në grupin me Hirsutizëm Idiopatike

**Tabela nr 29**

		<b>LH</b>	<b>FSH</b>	<b>E2</b>	<b>LH/FSH</b>
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	0,083	.386*	0,085	-.338*
	Sig. (2-tailed)	0,611	0,014	0,603	0,033
	N	40	40	40	40
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	-0,054	-0,161	-0,071	0,296
	Sig. (2-tailed)	0,739	0,322	0,662	0,064
	N	40	40	40	40
<b>TT/DHT</b>	Correlation Coefficient	0,111	.335*	0,130	-.423**
	Sig. (2-tailed)	0,496	0,035	0,425	0,007
	N	40	40	40	40

Në tabelën e mësipërme vihen re një korelacion pozitiv për TT/ DHT me raporti LH/FSH dhe FSH përkatësisht  $p < 0.007$  dhe  $p < 0.03$ .

Në tabelën e mëposhtme kemi korelacione të TT, DHT dhe TT/DHT me parametrat metabolik në grupin me Hirsutizëm Idiopatike

**Tabela nr 30**

		<b>INS</b>	<b>glicemi</b>	<b>HOMA</b>	<b>kolesterol</b>	<b>LDL_kol</b>	<b>HDL_kol</b>	<b>triglicerid</b>
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	0,069	-0,069	0,038	0,011	-0,204	0,155	.314*
	Sig. (2-tailed)	0,672	0,671	0,818	0,946	0,207	0,340	0,048
	N	40	40	40	40	40	40	40
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	-0,095	-.334*	-0,175	-.320*	-0,252	-0,223	-0,220
	Sig. (2-tailed)	0,561	0,035	0,281	0,044	0,117	0,167	0,173
	N	40	40	40	40	40	40	40
<b>TT/DHT</b>	Correlation Coefficient	0,127	.315*	0,188	0,305	0,154	0,207	.353*
	Sig. (2-tailed)	0,435	0,048	0,245	0,056	0,343	0,200	0,026
	N	40	40	40	40	40	40	40

Në tabelën e mësipërme vihen re një korelacion pozitiv për TT/ DHT me gliceminë dhe trigliceridin përkatësisht  $p < 0.04$  dhe  $p < 0.02$ .

### 3.3 Vlerësimi i aktivitetit të alpha -5-reductazës në gjendjet interseksuale .

Gjatë periudhës 2011- 2016 u vlerësuan 170 subjekte të moshës femnore nga mosha neonatale deri në pubertet për të vëzhguar nivelin e testosteronit dehidrotestosteronit si dhe raportin TT/DHT për të vlerësuar aktivitetin e 5 alfa reduktasës.

Në këtë grup u futën dhe pacientët më hermafrotizën ,7 prej tyre në moshën neonatale , pas lindjes, dhe 3 raste në pubertet. 4 prej rasteve të moshës neonatal ishin nga e njëjta familje, të njëjtët prindër, ku 3 raste përfunduan në vdekje të fëmijës.

Në 7 rastet e moshës neonatale diagnoza u vendos në momentin e lindjes e shoqëruar dhe me vlerësimin e kariotipit.

Vlerësimet statistikore u bënë duke bërë ndarjen e grupmoshave në 0.1 muaj( për arsye se grupi kryesor me deficit të 5  $\alpha$  reduktazës u diagnostikua në këtë moshë) 1 deri në 6 vjeç , 6 deri 12 vjeç dhe 12 deri 18 vjeç (3 nga rastet ne me deficit të 5  $\alpha$  reduktazës u diagnostikua në këtë grupmoshë).

Diagnoza neonatale e pacientëve me deficit të 5  $\alpha$  reduktazës u realizua nëpërmjet klinikës së pacientëve dhe konfirmimit nëpërmjet ekzaminime laboratorike ku u realizua matja e nivelit të testosteronit total , dehidrotestosteronit si dhe raportit mes tyre TT/DHT.

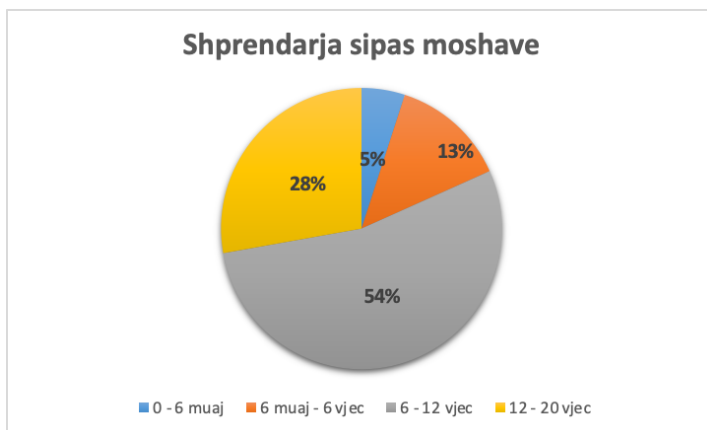
Në bazë të ndarjes në bazë të grupmoshave kemi këtë ndarje të pacientëve.

**Tabela nr31.**

Mosha	Nr i rasteve	%
<b>0 - 6 muaj</b>	9	5.0
<b>6 muaj - 6 vjeç</b>	24	13.3
<b>6 - 12 vjeç</b>	97	53.9
<b>12 - 20 vjeç</b>	50	27.8
<b>Total</b>	180	100.0

Në tabelën e mësipërme shihet shpërndaja sipas grupmoshave. Në tabelë vihet re një nr më I madh I pacentëve në grupmoshën 6-12 vjeç, kryesisht e lidhur me zhvillimin fizik në këtë moshë .

Kjo shprehet dhe në grafikun e mëposhtëm (grafiku nr 24)



**Grafiku nr 24.** Në këtë grafik kemi shpërndarjen sipas grupmoshave . . 0deri 6 muaj 5%, 6 muaj deri 6 vjeç 13 %, 6 deri 12 vjeç 5 % , dhe 12 deri 20 vjeç 28 %.

Në varësi të gjinisë vetëm 3 pacientë të gjinisë femërore u futën në studim.

Pacientët në studim u vlerësuan nëpërmjet ekzaminimeve laboratorike ku u matën nivelet e FSH, LH, të testosteronit total, dehidrotestosternit si dhe raportit mes tyre TT/DHT si dhe nivelet e glicemisë dhe insulinës ( pjesa më e madhe e pacienteve në studim paraqiteshin për vlerësim klinik si rezultat i obezitetit ne moshën fëmijore)

Në moshën neonatale matja e FSH dhe LH nuk ka shifkance klinik.

Në tabelën e mëposhtme kemi vlerat e FSH, LH, të testosteronit total , dehidrotestosternit si dhe raportit mes tyre TT/DHT si dhe nivelet e glicemisë dhe insulinës në varësi të grupmoshave përkatëse.

**Tabela Nr.32**

		<b>FSH</b>	<b>LH</b>	<b>TEST</b>	<b>DHT</b>	<b>TT/DH T</b>	<b>INS</b>	<b>glicemi</b>	<b>HOMA</b>
<b>0 - 6 muaj</b>	<b>Mean</b>	<b>0,52</b>	<b>0,12</b>	<b>1,52</b>	<b>6,17</b>	<b>26,81</b>	<b>17,07</b>	<b>89,00</b>	<b>3,78</b>
	<b>Std. Deviation</b>	<b>0,32</b>	<b>0,02</b>	<b>1,21</b>	<b>6,59</b>	<b>18,96</b>	<b>1,85</b>	<b>11,14</b>	<b>0,88</b>
<b>6 muaj - 6 vjec</b>	<b>Mean</b>	<b>2,22</b>	<b>1,57</b>	<b>0,62</b>	<b>12,76</b>	<b>6,53</b>	<b>18,25</b>	<b>86,00</b>	<b>3,89</b>
	<b>Std. Deviation</b>	<b>2,74</b>	<b>2,45</b>	<b>1,30</b>	<b>22,60</b>	<b>7,41</b>	<b>4,65</b>	<b>8,87</b>	<b>1,18</b>
<b>6 - 12 vjec</b>	<b>Mean</b>	<b>2,50</b>	<b>2,07</b>	<b>0,38</b>	<b>12,14</b>	<b>4,54</b>	<b>19,23</b>	<b>88,71</b>	<b>4,26</b>
	<b>Std. Deviation</b>	<b>2,35</b>	<b>4,45</b>	<b>0,77</b>	<b>15,55</b>	<b>5,28</b>	<b>5,94</b>	<b>9,31</b>	<b>1,57</b>
<b>12 - 20 vjec</b>	<b>Mean</b>	<b>7,62</b>	<b>3,94</b>	<b>1,86</b>	<b>26,91</b>	<b>7,54</b>	<b>17,57</b>	<b>86,91</b>	<b>3,83</b>
	<b>Std. Deviation</b>	<b>24,84</b>	<b>6,97</b>	<b>2,37</b>	<b>29,36</b>	<b>5,80</b>	<b>6,61</b>	<b>9,46</b>	<b>1,66</b>

Në tabelën e mësipërme kemi vlerat mesatare dhe standart deviacion për FSH, LH, të testosteronit total , dehidrotestosternit si dhe raportit mes tyre TT/DHT si dhe nivelet e glicemisë dhe insulinës në varësi të grupmoshave përkatëse.

**Tabela nr 33**

Rasti	Mosha (vjeç)	TEST 1 (ng/dl)	DHT 1 (ng/ml)	TEST/DHT 1	TEST 2 (ng/dl)	DHT 2 (ng/ml)	TEST/DHT 2
1 <sup>*1</sup>	0,01	1,2	0,36	33			
2 <sup>*1</sup>	0,01	1,5	0,31	50			
3 <sup>*1</sup>	0,01	3,2	1,2	32			
4 <sup>*1</sup>	0,01	1,8	0,3	60	1,92	4,1	46
5	0,03	2,02	9,1	22,1	2,2	13,1	16,7
6	0,6	3,35	19,2	17,4	2,21	16,2	13,2
7	6,1	0,16	0,59	27,1	0,35	1,01	34,6
8	13	2,68	16	16,7	2,86	10,5	27,2
9	16	3,15	23	13,6	3,61	18	20,1
10	16	5,86	28,3	20,9	5,98	29,1	20,6

Në tabelën e mësipërme kemi vlerat për testosteronit total , dehidrotestosternit si dhe raportit mes tyre TT/DHT për pacientët me hermafrotizëm në 2 matje.

Në tabelën e mëposhtme kemi lidhjen e raportit TT/ DHT mes TT dhe DHT për grupmoshen 0- 6 muaj .

**Tabela nr 34**

TT/DHT	
TT (testosteroni total)	0.01*
DHT (dehidrotestosteroni)	0.017*

Nga sa shihet më sipër kemi një korelacion pozitiv mes raportit TT/DHT dhe vlerave te testosteronit total dhe dehidrotestosteronit per grupmoshen 0-6 muaj ku p value respektivisht është < 0.01 dhe 0.017.

Vlerat e analizave mesatarja, std deviation për grupmoshën 0- 6 muaj në 2 matje paraqiten në tabelën e mëposhtme.

**Tabela nr 35**

	Mean	Std. Deviation	N
<b>TT1</b>	2.5	1.56	10
<b>DHT1</b>	10.9	10.49	10
<b>TTDHT1</b>	29.3	15.15	10
<b>TT2</b>	2.7	1.74	7
<b>DHT2</b>	13.1	9.34	7
<b>TTDHT2</b>	25.5	11.46	7



Në matjen e dytë kemi 7 paciente për shkak se 3 prej tyre vdiqën menjëherë pas lindjes.

Për të gjithë pacientët e dyshuar për deficit të 5 alfa reduktazës u krye testi I stimulimit me HCG. Këto të dhëna paraqiten në tabelën e mëposhtme.

**Tabela nr 36**

	Pika 0		Pas stimulimit me HCG		p value
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
TT (testosteron total)	2.7	1.74	5.66	2.49	0.001
DHT (dehidrotestosteron )	13.1	9.34	13.7	7.68	0.781
Raporti TT/DHT	25.5	11.46	45.6	12.6	0.001

Në tabelën e mësipërme kemi një korelacion pozitiv mes TT dhe TT/DHT për pacientët me hermafrotizëm mes 2 matjeve përkatësisht  $p < 0.001$

Në tabelën e mëposhtme kemi korelacion mes testosteronit total , dehidrotestosternit me raportit mes tyre TT/DHT pas stimulimit

**Tabela nr 37**

TT/ DHT pas stimulimit		
	Correl	p value
TT (testosteron total) pas Stimulimit	-0.643	0.119
DHT (dehidrotestosteron )pas Stimulimit	-0.821	0.023

Në tabelën e mësipërme kemi një korelacion pozitiv mes DHT dhe TT/DHT për pacientët me hermafrotizëm pas stimulimit përkatësisht  $p < 0.023$ .

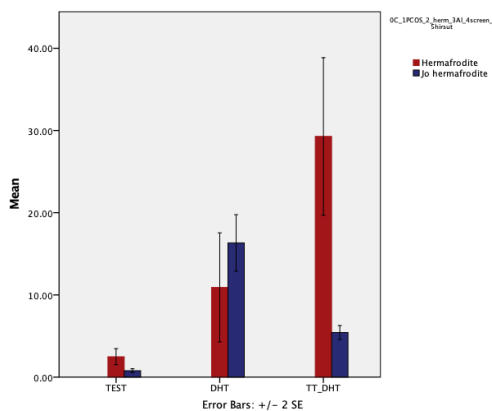
Në tabelën e mëposhtme kemi vlerat e testosteronit total , dehidrotestosternit si dhe raportit mes tyre TT/DHT mes pacientëve hermafrotide dhe grupit te pacientëve të tjere.

**Tabela nr 38**

		<b>Hermafrodite</b>	<b>Femije te tjere</b>	<b>p</b>
<b>Testosterone</b>	Mean	2,49	0,78	0.007
	Std. Deviation	1,56	1,56	
<b>DHT</b>	Mean	10,92	16,33	0.168
	Std. Deviation	10,49	22,40	
<b>TT/DHT</b>	Mean	29,28	5,43	0.001
	Std. Deviation	15,15	5,52	

Në tabelën e mësipërme kemi një korelacion pozitiv mes TT dhe TT/DHT për pacientët me hermafrotizëm dhe grupit tjetër përkatësisht  $p < 0.007$  dhe  $p < 0.001$ .

Kjo shprehet dhe në grafikun e mëposhtëm.(grafiku nr 25)



**Grafiku nr 25.** Në grafikun e mësipërm vëmë re kemi një korelacion pozitiv mes TT dhe TT/DHT për pacientët me hermafrotizëm dhe grupit tjetër përkatësisht  $p < 0.007$  dhe  $p < 0.001$ .

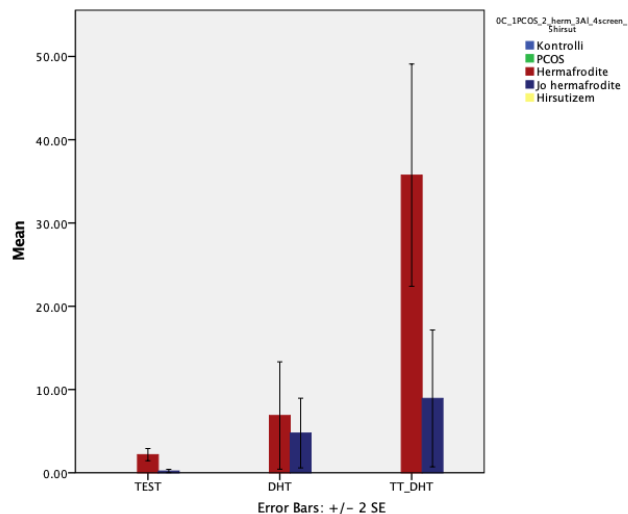
Per shkak te vlerave te ndryshme te referencave te T dhe DHT, femijet jane ndare ne baze te grupmpshave. Në grupmoshën 0 – 6 muaj kemi këto vlera të TT,DHT dhe TT/DHT krahasuar me fëmijët normal.

**Tabela nr 39**

<b>0 – 6 muaj</b>		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Std. Error Mean</b>	<b>p</b>
<b>TEST</b>	Hermafrodite	6	2,18	0,89	0,37	0.002
	Jo Hermafrodite	3	0,22	0,17	0,10	
<b>DHT</b>	Hermafrodite	6	6,88	7,90	3,22	0.6
	Jo Hermafrodite	3	4,77	3,62	2,09	
<b>TT/DHT</b>	Hermafrodite	6	35,75	16,34	6,67	0.033
	Jo Hermafrodite	3	8,93	7,12	4,11	

Në tabelën e mësipërme kemi një korelacion pozitiv mes TT dhe TT/DHT të pacientëve hermafroditë krahasuar me fëmijët normal përkatësisht  $p < 0.002$  dhe  $p < 0.033$

Kjo paraqite dhe në grafikun e mëposhtëm



**Grafiku nr 26.** Korelacion pozitiv mes TT dhe TT/DHT të pacientëve hermafroditë krahasuar me fëmijët normal

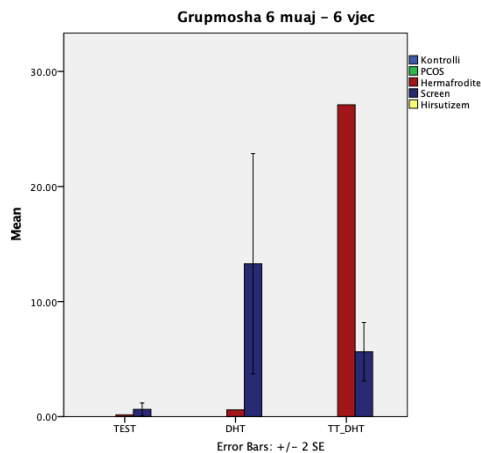
Per grupmoshen 6 muaj deri ne 6 vjec kemi këto vlera të TT,DHT dhe TT/DHT krahasuar me fëmijët normal

**Tabela Nr 40.**

6 muaj - 6 vjec		N	Mean
<b>TEST</b>	Hermafrodite	1	0,16
	Jo Hermafrodite	23	0,64
<b>DHT</b>	Hermafrodite	1	0,59
	Jo Hermafrodite	23	13,29
<b>TT_DHT</b>	Hermafrodite	1	27,10
	Jo Hermafrodite	23	5,63

Në këtë grupmoshë ka vetëm një pacient me hermafrotizëm.

Kjo shprehet dhe në grafikun e mëposhtëm.



**Grafiku nr 27.** Korelacion mes TT dhe TT/DHT të pacientëve hermafrotidë krahasuar me fëmijët normal

**Grupmosha 6 vjec – 12 vjec.** Për shak se kampioni i perdorur për studim nuk ka femijë me hermafrodizem në këtë grupmoshe krahasimi nuk mund të bëhet.

#### Grupmosha 12 – 20 vjec

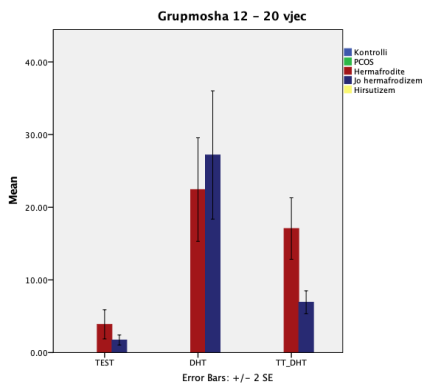
Per grupmoshen 12- 20 vjec kemi këto vlera të TT,DHT dhe TT/DHT krahasuar me fëmijët normal

**Tabela Nr 41.**

12-20 vjec		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
<b>TEST</b>	Hermafrodite	3	3,88	1,73	1,00	0.13
	Jo Hermafrodite	47	1,73	2,36	0,34	
<b>DHT</b>	Hermafrodite	3	22,43	6,17	3,56	0,73
	Jo Hermafrodite	47	27,19	30,25	4,41	
<b>TT/DHT</b>	Hermafrodite	3	17,07	3,66	2,12	0,002
	Jo Hermafrodite	47	6,93	5,38	0,78	

Në tabelën e mësipërme kemi një korelacion pozitiv mes TT/DHT të pacientëve hermafrotidë krahasuar me fëmijët normal përkatësisht  $p < 0.002$ .

Kjo shprehet dhe në grafikun e meposhtëm.



grupmosha		FSH	LH	LH/FSH	TEST	DHT	TT_DHT	INS	glicemi	HOMA
0 - 6 muaj	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	0,52	0,12	0,35	0,22	4,77	8,93	17,07	89,00	3,78
	Std. Deviation	0,32	0,02	0,29	0,17	3,62	7,12	1,85	11,14	0,88
	Minimum	0,16	0,11	0,18	0,09	1,40	1,10	15,20	79	2,96
	Maximum	0,79	0,14	0,69	0,41	8,60	15,00	18,90	101	4,71

**Grafiku nr 28.** Korelacion mes TT dhe TT/DHT të pacientëve hermafroditë krahasuar me fëmijët normal

Korrelacionin ne grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe funksionit gonadostimulues FSH, LH, FSH/LH shfaqet në tabelën e mëposhtme.

Grupmosha 0 – 6 muaj tabela nr 41

**Tabela nr 41**

0 – 6 muaj		TEST	DHT	TT_DHT	FSH	LH	LH/FSH
TEST	r	1,000	-0,500	0,500	0,500	0,500	-0,500
	p		0,667	0,667	0,667	0,667	0,667
DHT	r	-0,500	1,000	-1.000**	0,500	0,500	-0,500
	p	0,667			0,667	0,667	0,667
TT/DHT	r	0,500	-1.000**	1,000	-0,500	-0,500	0,500
	p	0,667			0,667	0,667	0,667

Nuk vërehen Korrelacione significative midis raportit T/DHT dhe funksionit gonadostimulues

Korrelacionin ne grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe insulinorezistences metabolic glicemi, insulinemic, HOMA e kemi në tabelën nr 42

**Tabela nr 42**

grupmosha		FSH	LH	LH/FSH	TEST	DHT	TT_DHT	INS	glicemi	HOMA
<b>0 - 6 muaj</b>	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	0,52	0,12	0,35	0,22	4,77	8,93	17,07	89,00	3,78
	Std. Deviation	0,32	0,02	0,29	0,17	3,62	7,12	1,85	11,14	0,88
	Minimum	0,16	0,11	0,18	0,09	1,40	1,10	15,20	79	2,96
	Maximum	0,79	0,14	0,69	0,41	8,60	15,00	18,90	101	4,71

		<b>INS</b>	<b>glicemi</b>	<b>HOMA</b>
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	-0,500	-0,500	-0,500
	Sig. (2-tailed)	0,667	0,667	0,667
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	-0,500	-0,500	-0,500
	Sig. (2-tailed)	0,667	0,667	0,667
<b>TT_DHT</b>	Correlation Coefficient	0,500	0,500	0,500
	Sig. (2-tailed)	0,667	0,667	0,667

Nuk vërehen korelacione significative midis TT/DHT dhe funksionit metabolic.

### **Grupmosha 6 muaj – 6 vjec**

Në tabelën e mëposhtme paraqiten vlerat mesatare dhe deviacion standart për vlerësimin hormonal dhe metabolik të grupmohës 6 muaj deri në 6 vjeç.

**Tabela nr 43**

grupmosha2		FSH	LH	LH/FSH	TEST	DHT	TT_DHT	INS	glicemi	HOMA
<b>6 muaj - 6 vjec</b>	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23
	Mean	2,22	1,57	0,61	0,64	13,29	5,63	18,25	86,00	3,89
	Std. Deviation	2,74	2,45	0,46	1,32	22,96	6,10	4,65	8,87	1,18

Në tabelën e mësipërme paraqiten vlerat mesatare dhe deviacion standart për vlerësimin hormonal dhe metabolik të grupmoshës 6 muaj deri në 6 vjeç.

Korrelacionin në grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe funksionit gonadostimulues FSH, LH, FSH/LH në grupmoshën 6 muaj deri në 6 vjeç.

**Tabela nr 44**

		mosha 6 muaj - 6 vjec					
		TEST	DHT	TT/DHT	FSH	LH	LH/FSH
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	1	.919**	0,126	.555**	.573**	0,257
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,567	0,006	0,004	0,237
	N	23	23	23	23	23	23
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	.919**	1	-0,080	.592**	.556**	0,195
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,716	0,003	0,006	0,372
	N	23	23	23	23	23	23
<b>TT/DH T</b>	Correlation Coefficient	0,126	-0,080	1	-0,005	0,322	.567**
	Sig. (2-tailed)	0,567	0,716		0,982	0,133	0,005
	N	23	23	23	23	23	23

Në tabelën e mësipërme kemi një korelacion pozitiv mes TT/DHT dhe raportit LH/FSH përkatësisht  $p < 0.005$

Korrelacionin në grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe insulinorezistences metabolic glicemi, insulinemic, HOMA jepet në tabelen nr 45.

**Tabela nr 45**

		<b>INS</b>	<b>glicemi</b>	<b>HOMA</b>
<b>TEST</b>	Pearson Correlation	-0,007	-0,266	-0,094
	Sig. (2-tailed)	0,976	0,219	0,668
	N	23	23	23
<b>DHT</b>	Pearson Correlation	-0,075	-0,220	-0,138
	Sig. (2-tailed)	0,735	0,312	0,530
	N	23	23	23
<b>TT/DHT</b>	Pearson Correlation	0,141	-0,094	0,069
	Sig. (2-tailed)	0,521	0,669	0,756
	N	23	23	23

Në tabelën e mësipërme nuk vërehen korelacione statistikisht sinjifikative .

### **Grupmosha 6 vjec – 12 vjec**

Vlerat mesatare dhe deviacioni standart në grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe insulinorezistences metabolic glicemi, insulinemic, HOMA e kemi në tabelën nr 46.

**Tabela nr 46**

<b>grupmosha2</b>		<b>FSH</b>	<b>LH</b>	<b>LH/FSH</b>	<b>TEST</b>	<b>DHT</b>	<b>TT_DHT</b>	<b>INS</b>	<b>glicemi</b>	<b>HOMA</b>
<b>6 - 12 vjec</b>	N	97	97	97	97	97	97	97	97	97
	Mean	2,50	2,07	0,83	0,38	12,14	4,54	19,23	88,71	4,26
	Std. Deviation	2,35	4,45	1,42	0,77	15,55	5,28	5,94	9,31	1,57
	Minimum	0,16	0,01	0,01	0,02	0,17	0,10	6,90	73	1,41
	Maximum	11,30	41,00	10,79	4,39	98,20	23,90	30,50	108	8,13

Korrelacionin në grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe funksionit gonadostimulues FSH, LH, FSH/LH e kemi në tabelën nr 47.



**Tabela nr 47**

6 - 12 vjec		TEST	DHT	TT_DHT	FSH	LH	LH/FSH
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	1,000	.624**	.369**	0,125	.234*	.267**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000	0,224	0,021	0,008
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	.624**	1,000	-.408**	0,124	0,169	0,087
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000	0,227	0,098	0,398
<b>TT/DHT</b>	Correlation Coefficient	.369**	-.408**	1,000	0,045	0,091	0,188
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000		0,664	0,377	0,065

Në tabelën e mësipërme vërehen korelacione të rëndësishme midis T dhe LH; T me LH/FSH përkatësisht  $p < 0.02$  dhe  $p < 0.008$

Korrelacionin në grupin pa hermafroditizem midis T/DHT, T, DHT dhe insulinorezistencës metabolike glicemike, insulinemike, HOMA e kemi në tabelën nr 47.

**Tabela nr 47**

6 - 12 vjec		INS	glicemi	HOMA
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	0,118	0,037	0,118
	Sig. (2-tailed)	0,248	0,720	0,249
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	0,061	0,062	0,064
	Sig. (2-tailed)	0,550	0,549	0,530
<b>TT/DHT</b>	Correlation Coefficient	0,130	-0,014	0,126
	Sig. (2-tailed)	0,203	0,894	0,218

Në tabelën e mësipërme nuk vërehen korelacione të rëndësishme.

**Grupmosha 12 – 20 vjec****Tabela nr 48**

		FSH	LH	LH/FSH	TEST	DHT	TT_DHT	INS	glicemi	HOMA
<b>12 - 20 vjec</b>	N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Mean	7,62	3,94	0,87	1,73	27,19	6,93	17,57	86,91	3,83
	Std. Deviation	24,84	6,97	1,17	2,36	30,25	5,38	6,61	9,46	1,66

Në tabelën e mësipërme paraqiten vlerat mesatare dhe deviacion standart për vlerësimin hormonal dhe metabolik të grupmohës 12-20 vjeç.

Korrelacionin në grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe funksionit gonadostimulues FSH, LH, FSH/LH e kemi në tabelën nr 49

**Tabela nr 49**

12 - 20 vjec		TEST	DHT	TT/DHT	FSH	LH	LH/FSH
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	1,000	.872**	.407**	.453**	.497**	0,137
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,005	0,001	0,000	0,359
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	.872**	1,000	-0,004	.465**	.475**	0,108
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,980	0,001	0,001	0,472
<b>TT_DHT</b>	Correlation Coefficient	.407**	-0,004	1,000	0,146	0,163	0,062
	Sig. (2-tailed)	0,005	0,980		0,328	0,274	0,680

Në tabelën e mësipërme vërehen korelacione signifikative midis T dhe FSH; T dhe LH dhe midis DHT dhe FSH; T dhe LH

Korrelacionin në grupin pa hermafrodizem midis T/DHT, T, DHT dhe insulinorezistencës metabolice glicemike, insulinemike, HOMA e kemi në tabelën nr 50

**Tabela nr 50**

12 - 20 vjec		INS	glicemi	HOMA
<b>TEST</b>	Correlation Coefficient	-0,038	0,163	-0,016
	Sig. (2-tailed)	0,802	0,275	0,915
<b>DHT</b>	Correlation Coefficient	-0,095	0,023	-0,086
	Sig. (2-tailed)	0,526	0,879	0,567
<b>TT_DHT</b>	Correlation Coefficient	-0,015	0,125	0,002
	Sig. (2-tailed)	0,919	0,401	0,989

Në tabelën e mësipërme nuk vërehen korelacione signifikative

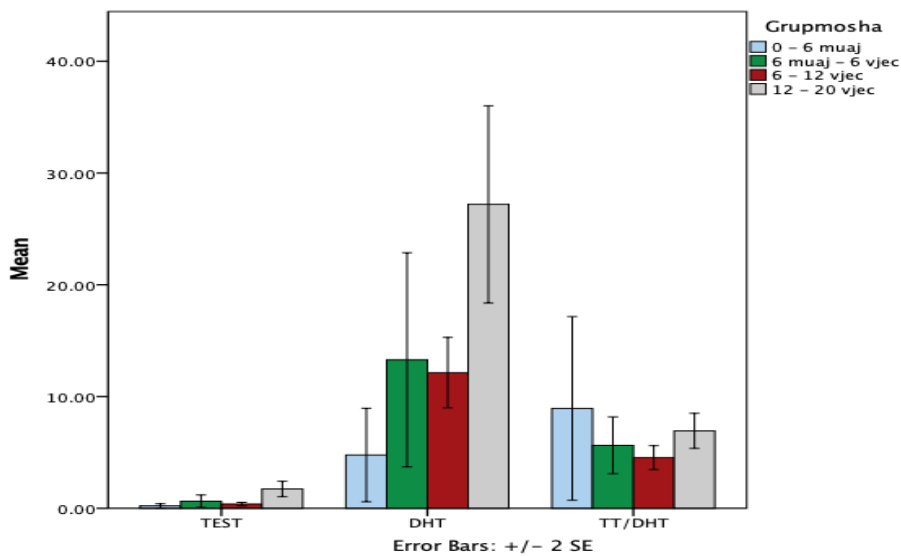
Krahasimi TT, HDT, TT/DHT sipas grupmohave jepet në tabelën e mëposhtëme.

**Tabela nr 51**

grupmosha		TEST	DHT	TT/DHT
<b>0 - 6 muaj</b>	Mean	0,22	4,77	8,93
	Std. Deviation	0,17	3,62	7,12
<b>6 muaj - 6 vjec</b>	Mean	0,64	13,29	5,63
	Std. Deviation	1,32	22,96	6,10
<b>6 - 12 vjec</b>	Mean	0,38	12,14	4,54
	Std. Deviation	0,77	15,55	5,28
<b>12 - 20 vjec</b>	Mean	1,73	27,19	6,93
	Std. Deviation	2,36	30,25	5,38
<b>ANOVA p value</b>		<0,001	0,001	0,063

Në tabelën e mësipërme vërehen korelacione signifikative për TT dhe DHT .

Krahasimi TT, HDT, TT/DHT sipas grupmohave jepet në grafikun e mëposhtëm.



**Grafiku nr 29.** Krahasimi TT, HDT, TT/DHT sipas grupmohave

## 4. Konkluzione

### 4.1 Konkluzione- PCOS

- Sindroma e PCOS është një sëmundje heterogjene me shumë fenotipe dhe aspekte metabolike të ndryshme. Megjithatë, hiperandrogjenizmi konsiderohet si një faktor kyç.
- Në studimin tonë hiperandrogjenizmi është kriteri kryesor i pranishëm në 72% në subjektet me ovar polikistik të pasuar nga obeziteti dhe oligoamenorrhea.
- Raporti TT/DHT ose aktiviteti i shtuar i 5- alfa reduktazës kishte lidhje sinjifikative me fenotipet A dhe D të PCOS.
- Raporti TT/ DHT ose aktiviteti i shtuar i 5- alfa reduktazës lidhet me Hirsutizmin në PCOS dhe lidhja është statistikisht e rëndësishme .
- Raporti TT/ DHT ose aktiviteti i shtuar i 5- alfa reduktazës rezultoi me lidhje statistikore sinjifikative me obezitetin dhe me insulinorezistencën në pacientet me PCOS.
- Raporti TT/ DHT ose aktiviteti i shtuar i 5- alfa reduktazës rezultoi me lidhje statistikore sinjifikative dhe në karakteristikave në PCOS
- Raporti TT/ DHT ose aktiviteti i shtuar i 5- alfa reduktazës në lidhje me çrregullimet metabolike në PCOS rezultoi me lidhje sinjifikative me HOMA-IR , glicemine dhe insulinës në krahasim me grupin e kontrollit.
- Nuk rezultoi ndryshim sinjifikativ **midis grupmohave të pacientëve** me PCOS me vlerave të TT , DHT, TT/DHT, FSH, LH, LH/FSH, glicemisë, Insulinemisë, HOMA -IR.
- Krahasuar me grupin e kontrollit në PCOS kemi një korelacion pozitiv me vlerat e larta të LH dhe raportit e rritur LH/FSH ndërsa përsa i përket FSH dhe Estradiolit korelacioni nuk rezultoi sinjifikativ.
- Vleresimi i aktivitetit të 5- alfa reduktazës mund të jetë një tregues i dobishëm për diagnozën e PCOS dhe për parashikimin e sindromës metabolike, dhe rezistencës ndaj insulinës në këtë grup.

### 4.2 Konkluzione - Hirsutizmi idiopatik

- HI quhet atehere kur kemi vetem shenja klinike por me funksion normal ovulues dhe nivele normale të androgjenëve në serum in e pacienteve.
- HI mund të jetë si pasojë e rritjes primare të aktivitetit në lëkurë e 5 $\alpha$ -RA , aktivitet që vleresohet nga raporti TT/DHT.
- Në studimin tonë hirsutizmi idiopatik zë 29% të hirsutizmit total ndryshe nga literatura ku zinte < 20% të hirsutizmit.

- Në studim u vu re prania e insulinësrezistencës në HI. Rezultatet treguan një lidhje statistikisht të rëndësishme të HI me vlera të larta të insulinës dhe HOMA-IR në krahasim me grupin e kontrollit, ndërsa insulina dhe HOMA-IR ishin dukshëm më të ulëta në HI sesa te pacientët me PCOS.
- Raporti TT/ DHT i rritur mund të shërbejë si indikator për çrregullimet metabolike në hirsutizëm sepse në studimin tone u vu re një korelacion pozitiv me insulinën, gliceminë dhe trigliceridin në krahasim me grupet e kontrollit dhe PCOS.
- Sipas rezultateve niveli i TT/ DHT është dukshëm më i lartë në grupin HI në krahasim me grupin me PCOS dhe grupin e kontrollit.
- Në grupin me HI u vu re një korelacion sinjifikativ mes Raporti TT/ DHT me gliceminë dhe trigliceridemisë.
- Në grupin me HI u vu re një korelacion sinjifikativ mes Raporti TT/ DHT me FSH dhe raportit LH/FSH.

#### 4.3 Konkluzione -gjëndjet interseksuale

- Defiçiti i 5-alpha reduktazës është një sëmundje gjenetike diagnoza e të cilës vihet si kombinim i vlerësimit biokimik, gjenetik dhe fizik të pacientit.
- Vlerësimi i aktivitetit të 5-alpha reduktazës,ku rritja e raporti TT/DHT shërben si biomarker për vendosjen e diagnozes për defiçitit të 5  $\alpha$  reduktazës.
- Ne studimin tone te femijet me hemafrodizem vu re se vlerat e testosteronit janë normale ose lehtësisht të rritura ndersa vlerat e DHT rezultuan të ulura deri në të pakapshme, gjë që rëflektohet me një rritje të raportit TT/DHT ose deficit 5- $\alpha$  reduktase ne te gjitha rastet. e konfirmuara me hermafrodizëm .
- Testi i stimulimit me HCG është i rëndësishëm për vlerësimin e funksionit të qelizave Leyding për prodhimin dhe konvertimin e testosteronit total në dehidrotestosteron. Ne e aplikuam ne subjektet me hemafrodizëm , dhe raporti pas stimulimit ishte i lartë, që ishte tregues i defiçitit të 5  $\alpha$  reduktazës
- Përcaktimi i aktivitetit te 5- $\alpha$  reduktasës në moshën nga 0-3 muaj ka rëndësi për diagnozën e hershme per zbulimin në kohe të defiçiensës 5- $\alpha$  reduktasës dhe patologjive të lidhura me të.
- Përcaktimi i aktivitetit të 5- $\alpha$  reduktasës mbi moshën 3 muaj ka rëndësi relative pasi vlerat e TT, DHT dhe raportit TT/DHT nuk janë mjaftushëm të larta për të bërë një diagnozë definitive sidomos në pacientët në prepubertet .
- Ne studimin tone rezultoi qe defiçititi i aktivitetit të 5- $\alpha$  reduktasës nuk kishte lidhje statistikisht të rëndësishme me ndryshimet metabolike.

## Rekomandime

- Në subjektet me PCOS me shenja të hiperandrogjenizmit rekomandohet të vlerësohet TT/DHT sepse hiperandrogjenizmi mund të jetë pasojë e rritjes së aktivitetit të 5 alfa reduktazës.
- Vlerat e aktivitetit të 5 alfa reduktazës duhet të meren në konsideratë si faktor rreziku për shfaqjen e çrregullimeve metabolike.
- Në rastet me HI po kështu rekomandohet të vlerësohet raportit TT/DHT sepse hiperandrogjenizmi mund të jetë pasojë e rritjes së aktivitetit të 5 alfa reduktazës dhe kjo mund të jetë e lidhur edhe me shfaqjen e çrregullimeve metabolike dhe hormonale.
- Në fëmijët e porsalindur me suspekt hermafrodizëm rekomandohet vlerësimi i raportit TT/DHT para dhe pas stimulimit me HCG sepse ndihmon në vendosjen e hershme të diagnozës të defiçitit të aktivitetit të 5- $\alpha$  reduktasës.

## 5.Referenca :

1. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002;198(1-2):51–59.
2. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1974;38(1):113–125.
3. Cilotti A, Danza G, Serio M. Clinical application of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2001;24(3):199–203.
4. Imperato McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 $\alpha$  reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974;186(4170):1213–1215.
5. Saartok T, Dahlberg E, Gustafsson JA. Relative binding affinity of anabolic-androgenic steroids: comparison of the binding to the androgen receptors in skeletal muscle and in prostate, as well as to sex hormone-binding globulin. *Endocrinology*. 1984;114(6):2100–2106.
6. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell*. 1989;56(3):335–344.
7. Stiles AR, Russell DE. SRD5A3: a surprising role in glycosylation. *Cell*. 2010;142(2):196–198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
8. Langlois VS, Zhang D, Cooke GM, Trudeau VL. Evolution of steroid-5 $\alpha$ -reductases and comparison of their function with 5 $\beta$ -reductase. *General and Comparative Endocrinology*. 2010;166(3):489–497. [[PubMed](#)]
9. Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Steroids*. 2010;75(2):109–153. [[PubMed](#)]

10. Eicheler w, Dreher M, Hoffmann R, Happle R, Aumüller G. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes in human skin. *British Journal of Dermatology*. 1995;133(3):371–376. [[PubMed](#)]
11. Aumüller G, Eicheler w, Renneberg H, Adermann K, Vilja P, Forssmann WG. Immunocytochemical evidence for differential subcellular localization of 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes in human tissues. *Acta Anatomica*. 1997;156(4):241–252. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Bayne EK, Flanagan J, Einstein M, et al. Immunohistochemical localization of types 1 and 2 5 $\alpha$ -reductase in human scalp. *British Journal of Dermatology*. 1999;141(3):481–491. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DĚ. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 $\alpha$ -reductase isozyme expression. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;92(2):903–910. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CKL, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and type 2 5 $\alpha$ -reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *European Urology*. 2008;53(2):244–252. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Söderström TG, Bjelfman C, Brekkan E, et al. Messenger ribonucleic acid levels of steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 in human prostate predict the enzyme activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(2):855–858. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Habib FK, Ross M, Bayne CĚ, et al. The localisation and expression of 5 $\alpha$ -reductase types I and II mRNAs in human hyperplastic prostate and in prostate primary cultures. *Journal of Endocrinology*. 1998;156(3):509–517. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Bonkhoff H, Stein U, Aumüller G, Remberger K. Differential expression of 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes in the human prostate and prostatic carcinomas. *The Prostate*. 1996;29(4):261–267. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. ShirakaĚa T, Okada H, Acharya B, et al. Messenger RNA levels and enzyme activities of 5 alpha-reductase types 1 and 2 in human benign prostatic hyperplasia (BPH) tissue. *The Prostate*. 2004;58(1):33–40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Titus MA, Gregory CĚ, Ford OH, Schell MJ, Maygarden SJ, Mohler JL. Steroid 5 $\alpha$ -reductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(12):4365–4371. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Godoy A, KaĚinski E, Li Y, et al. 5 $\alpha$ -reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: a comparative analysis during prostate cancer progression. *The Prostate*. 2011;71(10):1033–1046. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Yamana K, Labrie F, Luu-The V, et al. Human type 3 5 $\alpha$ -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited finasteride and dutasteride. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2010;2(3):293–299. [[PubMed](#)]
22. Moss GP. Nomenclature of steroids (Recommendations 1989) *Pure and Applied Chemistry*. 1989;61(10):1783–1822.

23. P. A. Lee, C. P. Houk, S. F. Ahmed et al., “Consensus statement on management of intersex disorders,” *Pediatrics*, vol. 118, no. 2, pp. e488–e500, 2006.
23. J. Imperato-McGinley and Y. S. Zhu, “Androgens and male physiology the syndrome of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency,” *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 198, no. 1-2, pp. 51–59, 2002.
24. .Y. Morel, R. Rey, C. Teinturier et al., “Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study,” *European Journal of Pediatrics*, vol. 161, no. 1, pp. 49–59, 2002.
25. G. H. G. Sinnecker, O. Hiort, L. Dibbelt et al., “Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency,” *American Journal of Medical Genetics*, vol. 63, no. 1, pp. 223–230, 1996. .
- 27.S. F. Ahmed, O. Khäaja, and I. A. Hughes, “The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia,” *BJU International*, vol. 85, no. 1, pp. 120–124, 2000.
28. P. N. Gabrich, J. S. P. Vasconcelos, R. Damião, and E. A. Da Silva, “Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents,” *Jornal de Pediatria*, vol. 83, no. 5, pp. 441–446, 2007.
29. P. A. Tomasi, “Sex determination, differentiation, and identity,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 21, pp. 2204–2204, 2004.
- 30.Lorena I. Rasquin Leon; Jane V. Mayrin. Polycystic Ovarian Disease (Stein-Leventhal Syndrome)
31. Teede H, Deeks A, Moran L (2010). "Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan". *BMC Med.* **8** (1): 41. doi:10.1186/1741-7015-8-41. PMC 2909929. PMID 20591140
32. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 May;32(5):423-5, 426-8.
33. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Apr;7(4):219-31.
34. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1223-36.
35. Alexandra Rotstein. "Polycystic ovary syndrome
36. Rosenfield RL. *Endoc Rev* 2016;37:467
37. 2. Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016;**106**:6–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Yildiz B.O., Bozdogan G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 2012;**27**:3067–3073. doi: 10.1093/humrep/des232. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. . The Rotterdam ESHRE/ASRM—Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) *Hum. Reprod.* 2004;**19**:41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Lujan M.E., Chizen D.R., Pierson R.A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Pitfalls and controversies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008;**30**:671–679. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32915-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. . Brower M., Brennan K., Pall M., Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;**98**:E1967–E1971. doi: 10.1210/jc.2013-2815. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Moghetti P., Tosi F., Bonin C., Di Sarra D., Fiers T., Kaufman J.M., Giagulli V.A., Signori C., Zambotti F., Dall’Alda M., et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic



- ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;**98**:E628–E637. doi: 10.1210/jc.2012-3908. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Mykhalchenko K., Lizneva D., Trofimova T., Walker W., Suturina L., Diamond M.P., Azziz R. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017;**17**:723–733. doi: 10.1080/14737159.2017.1340833. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Apridonidze T., Essah P.A., Iuorno M.J., Nestler J.E. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;**90**:1929–1935. doi: 10.1210/jc.2004-1045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Bil E., Dilbaz B., Cirik D.A., Ozelci R., Ozkaya E., Dilbaz S. Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016;**42**:837–843. doi: 10.1111/jog.12985. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Daan N.M., Louwers Y.V., Koster M.P., Eijkemans M.J., de Rijke Y.B., Lentjes E.W., Fauser B.C., Laven J.S. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: Who is really at risk? *Fertil. Steril.* 2014;**102**:1444–1451.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.08.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;**33**:981–1030. doi: 10.1210/er.2011-1034. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Diamanti-Kandarakis E., Papavassiliou A.G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol. Med.* 2006;**12**:324–332. doi: 10.1016/j.molmed.2006.05.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr. Rev.* 2016;**37**:467–520. doi: 10.1210/er.2015-1104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Dong L., Hou X., Liu F., Tao H., Zhang Y., Zhao H., Song G. Regulation of insulin resistance by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor with microRNA-122-5p in hepatic cells. *Cell Biol. Int.* 2019;**43**:553–564. doi: 10.1002/cbin.11129. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Zhang C., Hu J., Wang W., Sun Y., Sun K. HMGB1-induced aberrant autophagy contributes to insulin resistance in granulosa cells in PCOS. *FASEB J.* 2020;**34**:9563–9574. doi: 10.1096/fj.202000605RR. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. He F.F., Li Y.M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: A review. *J. Ovarian Res.* 2020;**13**:73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Carmina E., Koyama T., Chang L., Stanczyk F.Z., Lobo R.A. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992;**167**:1807–1812. doi: 10.1016/0002-9378(92)91779-A. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Lumeng C.N., Saltiel A.R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2011;**121**:2111–2117. doi: 10.1172/JCI57132. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Kazemi M., Pierson R.A., Parry S.A., Kaviani M., Chilibeck P.D. Obesity, but not hyperandrogenism or insulin resistance, predicts skeletal muscle mass in reproductive-aged women with polycystic ovary

- syndrome: A systematic review and meta-analysis of 45 observational studies. *Obes. Rev.* 2021;**22**:e13255. doi: 10.1111/obr.13255. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Nestler J.E., Jakuboëicz D.J., de Vargas A.F., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;**83**:2001–2005. doi: 10.1210/jcem.83.6.4886. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  57. . Legro R.S., Kunselman A.R., Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am. J. Med.* 2001;**111**:607–613. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00948-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  58. Yilmaz M., Biri A., Bukan N., Karakoç A., Sancak B., Törüner F., Paşaoğlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2005;**20**:258–263. doi: 10.1080/09513590400027265. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Zhu S., Zhang B., Jiang X., Li Z., Zhao S., Cui L., Chen Z.J. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2019;**111**:168–177. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  59. Kazemi M., Kim J.Y., Parry S.A., Azziz R., Lujan M.E. Disparities in cardio metabolic risk between Black and white women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;**224**:428–444.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  60. Wekker V., van Dammen L., Koning A., Heida K.Y., Painter R.C., Limpens J., Laven J.S.E., Roeters van Lennep J.E., Roseboom T.J., Hoek A. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2020;**26**:942–960. doi: 10.1093/humupd/dmaa029. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  61. Jones H., Sprung V.S., Pugh C.J., Daousi C., Irëin A., Aziz N., Adams V.L., Thomas E.L., Bell J.D., Kemp G.J., et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;**97**:3709–3716. doi: 10.1210/jc.2012-1382. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
  62. Ferriman D, Gallwey JD 1961 Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 21:1440–1447
  63. McKnight E 1964 The prevalence of “hirsutism” in young women. *Lancet* 1:410–413
  64. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA 1979 The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obesity* 3:57–73
  65. Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A 1993 Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res* 37:615–619
  66. Sonino N, Fava GA, Mani E, Belluardo P, Boscaro M 1993 Quality of life of hirsute women. *Postgrad Med* 69:186–18
  67. . Legro RS 1995 The genetics of polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 98:9S–16S
  68. Kahsar-Miller M, Azziz R 1999 Heritability and the risk of developing androgen excess. *J Steroid Biochem Mol Biol* 69:261–268
  69. Ebling FJ 1976 Hair. *J Invest Dermatol* 67:98–105
  70. Uno H 1986 Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol* 4:131–141

71. Kuttenn F, Moëszowicz I, Èrigh F, Baudot N, Jaffiol C, Robin M, Mauvais-Jarvis P 1979 Male pseudohermaphroditism: a comparative study of one patient with 5 $\alpha$ -reductase deficiency and three patients with the complete form of testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 49:861–865
72. Hamada K, Thornton MJ, Laing I, Messenger AG, Randall VA 1996 The metabolism of testosterone by dermal papilla cells cultured from human pubic and axillary hair follicles concurs with hair growth in 5 $\alpha$ -reductase deficiency. *J Invest Dermatol* 106:1017–1022
73. Farthing MJG, Mattei AM, Edwards CRÈ, Daëson AM 1982 Relationship between plasma testosterone and dihydrotestosterone concentrations and male facial hair growth. *Br J Dermatol* 107:559–564
74. Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P 1975 Testosterone 5 $\alpha$ -reduction in the skin of normal subjects and of patients with abnormal sex development. *Acta Endocrinol (Copenh)* 79:164–176
75. Kuttenn F, Mowszowicz I, Schaison G, Mauvais-Jarvis P 1977 August, 2000 IDIOPATHIC HIRSUTISM 359 Downloaded from <https://academic.oup.com/edrv/article/21/4/347/2423803> by guest on 14 November 2022 Androgen production and skin metabolism in hirsutism. *J Endocrinol* 75:83–91
76. Wahe M, Antonipillai I, Horton R 1993 Effects of transforming growth factor  $\beta$  and epidermal growth factor on steroid 5 $\alpha$ -reductase activity in genital skin fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 98:55–59
77. Antonipillai I, Wahe M, Yamamoto J, Horton R 1995 Activin and inhibin have opposite effects on steroid 5 $\alpha$ -reductase activity in genital skin fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 107:99–104
78. Thigpen AE, Silver RI, Guilleyard JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW 1993 Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 $\alpha$ -reductase isoenzyme expression. *J Clin Invest* 92:903–910
79. Sawaya ME, Shalita AR 1998 Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism and acne. *J Cutan Med Surg* 3:9–15
80. Hardy DO, Scher HI, Rogenreider T, Sabbatini P, Zhang ZF, Nanus DM, Catterall JF 1996 Androgen receptor CAG, repeat lengths in prostate cancer: correlation with age of onset. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4400–4405
81. Tilley WD, Marcelli M, McPhaul MJ 1990 Recent studies on the androgen receptor: new insights into old questions. *Mol Cell Endocrinol* 68:C7–C10
82. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*. 2013;78(6):926–934.
83. Randeve HS, Tan BK, Èeickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2012;33(5):812–841.
84. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3709–3716.
85. Barber TM, Wass JA, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2007;66(4):513–517.
86. Cakir E, Doan M, Topaloglu O, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):291–295.
87. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Opposing effects of dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone on metabolic phenotype in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1318–25.e1.

88. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):811–815.
89. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405–413. doi: 10.1210/jc.2014-2523 [jcem.endojournals.org](http://jcem.endojournals.org) 659Downloaded from <https://academic.oup.com/jcem/article/100/2/653/2814099> by guest on 17 November 2022
90. Handelsman DJ, Wartofsky L. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3971–3973.
91. 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):2745–2749.
92. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1027–1036.
93. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11–S66.
94. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(2):141–154.
95. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402–2410.
96. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106(25): 3143–3421.
97. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3666–3672.
98. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1): 32–35.
99. Haring R, Hannemann A, John U, et al. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):408–415.
100. Haring R, Baumeister SE, Nauck M, et al. Testosterone and cardiometabolic risk in the general population - the impact of measurement method on risk associations: a comparative study between immunoassay and mass spectrometry. *Eur J Endocrinol*. 2013; 169(4):463–470.
101. Perogamvros I, Owen LJ, Keevil BG, Brabant G, Trainer PJ. Measurement of salivary cortisol with liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients undergoing dynamic endocrine testing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(1):17–21.
102. Moal V, Mathieu E, Reynier P, Malthièry Y, Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin Chim Acta*. 2007;386(1–2):12–19.
103. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.e25.
104. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity—a site-specific role for 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol*. 2004;183(2):331–342