

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ULTRASONOGRAFİ İLE POLİKİSTİK OVER
GÖRÜNÜMÜ OLAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa BAĞCI

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2014**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ULTRASONOGRAFİ İLE POLİKİSTİK OVER
GÖRÜNÜMÜ OLAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa BAĞCI

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Başar TEKİN**

**ESKİŞEHİR
2014**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Mustafa BAĞCI'ya ait 'Ultrasonografi ile Polikistik Over Görünümü Olan Hastaların Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../2014

Jüri Başkanı Prof. Dr. A. Başar TEKİN
 Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Üye Prof. Dr. Ö. Tarık YALÇIN
 Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Üye Prof. Dr. H. Mete TANIR
 Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Ö. Tarık YALÇIN'a, Prof. Dr. H. Mete TANIR'a, Yrd. Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Yrd. Doç. Dr. Yunus AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, tez çalışmamı titizlikle takip eden ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. A. Başar TEKİN'e, tezimin tüm istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fezan MUTLU'ya yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Bağcı, M. Ultrasonografi ile Polikistik Over Görünümü Olan Hastaların Değerlendirmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Bu çalışmanın amacı; ultrasonografi ile polikistik over görünümü olan hastalarla, polikistik over görünümüne sahip olmayan kontrol grubu arasında klinik, hormonal ve biyokimyasal farklılıkların ortaya konulmasıdır. Araştırmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne Aralık 2012 ile Aralık 2013 arasında infertilite yakınmasıyla başvuran ve çalışma öncesi yazılı ve sözlü onam veren 238 hasta dahil edildi. Tüm hastalara ilk başvuruda hazırlanan anket uygulandı. Hastaların fizik ve pelvik muayeneleri yapıp, TVUSG ile overleri değerlendirildi. Hastalardan hormonal tetkikler için kan örnekleri alındı. Hastalar klinik ve endokrinolojik özelliklerine göre PKOS olan 77 olgu, PKOS benzeri olan 74 olgu ve normal kontrol grubu 87 olgu olarak 3 gruba ayrıldı. PKOS'lu hastaların ailesinde PKOS daha sık bulunmuştur ($p=0,001$). PKOS'lu hastalarda VKI'nin ve android obezite sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda hiperandojenizmin klinik ve laboratuvar bulgularına daha sık rastlanmıştır. FG skorunun VKI, bel / kalça oranı, kandaki sT ve tT değerleri ile korelasyon göstererek arttığına ilişkin sonuçlar ($p<0,001$) bulunmuştur. Over rezervini belirlemede önemli bulgulardan olan toplam AFS'nın; normal grupta yaşın artması ile korelasyon ($p=0,003$) göstererek azaldığı, PKOS ($p=0,216$) ve PKO benzeri grupta ($p=0,876$) ise böyle bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur. PKOS klinik ve laboratuvar bulguları olarak geniş bir çerçevede ortaya çıkabilmektedir. Hastalar kısa ve uzun dönem komplikasyonların önlenmesi için detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: PKO, PKOS,USG

ABSTRACT

Bağcı, M. Assessment of Patients with Polycystic Ovary Syndrome Wiev in Ultrasound Imaging. Eskişehir Osmangazi University Medical School, Thesis in Gynecology and Obstetrics, Eskişehir, 2014. The aim of this study is to assess clinical, hormonal and biochemical differences in patients with polycystic ovary syndrome wiev in ultrasound imaging and control group. Between december 2012 and december 2013, a total of 238 patients appealed to our clinic, with infertility included in this study after obtaining informed consent. All patients participated in the survey in first appeal. Complete physical and pelvic examination with trans vaginal ultrasound for ovaries have been performed. Blood samplesobtained for biochemical assessments. According to clinical and endocrinologic characteristics, patients seperated in three groups; 77 patients as PCOS, 74 as PCO like disease and 87 as control group. PCOS incidence was higher in PCOS group family members. ($p=0,001$). BMI and androgenic obesity incidence were higher in PCOS group. Clinic and laboratory findings of hyperandrogenemia were higher in PCOS group. Correlation between FG score and BMI, waist/hip ratio, blood free testosterone and total testosterone levels have found ($p<0,001$). Antral follicle count, an important finding to estimate ovarian reserve, decreased in the control group with increased age ($p=0,003$) but no such association found in PCOS ($p=0,216$) and PCO like disease group ($p=0,876$). PCOS can be manifested in a broad spectrum of clinic and laboratory findings. Patients must be evaluated elaborately to prevent short and long term complications.

Keywords: PCO, PCOS, USG

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Morfolojisi	3
2.2. Polikistik Over Sendromu	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Epidemiyoloji Sıklığı ve Prevalans	4
2.2.3. Tarihçe	5
2.2.4. Ailevi Görüş	6
2.2.5. Patofizyoloji	6
2.2.6. Klinik Bulgular	11
2.2.7. Overien Morfoloji	17
2.2.8. Polikistik Over Sendromunun Genetiği	18
2.2.9. Laboratuvar Değerlendirme	19
2.2.10. Görüntüleme Yöntemleri	21
2.2.11. Uzun Süreli Etkiler	22
2.2.12. Ayırıcı Tanı	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	29
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

AES	Androjen Excess Society
AF	Antral follikül
AFS	Antral follikül sayısı
Ark.	Arkadaşları
CAPN10	Kalpain 10 (geni)
CYP11-alfa	Sitokrom11-alfa
D&C	Dilatasyon ve küretaj
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-sülfat
DM	Diabetes mellitus
FG	Ferriman Gallwey
FSH	Follikül stimüle edici hormon
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL2	Yüksek yoğunluklu lipoprotein 2
H/S	Histeroskopi
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
INS	İnsülin geni
INSR	İnsülin reseptörü tirozin kinaz geni
IRS-1	İnsülin reseptör substrat-1
IRS-2	İnsülin reseptör substrat-2
IU	International Unit
IVF	In-vitro fertilizasyon
İTP	İmmün trombositopenik purpura
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
LH	Luteinizan hormon
L/S	Laparoskopi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
mFG	Modifiye Ferriman Gallwey

MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NIH	National Institute of Health
NSAİİ	Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PKO	Polikistik over
PKOS	Polikistik over sendromu
r-hFSH	Rekombinant follikül stimüle edici hormon
RA	Romatoid artrit
RIA	Rahim içi araç
SLE	Sistemik lupus eritematozus
sT	Serbest testosteron
SHBG	Seks hormonu bağlayıcı globulin
TA	Tansiyon arteriyel
tT	Total testosteron
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TVUSG	Transvajinal ultrasonografi
USG	Ultrasonografi
VNTR	Değişken sayıda tandem tekrarlar
E ₂	Östradiol
m ²	Metrekare
mcg	mikrogram
mg	Miligram
mm	Milimetre
ml	Mililitre
mm Hg	Milimetre civa
ng/ml	Nanogram/mililitre
pg/ml	Pikogram / mililitre
%	Yüzde
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Modifiye Ferriman Gallwey Skoru	12
2.2. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü	16
4.1. Hasta grubunun (n:238) dağılımı	34
4.2. Hastaların VKİ'ine göre (n:238) dağılımı	47
4.3. PKOS' lu hastaların VKİ'ine göre (n:77) dağılımı	47
4.4. Hastaların android tip obezite durumuna göre (n:238) dağılımı	48
4.5. Hastaların LH / FSH oranına göre dağılımı	50
4.6. FG skoru ile VKI arasındaki korelasyon grafiği	53
4.7. FG skoru ile bel / kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği	53
4.8. FG skoru ile LH / FSH oranı arasındaki korelasyon grafiği	54
4.9. FG skoru ile E2 düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	54
4.10. FG skoru ile tT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	55
4.11. FG skoru ile sT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	55
4.12. PKOS' lu hastalarda Toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği	57
4.13. PKO benzeri hastalarda toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği	57
4.14. Normal hastalarda toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği	58
4.15. Toplam AFS ile VKI düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	59
4.16. Toplam AFS ile bel / kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği	60
4.17. Toplam AFS ile FG skoru arasındaki korelasyon grafiği	60
4.18. Toplam AFS ile LH / FSH oranı arasındaki korelasyon grafiği	61
4.19. Toplam AFS ile açlık glukoz düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	61
4.20. Toplam AFS ile tT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	62
4.21. Toplam AFS ile sT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	62

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. PKOS tanı kriterleri	4
2.2. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri	16
3.1 Hastalara uygulanan anketteki sorular	30
3.2. Çalışma parametrelerinin birimleri	33
4.1. Tüm hastaların ortalama demografik özellikleri	35
4.2. Hastaların gravida sayılarının normal, PKOS ve PKO benzeri gruplara göre dağılımı	35
4.3. Hastaların kontrasepsiyon yöntemi kullanma durumuna göre dağılımı	36
4.4. Hastaların cerrahi özgeçmiş durumuna göre dağılımı	37
4.5. Hastaların sistemik hastalık özgeçmişlerine göre dağılımı	37
4.6. Hastaların anket sorularına verdiği cevaplara göre dağılımı	38
4.7. Hastaların bazı klinik özelliklerinin dağılımı	39
4.8. Hastaların fizik ve pelvik muayene bulgularına göre dağılımı	40
4.9. Hastaların TVUSG ve laboratuvar bulgularına göre dağılımı	41
4.10. Anket sorularına verilen cevapların gruplara göre dağılımı	43
4.11. Hastaların fizik muayene bulgularına göre PKOS, PKO benzeri, normal gruba göre dağılımı	44
4.12. Hastaların bazı klinik özelliklerinin normal, PKOS ve PKO benzeri gruplarına göre dağılımı	45
4.13. Hastaların laboratuvar ve TVUSG bulgularının normal, PKOS ve PKO benzeri olgulara göre dağılımı	51
4.14. Çalışmamıza alınan tüm olguların FG Skoru ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin Pearson Korelasyon analizi ile karşılaştırılması	52
4.15. PKOS, PKO benzeri ve normal grup için toplam AFS ile yaş ilişkisinin Pearson Korelasyon analizi ile karşılaştırılması	56
4.16. Çalışmamıza alınan tüm olguların (n:238) toplam AFS ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin Pearson Korelasyon analizi ile karşılaştırılması	59

1. GİRİŞ

Ultrasonografi (USG) kullanan çalışmalar genç erişkin kadınların en az %23'ünün polikistik over (PKO) morfolojisi gösteren overleri olduğunu göstermiştir. Rotterdam 2003 konferansının PKO için sonografi kriterleri; 12 veya daha fazla antral follikül (AF) (2 ila 9 mm çapında) veya artmış over hacmi (10 mililitreden daha büyük) veya her ikisinin olmasıdır. Bu kriterleri olan yalnızca tek bir over, PKO tanımlaması için yeterlidir.

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen ve prevalansı % 4-12 olan bir endokrinopatidir. PKOS, PKO görünümlü olgularda ayrıca klinik kriterlerin de olması ile tanı konur. PKO görünümlü olguların sadece belli bir kısmı PKOS özelliğindedir. Bu ek kriterler Rotterdam 2003 polikistik over sendromu çalışma grubunda fikir birliğine varılmış kriterlerdir. Bu 3 kriterden herhangi 2'sini taşıyan hastalar PKOS olarak tanımlanmışlardır. Bu 3 kriter;

1. Oligomenore (menstruel siklusun 45 veya 45 günden uzun sürmesi veya yılda 8 veya daha az sayıda adet görülmesi) ve/veya amenore (6 aydan uzun süredir adet görememe)
2. Klinik hiperandrojenizm (akne, hirsutizm (Ferriman Gallwey (FG) skoru ≥ 8) veya saç dökülmesi)
3. USG ile PKO görünümü (12 veya daha üstü AF veya artmış over hacmi veya her ikisininde birlikte olmasıdır)

Overien hiperandrojenizm olarak da adlandırılan bu sendrom heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenik klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve overien morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle PKOS'lu olgularda sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Bünyesinde 'Ultrasonografi ile Polikistik Over Görünümü Olan Hastaların Değerlendirilmesi' konulu uzmanlık tezinde kan örneklerinden çalışılacak hormonal ve biyokimyasal parametreler, fizik muayene ve ultrasonografik görüntüleme yöntemleri ile olguların değerlendirilmesi planlandı. İlk başvuruda tüm bireylere anket uygulanıp, pelvik ve fizik muayene yapıp, transvaginal USG (TVUSG) ile overler değerlendirilip; PKOS, PKOS benzeri olgular ve normal

kontrol grupları oluşturuldu. Bu çalışma ile bu üç grup arasında klinik, hormonal ve biyokimyasal parametreler arasındaki farklılıkların ortaya konulması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over (PKO) Morfolojisi

Genç erişkin kadınların en az %23'ünün PKO morfolojisi gösteren overleri olduğunu göstermiştir. Rotterdam 2003 konferansının PKO için sonografi kriterleri; 12 veya daha fazla antral follikül (AF) (2 ila 9 mm çapında) veya artmış over hacmi (10 mililitre daha büyük) veya her iki ölçütün birlikte olmasıdır. Bu ölçütlerde olan yalnızca tek bir over PKO tanımlaması için yeterlidir. PKO morfolojisi mevcut olguların sadece belli bir kısmı polikistik over sendromu (PKOS) özelliğindedir.

2.2. Polikistik Over Sendromu

2.2.1.Tanım

Günümüzde, PKOS multisistem reproduktif-metabolik hastalık olarak tanımlanır ve ileride yeni tanımlamalara da açıktır. Başlıca klinik belirtileri hiperandrojenizm, irregüler menstrüasyon ve infertilitedir. Bu semptomları gösteren kadınların overleri polikistiktir ve bu anatomik yapı USG ile görülebilir, ancak polikistik over morfolojisi bu klinik belirtileri göstermeyen kadınlarda da bulunabilir. Birlikte olan metabolik bozukluklar insülin direnci, dislipidemi ve Amerika'da giderek artan obezitedir. PKOS'nda hipotalamik-hipofizer-over-adrenal fonksiyonlardaki anormalliklerden sorumlu mekanizmalar halen tam açık değildir. Tüm bu faktörler klinik fenotipin oluşumuna yardım edebilir.

1990 yılında National Institute of Health (NIH) Konferans'ında PKOS açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovülasyon olarak tanımlanmıştır (1). Yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 yılındaki NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncesine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile sendrom tanısının konulması önerilmiştir (Tablo 2.1) (2).

Ancak 'Androgen Excess Society' (AES)'nin 2006 yılında yayınladığı bir konsensus raporunda 1990 NIH kriterlerinin modifiye edilerek kullanılması önerilmektedir. Burada NIH kriterlerinde olduğu gibi hiperandrojenizm PKOS için olmazsa olmaz kabul edilmektedir. PKO görüntüsü ise over disfonksiyon

grubu içinde değerlendirilmekte ve hiperandrojenizm olmadan PKOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Tablo 2.1) (3).

Tablo 2. 1. PKOS Tanı Kriterleri (2)

Tanımlama/yıl	Tanısal kriterler	Dışlama kriterleri
NIH / 1990 National Institutes of Health	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel disfonksiyon	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
Rotterdam / 2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, akne) ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovulatuvar disfonksiyon 3. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu
AES / 2006 AndrogenExcess Society	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovülasyon 2. Polikistik over morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç kullanımı Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu

2.2.2. Epidemiyoloji Sıklığı ve Prevalans

PKOS ile PKO görünümü karıştırılmamalıdır. Hiç bir jinekolojik yakınması olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların % 22' sinde ultrasonografik olarak PKO saptanmıştır. USG'de PKO saptanan kadınların % 75' inde adet düzensizliği saptanırken, overleri normal olan kadınların ise sadece % 1' inde adet düzensizliği saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG'de PKO saptanan kadınların yaklaşık % 94'ünde, PKOS göstergesi olan en az bir semptom

veya bulgu saptanmıştır(4). Sonraki iki prevalans çalışmasında bu oran % 16 - % 30 arasında bildirilmiştir (5,6).

Reprodüktif yaştaki kadınların yaklaşık % 4-12'sinde görülen PKOS kadınların en sık görülen reprodüktif endokrinopatidir (7 - 9) . Hirsutizm, irregüler sikluslar ve hormonal değerlendirmeyle tanı konan bir çalışmada 277 kadının % 4,6' sında PKOS olduğu bildirilmiştir (7). PKOS olan 11 kadının hepsinde oligomenore, androjen seviyesi ölçülen 9 kadının 8'inde hiperandrojenemi bulunmuştur (10). Hirsutizm yokluğunda, anovülasyonlu kadınlarda PKOS'un yüksek oranlarda görüldüğü gösterilmiştir. Hirsutizmi olmayan 216 kadından biyokimyasal ölçümlerle oligomenoreli kadınların % 87'sinde, amenorelilerin % 32'sinde yüksek androjen seviyesi görülmüştür (11). Tersine, sadece hirsutizmi olan kadınların oligomenore, amenore veya regüler sikluslara sahip olup olmadıklarına bakılmaksızın polikistik overlerin ultrasonografik bulgularına sahip oldukları görülmüştür (12,13). Bu kadınlarda artmış androjen seviyesi PKOS gelişimini kolaylaştırabilir (12).

2.2.3. Tarihçe

İlk kez 1921 yılında Fransız doktorlar Achard ve Thiers (14) sakallı bir kadında diyabet tanımlayarak hiperandrojenemi ve karbonhidrat metabolizması arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir. 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal (15) tarafından amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadında tanımlanmıştır. Araştırmacılar bu hastalara over 'wedge' rezeksiyon yapmışlar ve menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise, over korteks kapsülünün kalınlaşmış olduğunu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış kapsül ve bu kapsülün; gelişmekte olan over foliküllerinin yüzeye ulaşmasını engellediğini iddia etmişlerdir (15). 1945'de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve tamamının obez olduğunu belirtmiştir (15). 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester (16) ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar Lütenizan Hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır. 1976 yılında Kahn ve ark. (17), 1980 yılında Burghen ve ark. (18) insülin direncini saptamış, 1981 yılında Swanson ve ark. (11) tarafından polikistik overin ultrasonografik bulgusu gösterilmiştir. 1985

yılında ise Adams ve ark. (10) ultrasonografik bulguların tanı kriterleri arasında yer alabileceğini savunmuşlardır.

2.2.4. Ailevi Görülüşü

PKOS'un ailevi olabileceği bildirilmiştir (4). Hiperandrojenizm, anovülasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan araştırmada PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin normal kontrol grubundaki kadınlardakinden yüksek olduğu bildirilmiştir. PKOS tanısı konmuş 80 vakanın 115 kızkardeşinde yapılan bir çalışmada kardeşlerin % 22'sinde PKOS görülmüştür ve ek olarak % 24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur (19). PKOS'lu 29 ailenin analizinde polikistik overler ve yükselmiş androjen seviyesine göre kız kardeşlerin % 66'sında, annelerin % 52'sinde sendrom belirlenmiş ki, bu oranlar 10 kontrol ailesinde görüldenden önemli oranda yüksek bulunmuştur (20).

2.2.5. Patofizyoloji

PKOS'ta anormal gonadotropin sekresyonunda artmış androjen üretimi önemli bir etkiye sahip olabilir. PKOS'ta LH sekresyonunun önemli özelliği artmış LH puls frekansıdır ki bu durum fizyolojik ve pek çok farmakolojik manipülasyonda bütünlüğünü korumaktadır. Son zamanlara kadar, PKOS'ta etkin bir faktör olarak değişmiş GnRH salgısını ekarte etmek zordu. Bununla birlikte hızlı LH salgısının miktarı anti androjenler ile tedavi sonrası fizyolojik dozlarda östrojen ve progesteron verilmesi ile normale dönmesi, steroid negatif feed-backte artmış androjen biyoaktivitesinin bir inhibitör etkisini göstermiştir (21). Steroid negatif feed-back'in önlenmesi androjenin tek etkisi olabilir. Çünkü östradiol ve insülinin anormal sekresyonunun LH puls frekansını değiştirmemektedir.

Normal teka dokusu ile karşılaştırınca LH stimülasyonuna artmış teka hücre yanıtını gösteren kanıt vardır ki bu durum bu hücrelerde bir primer defekti göstermektedir (22-24). 17-alfa hidroksilazın, progesteronun 17-alfa-hidroksiprogesterona dönüşüm artışında rol aldığı görülmektedir (25, 26).

17-alfa hidroksilaz enzimi, 17-alfa-hidroksiprogesteronun androstenediona dönüşümünü artıran 17,20-liyazı da aynı zamanda kodlayan CYP17 geni tarafından kodlanır ve regüle edilir. Polikistik overlerin teka hücrelerinde 17-alfa-

hidroksiprogesterondan androstenediona dönüşümün miktarının az olması delta 5–17, 17 liyaz aktivitesinin düşük olduğunu göstermiştir (27).

Androjenlerin teka hücrelerinde artmış üretiminin etkisine rağmen seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimi, aktif kullanılabilir testosteronu geniş oranda etkiler, SHBG'nin azalması önemli derecede hiperandrojenizme yol açabilir. Hiperinsülinemili aşırı kilo alan veya hiperandrojenizimli kadınlarda SHBG konsantrasyonlarında düşmeler görülmüştür.

Benzer olarak artmış dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) üretimi ile belirginleşen pubertede abartılı andrenarş, yüksek androjenle karşılaşma ve sonunda da PKOS'a yol açar (28).

In vitro çalışmalar insülinin normal teka hücrelerinden LH'nun indüklediği androjen üretimini artırdığını ortaya çıkarmıştır (23,29-31).

Granüloza hücrelerinde insülinin in vitro follikül stimüle edici hormona (FSH) E2 cevaplarını artırdığı gösterilmiştir. Oysa insülinin FSH'nın stimüle ettiği östradiol salgısının kolaylaştırabildiğini gösteren dolaylı in vivo deliller vardır (32–43).

PKOS'ta insülin direncinin rolü over seviyesindedir. İnsülin direnci aynı zamanda serum SHBG'de bir düşme yapabilir ve bu, PKOS'lu bireylerde aynı zamanda obezitenin bir sonucunu yansıtabilir.

Teka hücrelerinde androjen üretiminde artmış LH sekresyonunun etkilerinden başka, granuloza hücrelerinde LH'nın aterojenik etkisinin bir sonucu olarak PKOS'unda overien folliküllerin prematür lüteinizasyonuna uğradıkları gösterilmiştir (34).

Tek başına bir mekanizmanın öne sürülmesi kabul edilmesi zor olmakla birlikte androjen fazlalığının, hastalığın patogenezinde temel rol oynaması olasıdır. Bu açıklamalar PKOS fenotipine yol açan farklı durumları açıklamakta, bunlar içerisinde androjen sekresyonunun artması yanında androjen biyoaktivitesinin artması da bulunmaktadır (36).

Hipotalamik-Pituiter Etkileşim

PKOS'da, LH sekresyonu normal kadınlardakine kıyasla artmış puls frekansı ve amplitüdü, artmış 24 saatlik ortalama serum konsantrasyonları ve GnRH artmış yanıt ile karakterizedir (44-46). PKOS'da LH sekresyonunun bir özelliği yaklaşık 1 saatlik periyodla artmış puls frekansıdır (47-49).

PKOS’nda GnRH’nin pulsatil salınım frekansının artması ve buna bağlı LH salgısının artması önemli bir noktadır. GnRH sadece LH sekresyonunu düzenlememekte, aynı zamanda normal kadınlarda hipofizi duyarlı hale getirerek daha sonraki GnRH uyarılarına LH duyarlılığını arttırmaktadır (50). GnRH’nin zorunlu olmasının ötesinde GnRH’ya LH cevabı ve LH salınımindaki maksimum artışlar olasılıkla başka faktörlere de bağlıdır.

Bu hastalıkla ilişkili olan kronik östrojen sekresyonunun pozitif feedback etkilerinin ya GnRH ya gonadotropin sensitivitesinde direkt etkiyle yada GnRH puls frekansını kolaylaştırarak indirekt yolla LH artışına neden olabileceği gösterilmiştir (44-58). In vitro olarak östrojenin GnRH’ya bireysel olarak gonadotropinlerin cevabını arttırdığı gösterilmiştir ki bu durum östradiol benzoat kullanan normal kadınlarda GnRH’ya LH cevabının güçlenmesiyle de uyumludur (59). PKOS’da, bazal östron ve östradiol seviyelerinin GnRH’ya LH cevapları ile korele olduğu bulunmuştur (44). Buna rağmen PKOS hastalara uzun süre östron verilmesi bazal değerlerin ötesinde LH seviyesini yükseltmede veya GnRH stimülasyonuna LH cevaplarını arttırmada başarısız kalmıştır (57). PKOS’da hipotalamusta bir etkisinin olabileceği olasılığı ortalama serum östradiol seviyeleri ile GnRH puls frekansı arasında kuvvetli bir pozitif korelasyon ile desteklenir.

PKOS’lu kadınlarda artmış androjen üretiminin LH puls frekansında önemli bir etkiye sahip olabildiği bilinmektedir. Daha önce, PKOS’lu ve normal kadınlarda tek başına veya östrojen kombinasyonu (oral kontraseptif) ile progesteron kullanımı ortalama LH ve LH puls frekansını suprese etmiştir (60). LH salınım supresyonunun normal kadınlarda PKOS’lulardakinden daha belirgin olduğu görülmüştür. Buda PKOS’da hipotalamik puls jeneratörünün asıl özelliğinin, artmış LH puls frekansı olduğunu göstermiştir (60).

Pitüiter LH’nın tersine, menstrüal siklusun erken fazında normal kadınlarındakinden önemli derecede düşük serum konsantrasyonları göstererek PKOS’nda FSH sekresyonu azalmıştır (44). Bu kadınlarda kronik progesteron ile karşılanmamış östrojen sekresyonunu bir mekanizma olarak ima edilmesine rağmen, PKOS’nda azalmış FSH için altta yatan kesin neden saptanamamıştır (61). Östradiol benzoat ile tedavi edilen PKOS’lu kadınlarda yapılan çalışmayla bu görüş desteklenmiştir (57). Serum gonadotropinin günlük ölçümde serum LH

konsantrasyonunun değişmeden kalmasına rağmen sirkülasyondaki FSH da progresif bir azalma görüldü ki bu durumda LH / FSH oranında bir düşmeye yol açar. Serum FSH'daki düşme aynı zamanda hipotalamik GnRH aktivitesini yansıtabilir. Daha önce bahsedildiği gibi GnRH pulsasyonlarının artması FSHb gen ekspresyonunun azalması pahasına LHb gen ekspresyonunun artışına yol açmıştır (62-64).

Teka Hücre Fonksiyonu

PKOS'nun en önemli klinik belirtisi artmış androjen üretiminin sonucu olan hirsutizmdir. PKOS'nda en önemli biyoaktif serum androjenler, androstenedion ve testosteron overde üretilir, artmış DHEAS serum konsantrasyonu ise adrenal gland kaynaklıdır (65). Polikistik overler içinde fazla androjen üretiminin hakim olduğu yer hiperplastik teka hücrelerince çevrelenmiş çok sayıdaki büyük folliküllerdir. Overien hiperandrojenizm teka hücrelerine etkili anormal olarak artmış pituiter LH sekresyonu ile oluştuğunu gösteren sağlam kanıtlar vardır (66). PKOS'nda LH sekresyonunun geniş aralığı LH ya artmış teka hücre hassasiyeti ve ko-gonadotropik “growth” faktörlerin varlığını içine alan diğer mekanizmaların yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Polikistik overlerden alınan teka hücrelerinin kültürde LH stimülasyonu sonrası normal overlerden alınan teka hücrelerince üretilenden anlamlı derecede daha fazla androjen ürettiğini tespit eden in vitro çalışmalarca desteklenmiştir (67-69). Bu çalışmalarda PKOS'da androjen üretimi kontrollerde görülenden daha fazlaydı, fakat alınan yanıt her iki grupta benzerdi ki bu durum PKOS'da serum 17-OH progesteron ve androstenedion konsantrasyonlarında önemli artışlar göstermiştir (70). İki grup arasında testosteron cevaplarında farklılıklar bulunmaktaydı. Bireysel steroid hormon cevapları örneği 17-alfa hidroksilaz ve C17-liyaz aktivitelerini regüle eden sitokrom P450c17 (CYP17) geninin artmış ekspresyonunu ortaya çıkarmıştır.

PKOS'nda teka hücreleri tarafından anormal androjen üretiminin, bir anlamda steroidogeneziste bir doğuştan defekti işaret etmektedir.

Teka hücreleri, overien androjen üretiminin doğrudan uyarısına ve aynı zamanda en önemlileri insülin ve “insülin like growth faktör”ler olan ko – gonadotropik faktörlerinin etkisine bağlı androjen üretmektedir. İnsülin, “insülin growht faktör-1” (IGF-1) ve “insülin growht faktör-2” (IGF-2) için reseptörler, normal kadınlar ve PKOS hastaların overlerinin teka kompartmanında

sınırlandırılmış olarak bulunur (71). Normal insan teka dokusu in vitro çalışmaları göstermiştir ki bu ‘‘growth’’ faktörler androjen üretimini kendi kendilerine bağımsız olarak stimüle ettiği gibi LH’ya androjen cevabını da artırırlar (68, 72–74).

İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlarla tedavi edilen PKOS’lu kadınlarda LH’da eşlik eden değişiklikler olmaksızın hiperinsülinemideki azalmanın serum androjenlerinde önemli düşmelerle birlikte görülmesi LH’nın stimüle ettiği androjen sentezinde insülinin bir rolü olduğunu gösterir.

Granüloza Hücre Fonksiyonu

PKOS’nda persistan ovulatuvar yetersizlikten sorumlu mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Granüloza hücreleri değişik dejenerasyon dönemlerinde olan periferik kistik follikülleri çevreler (75). Folliküler sıvıda aromataz enziminin çok az olması ve granüloza hücrelerinde düşük östradiol konsantrasyonları nedeniyle önceki çalışmalar, follikül gelişiminin olmayışını aromataz aktivitesi eksikliğine bağlamışlardı (76-79). Bununla birlikte, daha sonraki in vitro çalışmalar göstermiştir ki bu hücreler gerçekte steroidogenezis kapasitesi gösteren vital hücrelerdir (80-83).

PKOS’lu kadınlardan elde edilen kültürde granüloza hücrelerinin normal granüloza hücreleri ile karşılaştırılınca FSH stimülasyonundan sonra önemli derecede daha fazla östradiol artışı gösterdikleri daha önceki çalışmalarda tespit edilmiş, bu durum FSH’ya cevap için bu hücrelerin doğuştan yetenekli olduklarını ortaya çıkarmıştır (82). PKOS’lu kadınlarda rekombinant insan FSH’nın (r-hFSH) stimülatör etkilerine yanıt olarak kabul edilen östradiol üretiminin, sağlıklı kadınlardan daha fazla olduğu bulunmuştur (83).

FSH ile uyarılmış östradiol üretimi için, PKOS’da granüloza hücrelerinde FSH’ya normal hücrelere göre 8 kat daha fazla hassasiyet olduğu gösterilmiştir (82).

Granüloza hücre fonksiyonunu etkilediği gösterilen faktörler arasında insülin ve IGF’ler over içinde ko-gonadotropinler olarak etki ederler. PKOS granüloza hücreleri insülin ile birlikte inkübe edildiği zaman FSH’nın stimüle ettiği östradiol salgısı hafifçe artar. IGF-1’in eklenmesi östradiol salgısını, tek başına FSH veya FSH ile birlikte inkübe edilmiş insülinde görülenden daha fazla artırır (84). Bu bulgular PKOS’da granüloza hücre fonksiyonunda insülinin rolünün minimal olduğunu veya alternatif olarak, granüloza hücrelerinin insülin etkisine dirençli olduğunu gösterir.

İnsülin duyarlılaştırıcı tedaviler ile PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığının artması ve ovülasyonun yeniden başlaması dolaylı olarak insülin direnci ile anovülasyon arasındaki ilişkiye kanıttır. Kilo veren kadınlarda düzenli menstrüel siklusların başlaması insülin duyarlılığının artması ile birliktedir ve bu durum SHBG artması ile de görünmektedir (85,86).

İnsülinin FSH'ya bağlı follikül gelişmesindeki etkisinde IGF sistemi de rol alıyor olabilir. IGF-1 ve IGF-2 nin ikisi de FSH'ya granuloza cevabını artırdığı gösterilmiştir (84,87). IGF'lerin etkisi PKOS ve normal folliküllerin granuloza hücreleri üzerinde de gösterilen kendi reseptörleri üzerinden olmaktadır (71).

Adrenal Fonksiyon

PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50'si adrenal glandın zona retikularisinden artmış androjen üretimine işaret eden artmış DHEAS ve 11beta-hidroksiandrostenedion seviyelerini gösterir (88-90). PKOS kadınlarda adrenokortikotropik hormon seviyeleri normal kadınlarinkine benzer olduğu gösterilmiştir (91*). Ayrıca, PKOS kadınlarda serum DHEA ve kortizolün sirkadian ritimleri normal kadınlardakinden farklı değildir (65).

PKOS'lu kadınlarda ACTH ya 17-hidroksiprogesteron ve androstenedion cevapları normal insülin seviyeli kadınlarla karşılaştırılınca hiperinsülinemili hastalarda daha yüksek bulunmuştur (92,93). İnsülinin bu kolaylaştırıcı etkisi 17,20-liyaz aktivitesinin azalmasına yol açmakta, bu durum yüksek 17-hidroksipregnanolon / DHEA ve 17-hidroksiprogesteron / androstenedion oranlarında artma ile görülmüştür (93).

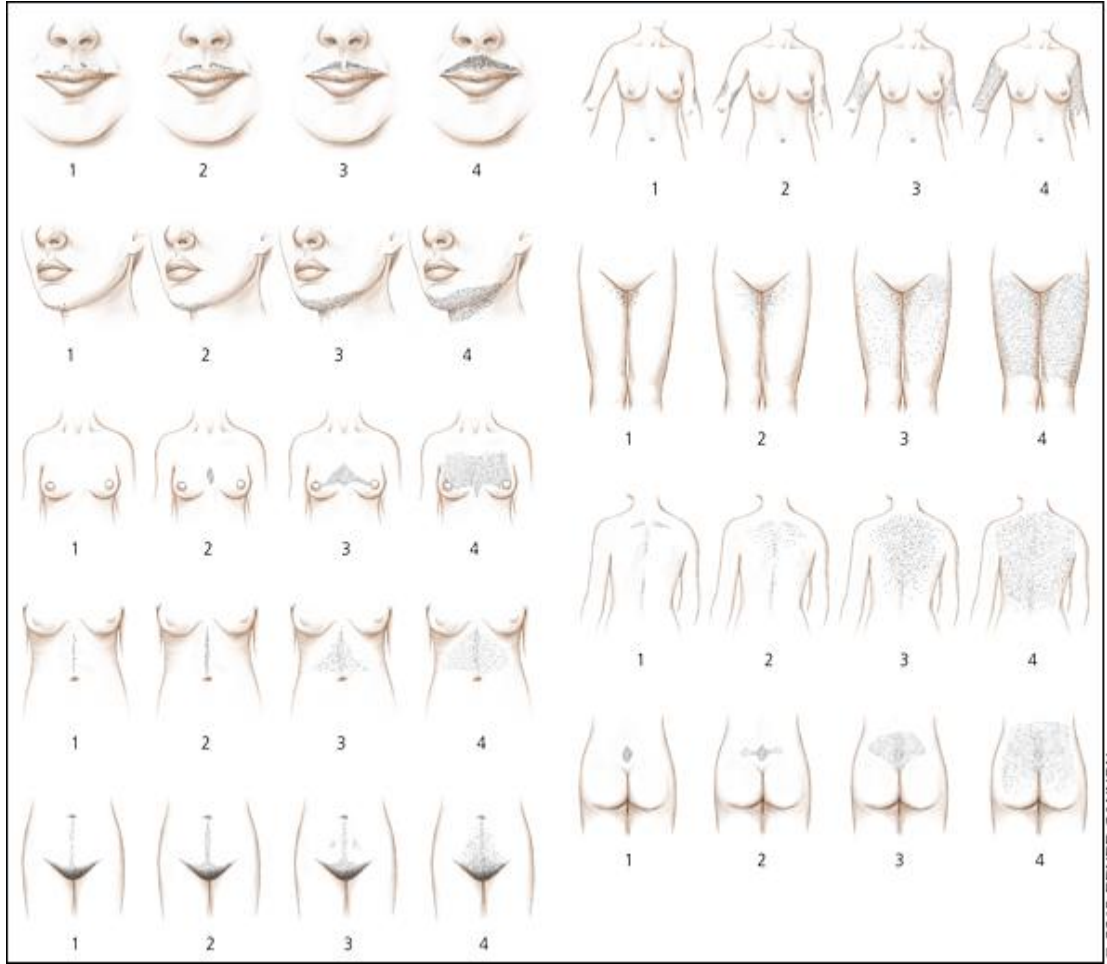
PKOS kliniğinin devamında adrenal hiperandrojeneminin katkısının olup olmadığı kesin olarak belli değildir. Bununla birlikte PKOS patogenezinde abartılı adrenarşın tetikleyici rolünün olabilmesi hiperandrojenemisi olan adolesan kızlarda adrenal bez fonksiyonlarının daha da incelenmesini gerektirmektedir.

2.2.6. Klinik Bulgular

Hirsutizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur (94). Kadınların yaklaşık % 5-15'ini etkileyen bu durumun en sık nedeni PKOS'ta ve idiopatik olarak ortaya çıktığı bilinmektedir.

Üç tip kıl vardır. Bunlardan birincisi lanugo tipi olup erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkincisine vellus denilmekte ve bu tip yumuşak, kısa ve pigmentsizdir. Üçüncüsü terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümüne neden olmaktadır. Hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm en yaygın olarak modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama metodu ile değerlendirilir. Bu skorlama metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır (Şekil 2.1). Toplam mFG skoru ≥ 8 hirsutizm olarak tanımlanır (95).



Şekil 2.1. Modifiye Ferriman Gallwey Skoru (188 no'lu kaynaktan yararlanılmıştır).

PKOS'un en belirgin klinik belirtisi hafiften şiddetliye kadar değişebilen hirsutizmdir. Kılların büyüme hızı klinik olarak önemlidir, yavaş ve uzun süredir

olması fonksiyonel etyolojiyi, oysa kalın ve koyu pigmentli kılların hızlı şekilde birden ortaya çıkması sıklıkla androjen üreten tümörü gösterir. PKOS’nda artmış kıl gelişimi genellikle yüzün yanlarında, üst dudak ve boyun bölgesine yayılacak şekilde çenededir. Bu kıl dağılımı pubik bölgeden umbilikusa kadar ilerleyip erkek tipini alabilir. Daha şiddetli olgularda göğüste de kıl artışı görülebilir. Gittikçe artan hiperandrogenizmde temporal saç dökülmesi ve erkek tipi kellik olabilir. Ekstremitelerde, karın ve belde yoğun bir şekilde kıl görülebilirse de bu bölgeler seksüel kıl gelişimi için spesifik yerler değildir.

Hiperandrogenizme Neden Olan Bozukluklar (*)

- 1- Polikistik over sendromu
- 2- Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi
- 3- Androjen tümörler
- 4- Cushing sendromu
- 5- Hiperprolaktinemi
- 6- Hipotiroidi
- 7- Büyüme hormonu fazlalığı
- 8- Androjenik ilaçlar
- 9- Germ hücre tümörleri
- 10- Obezite
- 11- İdiyopatik

(*) 96 no’lu kaynaktan alınmıştır.

Menstrüel Düzensizlik

PCOS’nda menstrüel bozukluk irregüler, seyrek veya menstrüel kanamanın olmaması şeklindedir. Menstrüasyon zamanı önceden bilinemez. Postmenarşal düzensiz kanamalar tipik olarak devam eder ve düzenli sikluslar hiç kurulamaz. Bazı kadınlarda kronik anovülasyon adolesan dönemden hemen sonra başlarsa da bu durum nadirdir. Menstrüel düzensizlik ile ilgili kan kaybının miktarı genellikle hafiftir, fakat belirgin endometrial proliferasyon olan kadınlarda önemli miktarda kanama olup geçici ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Kadınların yaklaşık % 20’sinde amenore vardır, hastaların % 5-10’ununda ise düzenli ovulatuvar fonksiyon görülür. PCOS’da düzenli menstrüel hikâyesi tanıyı ekarte ettirmez.

Obezite

PKOS'un klinik belirtileri ile ilgili ilk çalışmalarda hastaların % 53'ünde obezitenin varlığı gözlemlendi (97). Son bilgilere göre PKOS ile ilişkili obezite oranı tam belli değildir. Vücut kitle indeksi (VKI) obezitenin en yaygın kullanılan indeksidir (98). VKI aralıkları genellikle şu şekilde tanımlanmıştır; (19.1 - 24.9 kg/m²) normal kilolu, (25 - 25.9kg/m²) yüksek kilolu ve (>30kg/m²) obez.

PKOS, hastalarda genellikle üst vücut veya santral yağ dağılımındaki artmaya ve artmış bel/kalça oranına neden olur. Bu yağ dağılım paterni android obezite olarak tanımlanır ve diyabet, hiperlipidemi gibi diğer hiperandrojenik durumlarda da görülebilir. İnsülin direnci olan kişilerdeki adipoz doku dağılımına benzer şekilde periferik yağ ile kıyaslanınca visseral yağda bir artış dikkati çeker (99-101). Tersine jinekoid obeziteli kadınlarda genellikle uyluk ve kalçalarda normal yağ birikiminde artış vardır. Sonuç olarak, bu kişilerde genellikle bel/kalça oranı 1'den küçüktür.

PKOS hastaların obeziteye predispoze olup olmadığı açık değildir. PKOS'lu obez hastalar diyet ve egzersizle rağmen önemli kalıcı kilo kaybına ulaşmakta zorluk çekerler. Termogenezis vücudun metabolik hızı artırarak ısı enerjisi üretebilmesidir. Termogenezisin PKOS'nda azaldığı ve metabolik hızın düştüğü bunun da kısmen kilo almaya katkısının olduğu gösterilmiştir (102).

Obezitenin varlığı PKOS'nda görülen klinik belirtileri ortaya çıkaran fonksiyonel anormalliklere neden olabilir. Bu durum özellikle obezitenin indüklediği insülin direnci ve sonuçta PKOS'ndan bağımsız olarak oluşan hiperinsülinemi için geçerlidir (103). Serum insülini, SHBG konsantrasyonu ile ters orantılıdır. İnsülin arttıkça karaciğerde üretilen SHBG miktarı düşer. Androjenlerin SHBG bağlanması azalır ve serumda aktif olan serbest miktarları artar. Buda hastalığı taşıyan kadınlarda hiperandrojenizmin klinik sonuçlarının artmasına neden olur. Kronik olarak progesteron ile karşılanmamış östrojen sekresyonunun etkileri artmış kullanılabilir östradiol etkisi ile artırılır.

PKOS'lu kadınların insülin dirençli olduğu ve hastalıklarının bir sonucu olarak kompensatuvar hiperinsülinemiye sahip oldukları tam olarak gösterilmiştir (103-106). PKOS'nda insülin direnci prevalansının % 20 ile % 40 arasında değiştiği bildirilmiştir (107-109). Obezitede yaygın olan insülin direnci kısmen geniş prevalanstan sorumludur. Obeziteden bağımsız olarak PKOS'nda insülin etkisinde

defekt varlığı açıkça gösterilmiştir (103). Genellikle, insülin direncinin derecesi hafiftir, glukoz intoleransı ve takip eden diyabet prevalansı sırasıyla % 31 ve % 7,5 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (108,109).

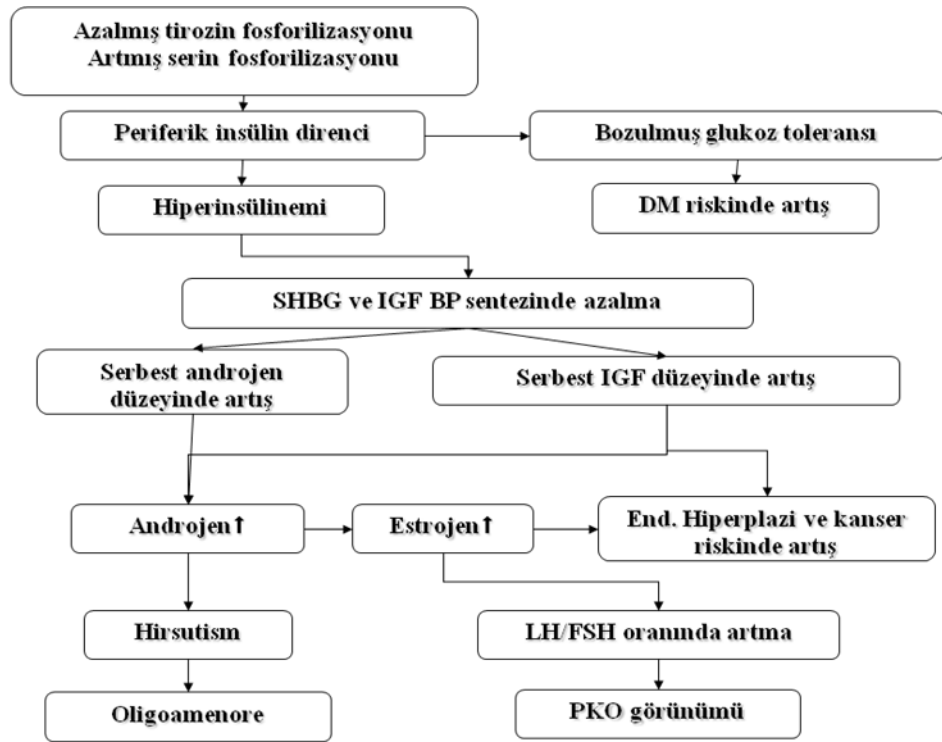
Artmış diyabet riskine rağmen insülin direncinin PKOS'nun klinik belirtilerini kötüleştirebileceğini gösteren indirekt deliller vardır. İnsülin direnci aynı zamanda PKOS'nda artmış lipid anormallikleri gibi metabolik bozuklukların gelişmesine yardım edebilir (110–113).

PKOS'lu kadınlarda glukoz yüklenmesine insülin cevabının artmış olması bu hastalıkta beta hücre fonksiyonlarında bir anormalliği gösterir. Normalde insülin salınımı iki fazda olur. Birinci faz gıda alınımını takiben 5-7 dakika sonra başlar. İkinci faz birinci fazdan hemen sonra başlar ve serum glukoz değerini 80 mg/dl ve altında tutacak şekilde bazal insülin salgılayarak devam eder. Daha önceki çalışmalar göstermiştir ki PKOS'nda ilk faz insülin sekresyonu normal kadınlarınkine benzerdir (114). Bununla birlikte her bireyde insülin direncinin büyüklüğü birinci faz insülin sekresyonu ile ilişkilidir. Bunun sonucu olarak insülin direnci ve insülin sekresyonundan doğan ürün hesap edilebilir ve bu ölçümler normal kadınlarda hiperbolik bir ilişki göstermiştir (115). PKOS'nda beta hücre fonksiyonu artan dozlarda insülin infizyonuna insülinin sekretuar cevabının ve plazma glukoz seviyesinde dalgalanmalara beta hücre cevabının ölçümü ile belirlenmiştir (116). Özellikle insülin direnci ile ilişkili olarak ifade edildiğinde ailesinde tipik diyabet öyküsü bulunan kadınlar bu öykü bulunmayanlara göre bozulmuş insülin cevabı gösterirler.

Çoğu hastalar normal açlık glukoz seviyesi gösterdiğinden ve sirkülasyondaki insülin seviyesindeki artma yaygın olmadığından klinik olarak insülin direncinin tespiti zordur. Sonuç olarak kanıta dayalı tıp temelinde tedavi modalitelerini tayin etmek için etkili ve uygun tarama testleri sınırlıdır.

Tablo 2.2. İnsülin direnci ölçüm yöntemleri (kaynak 117'den alınmıştır)

Sık örneklemeyle yapılan intravenöz glukoz tolerans testi
 Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
 İnsülin tolerans testi
 Açlık insülin düzeyleri
 Oral glukoz tolerans testi + insülin düzeyleri ve eğri altındaki alanın hesaplanması
 Açlık glukoz ve insülin düzeyleriyle yapılan hesaplamalar;
 Glukoz / insülin oranı
 Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)
 Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)



Şekil 2.2. İnsülin direnci ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü

Akne ve Akantosis Nigrikans

PKOS'lu kadınlar artmış androjen üretimi ile pilosebaseöz ünitenin aşırı stümulasyonuna sekonder olarak ciltte artmış yağlanma gösterebilirler bununla birlikte PKOS'nda artmış sebaceöz gland aktivitesi akne ile ilişkili değildir. Artmış overien androjen üretimi akne ile korele değildir. Bu yüzden bir izole semptom olarak akne PKOS'nun bir belirtisi sayılmamalıdır.

Akantosis nigrikans bulgusu daha yaygındır. Hiperandrojenik kadınların % 5 ile % 50'sinde görülür. Hiperinsülineminin varlığı ve şiddeti ile ilişkilidir (107, 118,119). Bu dermatolojik belirti koyu, kadife gibi plaklar şeklindedir. En sık olarak ensede deri kıvrımları gibi vücut katlanma bölgelerinde, parmak boğumları ve dirsek gibi yerlerde gözükür (120). Hiperandrojenik ve obez kadınlarda genellikle vulvada bulunur (121). PKOS'nda hiperinsülineminin azaltılması koyu deri bölgelerinde iyileşmeyi sağlar.

İnfertilite

Hastaların önemli bir kısmında PKOS'nun önde gelen klinik belirtisi olarak infertilite görülecektir (116). Bu hastalıkta gebelik oluşmasındaki yetersizlikten primer sorumlu olarak anovülasyon görülmektedir. Ancak, fertilitiyi engelleyen diğer potansiyel faktörler de olabilir. PKOS'lu kadınların yüksek oranda spontan gebelik kaybına sahip oldukları ile ilgili belirtiler olmakla birlikte bunların mekanizmaları tam açık değildir (122-123). Küçük serilerde tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda polikistik over prevalansının % 56 olduğu bildirilmiştir (124). Daha sonra yapılan daha büyük bir çalışmada rekkürren gebelik kaybı olan kadınlar arasında polikistik overien morfolojinin gebelik kaybı için bir prediktif değer taşımadığı bulunmuştur (125).

2.2.7. Overien Morfoloji

PKOS'lu kadınlar çok sayıda periferik kistik foliküller ve artmış santral stroma ile irileşmiş overlere sahiptir. PKOS'nda kist gelişimine neden olan süreç tam olarak anlaşılmış değildir. Normal folliküler gelişme mid-antral döneme kadar görülür, sonra maturasyon durur ve progressif olarak follikülerin çoğu atreziye uğrar (126). Mid-antral dönemde follikül gelişiminin durması atrezinin hemen başladığına işaret etmez. Stimulasyon yapılmayan PKOS'lu kadınların overlerinde kistik folliküllerin aspirasyonu ile elde edilen granüloza hücrelerinde yapılan bir çalışmada viabilite ölçümleri menstrüel siklusların erken foliküler fazında normal kadınların normal kadınların overlerinden elde edilen hücrelerde karşılaştırıldığında steroidogenez potansiyeli olan sağlıklı hücreler görülmüştür (127).

Programlı granüloza hücre ölümünün yaygınlığı ve oranının normal over folliküllerinde görülenden fazla olup olmadığı incelenmemiştir. Bu bulgular gösteriyor ki atretik süreç bir kez başlayınca granüloza hücrelerinin progresif

dejenerasyonu hızla gerçekleşir. Mid-antral duraklamadan sonra folliküler sıvı progresif olarak birikerek klasik kistik follikül görünümüne neden olur. Follikül büyürken granüloza hücre tabakası progresif olarak dejenere olur ve inceler.

PKOS'nda overien folikül popülasyonu da farklıdır, histomorfometrik çalışmalar normal overlere kıyasla PKOS'nda primer, sekonder ve tersiyer follikül sayısında 2–3 kat artış olduğunu ortaya çıkarmıştır. Normal overlere kıyasla overlerin fazla sayıda folliküllere sahip olup olmadığı veya programlı hücre ölümünün yavaşlayıp yavaşlamadığı sistematik olarak araştırılmamıştır. Anormal olarak artmış stroma overin medüller kısmının en az % 25'ini işgal eder. Bu hiperplastik stroma kistik folliküllerin periferine doğru yer değiştirmesinden sorumlu olabilir (128).

2.2.8. Polikistik Over Sendromunun Genetiği

İkiz kız kardeşlerde açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonu bakımından bir benzerlik gösterilmesine rağmen yapılan çalışmalar polikistik overler için güçlü genetik veriler ortaya koymamaktadır (129-131). PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi de gösterilememiştir (132-134).

v-LH geni varyasyonu, insülin reseptörü tirozin kinaz (INSR) geninde sitozin/timin tek nükleotid polimorfizmi, insülin geninde (INS) değişken sayıda tandem tekrarları (VNTR) PKOS'un genetik temelinden sorumludur. Ayrıca sitokrom11-alfa (CYP11-alfa), Calpain 10, insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), insülin reseptör substrat-2 (IRS-2) ve SHBG genlerinin de PKOS'un genetiğinde etkili olduğu söylenebilir. PKOS'nda güçlü bir ailesel faktör gerçeği ile beraber multifaktöriyel bir patogenezin olduğu açıktır. Genelde kabul edilen görüş, PKOS'na genetik olarak predispoze bir kadında, tetikleyici bir olayın sendromun kliniğinin ortaya çıkmasına neden olduğudur. Bu tetikleyici olay, pubertede görülen artmış insülin seviyesi ve IGF -1 aktivitesi olabilir (135).

PKOS'un genetik araştırmalarında steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler arasında steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genleri PKOS'la ilişkisinin varlığı yönünden incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar olmamakla beraber CYP11A'nın allelik varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve PKOS'un hirsutizmde rolü olduğuna yönelik deliller vardır (136–140).

Trinükleotid tekrar sayıları ve androjen etkisi arasındaki ters ilişkinin ışığı altında androjen reseptör geni PKOS'da aday bir gen olarak durmaktadır (141). Ayrıca, SHBG allelinde “missense” mutasyon ve “frameshift” mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik sırasında hiperandrojenizm olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceği konusunda uyarıcıdır (142).

Yeni bir çalışmada PKOS teka hücrelerinde artmış m RNA düzeyleri ile bir grup gen gösterilmiştir. Bunlar içerisinde aldehyd dehidrogenaz-6, retinol dehidrogenaz-2 ve transkripsiyon faktör GATA 6 vardır (143). Retinoik asid ve GATA 6 17 alfa hidroksilaz ekspresyonunu artırmakta, bu şekilde gen ekspresyonu ve PKOS teka hücrelerinde intrinsek anomaliler ile ilişki kurmaktadır.

İki çalışmada (144,145) kalpain-10 geninde (CAPN10) multipl DNA polimorfizminin bu yönde bir etkisi olmadığını göstermesine rağmen, diğer iki çalışmada sistein proteinaz, kalpain 10 proteinlerini kodlayan genlerin varyasyonları tip 2 diyabete duyarlılığı etkilediği gösterilmiştir (146,147). Afrika–Amerikan ve beyaz kadınlarda 112/121 haploid kombinasyonu PKOS riskini 2 misli artırmaktadır.

2.2.9. Laboratuvar Değerlendirme

Klasik olarak, klinik tablo temelinde PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron, DHEASO₄, 17-alfa-hidroksiprogesterondan ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme tavsiye edilir. Testosteron ve DHEASO₄ ölçümlerinin asıl nedeni sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testosteron için 200 ng/dl ve DHEAS için 700 ng/dl'den yüksek değerler tümörü düşündürür. Konsantrasyonlar tümör için olan bu eşik değerleri aşınca lezyonun lokalizasyonu ortaya çıkarmak için ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi çalışmaları yapılır.

Bazen yüksek androjen seviyeleri aşikar bir lezyonla birlikte olmayabilir. Fakat daha çok bilateral kistik olmayan overien büyümeye eşlik eder. Semptomların tecridi başlaması ile birlikteyse bu görünüm hipertekozis tanısını düşündürür.

17-alfa-hidroksiprogesteron tayini 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) aranması için yararlı bir testtir. Bazal 17-alfa-hidroksiprogesteron 3 ng/ ml'lik eşik konsantrasyonu maksimal fiyat/yarar sağlamak için belirlenmiştir (148). Anovulatuvar kadınlarda herhangi bir dönemde veya düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda folliküler fazda ölçülen 3 ng/ ml'den düşük

değerler KAH tanısını ekarte eder. Üç ng/ml'den yüksek değerler ACTH testiyle daha ileri değerlendirme gerektirir. ACTH stimülasyon testinde gece 24'ten sonra aç olan olguya sabah, 250 mikrogram sentetik ACTH intravenöz injekte edilir. Bir saat sonra, serum 17-alfa-hidroksiprogesteron ölçülür. On ng/ ml üzerinde bir artış 21-hidroksilaz defektinin göstergesidir.

Cushing sendromlu hastalar PKOS'lu hastalarla benzer klinik görünüm gösterebilirler. Optimal tarama testi 24 saatlik idrarda serbest kortizol değeridir. Normal değer 100 mikrogramdan düşüktür. Anormal cevaplar artmış kortizol üretiminin mekanizma ve lokalizasyonunu tayin için daha ileri testler gerektirir. Bu testler; yüksek doz deksametazon supresyon testleri ile adrenal hiperplazi, cushing hastalığı, adrenal adenoma veya ektopik ACTH üretimini tayin etmek için yapılan manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi çalışmalarıdır. Anovülasyona bağlı oligomenore tetkikinin bir parçası olarak prolaktin ve tiroid stimulan hormonun (TSH) ölçümü arz edebilir. PKOS'nda serum prolaktin de yükselmeler muhtemelen kronik östrojene maruziyet sonucu laktotrop stimülasyonla ilgili olarak % 20 ve % 40 arasında bildirilmiştir. Prolaktinoma ve PKOS'nun birlikte bulunuşu nadirdir (149).

Serum gonadotropin ve serbest testosteron ölçümü yoruma göre değişir. Serum LH ve FSH ölçümü pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, bu glukoproteinlerin serum seviyelerinin ölçümü gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkısı olmaz. Artmış pituitar LH sekresyonu serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez, yaklaşık hastaların üçte biri de normal aralıklarda LH seviyelerine sahiptir. Endojen LH seviyesinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ki, bu durum da PKOS'lu obez kadınlarda normal LH seviyesinin nadir olmadığını gösterir (55,56). Benzer olarak LH / FSH oranı tahminen tamda daha az katkı sağlar. PKOS'lu olguların % 40'ında bu oran normaldir (150,151). Bunun yanında primer veya uzamış sekonder amenore olan olgularda prematür overien yetmezliğinin ekarte edilmesi için FSH düzeyine bakılmalıdır. Yine de ek olarak hiperprolaktinemi ve hipotroidinin ekarte edilmesi için prolaktin ve TSH çalışılmalıdır. Serbest testosteron (sT) ölçümü de PKOS tanısında önemli katkı sağlamaz. Daha ziyade, bu hirsutizm tedavisinin yeterliliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Açlık glukoz seviyesi, glukoz intoleransı veya diyabeti ayırt etmede kullanılabilir ve yükselmiş açlık insülin seviyesi insülin direncini gösterir. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) glukoz ve insülin ölçümleri birlikte yapılırsa önemli sonuçlar verir. İnsülin için güvenilir bir ölçüm gereklidir. PKOS tanısında insülin direncinin tespit edilip edilmediğinin yeri yoktur. Açlık glukoz / insülin oranının 4,5 den az olması, PKOS'lu erişkinlerde insülin direncinin göstergesi olarak gösterilmiştir (152).

2.2.10. Görüntüleme Yöntemleri

Rotterdam 2003 konferansının polikistik over için sonografi kriterleri; 12 veya daha üstü AF (2 ila 9 mm çapında) veya artmış over hacmi (10 mL'den daha büyük) veya her ikisinin olmasıdır. Bu kriterleri olan yalnızca tek bir over polikistik over tanımlaması için yeterlidir.

PKOS'lu kadınların % 80-100'ü PKO morfolojisine sahipken, idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir (153, 154). Kistlerin sayısı ve over boyutları arttıkça, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelmekte ve hastalığın şiddeti artmaktadır (155).

USG'de yalnızca polikistik over görünümü mevcut iken, klinik bulguların ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu durumlar teşhis için yeterli değildir. Çünkü USG'de polikistik over görünümü; androjen üreten adrenal tümörler, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Anovuluar kadınlarda PKO görülme sıklığı % 75' tir (156, 157).

Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı çalışmalarda % 8-25 olarak belirtilmiştir. Bu kadınların % 10' unda PKOS tanısı koyduracak diğer semptomlar da vardır (158).

PKO görüntüsünün yalnızca bir bulgu olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır (159).

Antral Follikül Sayısı (AFS)

TVUSG ile menstruel siklusun erken foliküler fazında 2 - 5 mm çapındaki foliküller sayılabilir. Bu foliküller erken antral fazdadır ve az miktarda antral sıvı içerirler. Siklusun erken döneminde sayılan bu küçük foliküllerin sayısı gerçek

fonksiyonel over rezervini yansıtır. Erken foliküler fazda (<10 mm) olan küçük antral follüküllerin sayısında yaşla ilişkili olarak azalma olduğu bilinmektedir. 2005’de Hendriks ve ark. (160) yaptıkları metaanalizde overien cevabı değerlendirmede antral folikül sayısının bazal FSH’ya üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bazal inhibin B ve FSH seviyeleri, klomifen sitrat testi, over hacmi ve antral folikül sayısının in vitro fertilizasyon (IVF) prognozunu belirlemedeki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada over hacminin zayıf over cevabını bildiren önemli parametre olduğu, yaş ve antral folikül sayısının ise gebelik şansını önceden belirlemede en etkili parametreler olduğu bildirilmiştir (161). Sonuç olarak antral folikül sayısının over cevabını yansıtmada over hacmine göre daha etkin olduğu söylenebilir.

2.2.11. Uzun Süreli Etkiler

1. Obezite (abdominal obezite)
2. Diabetes mellitus
3. Hipertansiyon
4. Endometrium karsinomu (progesteronla karşılanmamış östrojene bağlı)
5. Koroner arter hastalığı ve lipid profilinde anormallikler
6. Endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı komplikasyonlar
7. Kemik kütlelerinde artış (olumlu tek sonuç)

Kanser

PKOS’da, kronik olarak progesteron ile karşılanmamış östrojenin persistan olarak endometriumu stimülasyonu bazı kadınlarda endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma neden olabilir. Bu görüşlerin çoğu östrojen replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlardaki gözlemlere dayanır, ancak tedavi edilmeyen PKOS’lu genç kadınlarda endometrium kanserinin geliştiği bilinmektedir. Over wedge rezeksiyon geçiren PKOS’lu kadınlarda uzun süreli takipli bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında endometrial karsinom gelişmesi için odds ratio 5,3 bulunmuştur (confidence interval, 1,55–18,6) (162) .

PKOS ile endometrial kanserin ilişkisi bir vaka kontrol çalışmasında açıkça gösterildi ki artmış androstenedion seviyeleri premenopozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla 3,6 ve 2,8 kat artmış endometrium kanser riski ile birlikte

bulunmuştur (163). Tersine, endometrial kanserli genç kadınlarda anovülasyon ile birlikte menstrüel düzensizlikler ve PKOS tanısı hikayesi yaygındır (164).

PKOS’nda endometrial hiperplazinin histopatolojisi hiperandojenemisiz kadınlardakinden farklı değildir. PKOS’lu kadınlarda bulunan nispeten az sayıdaki endometrial kanser vakalarında lezyon genellikle iyi differansiyedir. Postmenopozal kadınlara kıyasla premenopozal kadınların endometrial dokularında östrojen ve progesteron reseptörleri ekspresyonuna daha sık rastlandığı bulunmuştur (164).

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar genellikle risk artışı göstermemiştir. Örneğin, Mayo Kliniğinde PKOS olduğu tahmin edilen kronik anovulatuvar kadınların geriye dönük analizinde artmış meme kanseri riski bulunmamıştır (165).

Sonuç olarak meme kanseri ile PKOS’un ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu kesin bir pozitif ilişki göstermek için yetersizdir.

Kanser ve Steroid Hormon Çalışması bugularına dayanarak PKOS ve overien kanser arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal overien kanserli kadınlar kontrol grubuna kıyasla artmış PKOS tanısına sahipti (166). Yaş, parite, oral kontraseptif kullanımı, infertilite ve eğitim durumu eklendikten sonra PKOS hikayesi için odds ratio 2.4 (%95 confidence interval, 1.0–5.9) istatistiksel olarak önemli bulunmuştu. Tersine, uzun süreli takipli çalışmalar PKOS’ lu kadınlarda bir artmış overien kanser riskini teyit edilememiştir (166).

Diabetes Mellitus

PKOS’lu kadınların insülin direncine sahip oldukları ve diabetes mellitus riski taşıdıklarının öğrenilmesi bu hastalığın uzun süreli sağlıkta önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. İnsülin direncinin nispeten hafif olduğu bildirilirken beşinci dekatta bu hastaların % 20–40’ında glukoz intoleransı veya tip 2 diabetes mellitus gelişecektir. Tersine, tip 2 diyabetli premenapozal kadınlar artmış PKOS riskine sahip görünmektedir. İki küçük, “cross-sectional”, kontrolsüz çalışmaya göre PKOS prevalansı % 27 ile % 52 arasındadır (167,168). PKOS hikayeli postmenapozal kadınların (% 13) kontrollerden (% 2) önemli derecede daha yüksek tip 2 diabetes mellitus oranına sahip olduğunu gösteren yeni çalışmalar ile bu veriler desteklenmiştir (169,170).

PKOS'lu ve tip 2 diyabet aile hikayesi olan kadınların, glukoz yüklemesine azalmış insülin sekresyonu cevabı gösterdikleri bulunmuştur (116). Bozuk glukoz toleransı ve diyabet için riskte olanlar sadece PKOS'lu kadınlar değildir. Birinci derece akrabalarında yaygın olarak artmış insülin konsantrasyonları bildirilmiştir (171). Son çalışmalar PKOS'lu kadınların anne ve babalarında bozuk glukoz toleransı ve diyabet için kombine sıklık oranlarının sırasıyla % 46 ve % 58 olduğunu ve bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde görülen oranlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (172). Ek olarak, PKOS'lu kadınların etkilenmiş kız kardeşlerinin onların etkilenmemiş kız kardeşlerinden daha yüksek glukoz / insülin oranına oldukları gösterilmiştir (173). Bu bulgular PKOS'lu kadınlar ve onların şimdiki aile fertlerinde glukoz metabolizmasında anormalliklere eğilimi göstermektedir.

Dislipidemi

PKOS'lu kadınlarda lipid anormallikleri normal benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid ile karakterizedir (174). Aksine olarak, total yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) olarak ve yüksek yoğunluklu lipoprotein 2 (HDL2) serum seviyeleri PKOS'da normal kadınlarınkinden önemli derecede düşüktür. Birçok risk faktöründen bağımsız olarak PKOS'nda bu lipid profili mevcut olabilirken lipid metabolizmasında bu faktörlerin etkisi önemli olabilir. Daha önceki çalışmalar açıkça gösterdi ki obezite bozuk glukoz toleransı LDL'de artma ve HDL'de azalma ile ilişkilidir. PKOS'da lipid metabolizmasında andojen fazlalığının etkisi iyi anlaşılammıştır. Benzer yaştaki normal kadınlara kıyasla PKOS'daki dislipidemi veriler vücut ağırlığı için düzeltildiği zaman daha az ayırteci olarak gözlenmiştir (175).

PKOS'da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar. Hepatik trigliserid lipaz etkisiyle çok düşük dansiteli lipoprotein ve orta dansiteli lipoprotein LDL kolesterole dönüşür. Bir diğer lipoprotein, lipoprotein –a da aterojeniktir ve LDL kolesterol yükseldiği zaman en bariz etkiye sahiptir. Hepatik trigliserid lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin HDL2'yi kolesterolden fakir HDL3'e dönüştürür. LDL kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken,

düşük HDL ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmuştur (176).

Kardiyovasküler Hastalık

Kalp hastalığına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörü bozuk glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyon olarak sıralanabilir. PKOS'lu 206 kadın ve benzer yaş ve ırktan kontrolleri karşılaştıran bir vaka kontrol çalışmasında bu ilişkiyi destekleyen kanıt bulunmuştur (177). PKOS grubu normal kontrollerden anlamlı derecede yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerine sahip bulunmuştur. VKI, açlık insülin, eksojen hormonlar, oral kontraseptifler ve yaş gibi karışık değişkenleri düzeltmek için multipl regresyon analizi kullanıldığında PKOS kadınlarda lipid anormallikleri önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Androjenler aynı zamanda lipidlerdeki değişime katkıda bulunmadı. Bu bulgular PKOS'daki dislipidemide insülin ve androjenlerinkinden ayrı yolların tutulduğunu göstermiştir.

PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskini klinik olarak gösterebilmek için PKOS hastalar ve onların benzer kontrollerinde karotis ultrasonografisinin karşılaştırılması yapılmıştır. Kardiyovasküler hastalık ile doğrudan ilişkili intima media kalınlığı PKOS'nda kontrollere göre önemli derecede artmış bulunmuştur. Ek olarak, aterosklerotik plak formasyonu PKOS grubunda iki kat daha fazla bulunmuştur (178).

PKOS'lu veya PKOS'nun en az bir belirtisini gösteren kadınların koroner damarlarında artmış arteriel lezyonlara sahip olduğunu gösteren retrospektif çalışmalar vardır (175,179). Kardiyak kateterizasyon geçiren premenopozal ve postmenopozal kadınlarda koroner arter hastalıklı kadınların hirsutizm, diyabet ve hipertansiyona sahip olma durumu daha önce koroner arter hastalığı olanlar arasında daha fazlaydı. Bir istatistiksel risk faktör modeli kullanan bir diğer analizde PKOS'lu kadınların kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış miyokardiyal infarktüs riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (180).

Yedi yüz seksen altı PKOS'lu kadında uzun dönemde sağlıkla ilgili sonuçları araştıran iki çalışmada koroner kalp hastalığı artmış risk faktörü bulunmuştur. Fakat mortalite ve morbidite benzer yaştaki kontrol grubundan farklı değildi.

PKOS ve kardiyovasküler hastalık araştırmalarında pozitif deliller:

- a) İnsülin direnci sendromu (veya metabolik sendrom)
- b) Plazminojen aktivatör sistemin inhibisyonu
- c) Yükselmiş kan basıncı
- d) Kardiak akım hızı olarak ele alınmıştır.

Artmış santral obezite varlığı, dislipidemi, insülin direnci, diabetes mellitus ve değişmiş olan androjen /östrojen oranı PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık için belirgin risk profilini oluşturur. Kardiak akım anormallikleri PKOS'da izlenmektedir (181).

PKOS'nda kardiyovasküler risk ve hiperinsülinizmi değerlendirmek için biyolojik markırlar:

- a) Açlık hiperinsülinemisi
- b) OGTT esnasında artmış insülinemi
- c) Düşük glukoz/insülin oranı
- d) Azalmış serum HDL –kolesterol seviyesi
- e) Serum SHBG seviyesinde azalma

Von Willebrand faktör antijeninin artması miyokart enfarktüsü ve serobrovasküler hastalık riskini oluşturur. Von Willebrand faktör antijen ve diabetes mellitus ile serum insülin ve trigliseritlerin korelasyonu PKOS'lu kadınlarda aterosklerotik değişiklikler için bir indikatör olarak değerlendirilebilir (182). Asemptomatik PKOS'lu hastaları kardiyovasküler hastalık için takibe almak, monitörize etmek ekonomik görülmemekle birlikte diyet, egzersiz, sigara bırakılması teşvik edilmeli, serum lipidleri sıkı takip edilmelidir. Östrojen-progesteron tedavisi ve insülin duyarlılaştırıcı ajanlar kullanılabilir.

Hipertansiyon

Retrospektif bir çalışmada patolojik olarak teyit edilen PKOS öykülü kadınların kontrollerle karşılaştırıldığında hipertansiyon oranında yaklaşık 4 kat artışa sebep oldukları bildirilmiştir (183). Ek olarak, benzer yaş kontrollerle karşılaştırıldığı zaman PKOS'lu kadınlar yükselmiş kan basıncı göstermeye eğilimlidirler. Bununla birlikte obez ve obez olmayan PKOS'lu kadınlarda kan basıncında artışlar, kontrollerinkinden daha fazla olarak görülmüştür (184). Sonuç

olarak, PKOS’nda (özellikle obez kadınlarda) insülin direncinin varlığına rağmen hipertansiyon PKOS’nda yaygın eşlik eden bir hastalık değildir.

2.2.12. Ayırıcı Tanı

Overien Hipertekozis

Hipertrikozis nadir görülen bir proliferatif bir durumdur. Overin stroması boyunca yayılmış lüteinize teka hücre adacıkları vardır (185). Şiddetli hipertekozisde aşırı derecede sıkı yapılı overlere neden olan yaygın ve kesif fibroblast gelişebilir. Bu bulgular PKOS’ndakinden belirgin olarak farklıdır (186). Serum LH seviyeleri genellikle normaldir.

Belirgin derecede yüksek serum androjen konsantrasyonları nedeniyle, bu kadınlarda şiddetli hirsutizm görülür. Bu hastaların önemli yüzdesi aynı zamanda kliteromegali, temporal saç dökülmesi, erkek tipi vücut yapısı ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon belirtileri gösterirler. GnRH verilmesinin androjen yapımını dramatik azalttığı gösterilmesine rağmen, androjen üretimi oral kontraseptif tedavisi gibi uzun süreli overien supresyonun klasik formlarına dirençli olabilir. Genellikle sirkülasyondaki insülin seviyesinin önemli ölçüde yükselmesi nedeni ile belirgin insülin direnci oluşur. Ayrıca bu hastalar obezdirler ve bu hastalarda akantosis nigrikans bulunur.

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

KAH’ı oluşturan birkaç enzimatik defekt arasında 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu PKOS’nu en iyi taklit edendir. Bu eksiklikte 17-alfa-hidroksi progesteron seviyesi artar. 17-alfa-hidroksiprogesteron bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması artmış androstenedion ve testosteron ve sonuçta hiperandrojenizme neden olur. Klinik görünümün PKOS’ndan ayırt edilemeyebileceği bilinmelidir. Bununla birlikte, şiddetli hirsutizm, kliteromegali, familyal eğilim ve kısa boy , 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını düşündüren birkaç belirti vardır.

Otozomal resesif geçer. Morfolojik olarak overlerin PKOS’ndakine benzer olarak görüldüğü bildirilmiştir. İkinci en sık enzim eksikliği 11-beta hidroksilazdır. Bu enzimdeki eksiklik 17-alfa-hidroksiprogesteron ve bu enzimin yakın prekürsörü olan 11-deoksikortizolde artma nedeniyle hafif hirsutizme yol açar. Eşlik eden hipertansiyon bu hastalığı KAH’ın 21 hidroksilaz formundan ayırt eder.

Cushing Sendromu

Cushing sendromunun klinik görünümü primer olarak adrenal tümörü veya artmış ACTH üretimi nedeniyle olan aşırı kortizol salgısı ile oluşur. Önde gelen bulgular PKOS tanısını hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstrüel düzensizliklerdir. Ay benzeri yüz, buffalo hörgücü, hipertansiyon, kas kaybı, abdominal çizgilenme, osteoporozis gibi belirtiler primer olarak kortizol fazlalığını gösterir. Sirkülasyondaki androjen seviyeleri yüksekken, aynı zamanda artmış bazal seviyeler, sirkadiyen ritmin kaybı ve deksametazona cevap olarak supresyonda yetersizlik gibi karakterize anormal kortizol sekresyonu vardır. KAH'ın tersine, overlerin dikkatli muayenesinde vakaların çoğunda PKOS'un tipik değişiklikleri görülmez.

Androjen Üreten Tümörler

Androjen üreten tümörler over ve adrenal glandlardan gelişebilir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde klinik ortaya çıkarken neoplastik süreçler oldukça hızlı gelişebilir. Aylar içinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegaliyle virilizasyonu ortaya çıkarabilir. Ayrıca, akne ve ses kalınlaşması olabilir. Şiddetli androjenik belirtilere rağmen bu tümörlerin erken dönemleri PKOS veya diğer hiperandrojenik diğer sendromları taklit edebilir. Bazen hormon üretimi aşırı kortizol ve progesteron salgısı ile birlikte olabilir (187). Semptomların ani başlaması tanıda önemli bir anahtar rol oynar.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni

Çalışmamıza Ocak 2013 - Aralık 2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na infertilite yakınmasıyla başvuran hastalar dahil edilmiştir. İnfertilite yakınmasıyla başvuran 20-42 yaş arası hastaların klinik ve endokrinolojik özellikleri belirlendi. Bu özelliklere göre 77 kişi PKOS grubu, 74 kişi PKO benzeri grubu ve 87 kişide normal kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm olgular PKOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi. Araştırmaya başlamadan önce literatüre dayalı olarak standart bir anket formu hazırlandı (Tablo 3.1). Bu anket formu PKOS'la ilişkili olabilecek faktörlerin sorgulandığı sorulardan oluşmaktaydı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12 Eylül 2012 gün ve 01 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onayları alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak tahlil ve işlemler hakkında bilgi verildi. Etik kurul onayı anlatıldı. Yazılı olarak çalışmaya katılım onayı veren hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce muayene, tetkik verilerinin kaydedileceği formlar hazırlandı.

Hastalara başvuru anında anket yapıldı. Ardından hastaların tansiyon arteriyal, bel ve kalça çevreleri ölçümleri yapıldı. Fizik muayene ve pelvik muayeneleri yapıldı. Daha sonra hastaların TVUSG değerlendirilmesi yapıldı.

Tablo 3.1 Hastalara uygulan anketteki sorular

İsim - Soyisim	
Yaş	
Toplam gebelik sayısını kaç?	
20. gebelik haftasından sonra veya 500 gramdan büyük yapılan doğum sayısını kaç?	
20. gebelik haftasından önce veya 500 gramdan küçük gebelik kaybı sayısını kaç?	
Yaşayan çocuk sayısını kaç?	
Korunmamaya rağmen gebe kalamadığınız süre ne kadar?	
Daha önce kullandığınız korunma yöntemi nedir? Ne zaman bıraktınız?	
Daha önce kadın hastalıkları ile ilgili ameliyat oldunuz mu?	
Tanı konulmuş kronik bir hastalığınız var mı? Varsa ne?	
İlk adet yaşınız kaç?	
Adetleriniz düzenli mi?	
Adetlerde kanamanız kaç gün sürüyor?	
Adetlerde kaç günü kanamasız geçiriyorsunuz?	
Kanama döneminde toplam kullandığınız ped sayısı kaç tanedir?	
Adet döneminde şiddetli ağrılarınız olur mu?	
Adet dönemlerinde ağrıya yönelik ilaç kullanımı var mı? Varsa hangi ilaç?	
Ailede PKOS öyküsü var mı? Varsa kim?	
Tüylenme yakınmanız var mı?	
Akne yakınmanız var mı?	
Saçta yağlanma yakınmanız var mı?	

PKOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı (2). PKOS tanısı, Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre oligo-anovülasyon (siklus uzunluğu >35 gün veya yılda 8 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm; $FG \geq 8$ (Şekil 2.1) veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi ve USG’de polikistik over görüntüsü (inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2–8 mm boyutlarında 12’nin üzerinde follikül sayısı) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu (2).

Hiperandrojenemi laboratuvar tanısı için serum serbest testosteron, total testosteron seviyelerine bakıldı. Androjen seviyeleri normal aralıktan yüksek seyreden hastalar endokrinoloji bölümüne yönlendirildi.

Klinik hiperandrojenizm tespiti için üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk hirsutizm yönünden değerlendirildi. Hirsutizm değerlendirilmesinde modifiye FG skorlama sistemi kullanıldı (Şekil 2.1). Bu sisteme göre her bölgeye 0 (terminal kıl gelişim yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. Bu skorlama sisteminde toplam 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak kabul edildi.

Ayrıca fizik muayenede akne varlığı, alopesi varlığı (temporal saç dökülmesi ve frontal kellik), tüylenme varlığı, yağlı cilt varlığı, android tipte obezite varlığı, ciltte kahverengi renk değişiklikleri (akantosis nigrikans), saçta kepek varlığı, karında “stria” veya derinin ince olması, galaktore varlığı değerlendirildi ve arteriel kan basıncı ölçüldü.

Rotterdam 2003 kriterlerine göre; muayene (sistemik muayene, FG skoru, transvaginal USG) ve anamnez ile PKOS tanısı konan olgulara ve sadece oligo-anovülasyon veya ultrasonografik PKO bulgusu olan PKO benzeri olgularına ve tüm kontrol grubuna siklusun ikinci veya üçüncü günü hormon (FSH, LH, E_2 , TSH, total ve serbest testosteron, açlık glukoz, prolaktin) profili incelendi.

Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah 08:00–09:00 saatleri arasında ön kol venlerinden alınan kan 2 adet jelli kuru tüpe üçer mililitre olarak aktarıldı.

Ayrıca USG’de PKO görüntüsü olan fakat klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm olmayan 74 hasta PKO benzeri grubuna alındı. TVUSG’de PKO görüntüsü olmayan normoovulatuvar 87 hasta kontrol grubu olarak alındı. PKOS

olguları için yapılan tüm muayene ve tetkikler kontrol grubu ve PKO benzeri olguları için de yapıldı. Böylece 3 grup oluşturuldu:

- Grup I: PKOS
- Grup II: PKO benzeri
- Grup III: Normal kontrol grubu şeklinde belirlendi.

Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, tespit edilen hastalar ile son 6 ay içinde hormonal ilaçlar, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Adrenal bez ve overden kaynaklanan androjen salgılayan tümörleri elemek için testosteron düzeyine bakıldı. Çalışma planlanırken testosteronun >300 ng/dl olan olgularda ileri araştırma yapılmasına karar verildi. Ancak belirlenen düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı. Kontrol grubu ise klinik olarak normal, normoovulatuvar hastalardı ve vücut ağırlığı dahil hiçbir kriter kullanılmadan seçildiler. Anamnezlerinin alınmasını takiben olguların arteriyel kan basınçları havalı manometre kullanılarak aynı araştırmacı tarafından ölçüldü. Sistolik/diastolik kan basıncı $140/90$ mmHg'nın üzeri hipertansiyon kabul edildi. Kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların [Vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m^2)] formülüne göre VKİ hesaplandı. VKİ değerlerinin 25 kg/m^2 ve üzeri olması fazla kiloluluk olarak kabul edildi. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve bel / kalça oranı 0.85 'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Hastaların bel ve kalça çevreleri hastalar ayakta, kolları yanlarda olacak şekilde ölçüldü. Bel çevresi ölçümünde göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça çevresi ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüsü kullanıldı.

Laboratuvar Ölçümleri

Tüm parametreler (FSH, LH, E_2 , TSH, total ve serbest testosteron, açlık glukoz, prolaktin) kan alındığı gün çalışıldı.

Bu çalışmada hormonal ölçümlerin tamamı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. FSH, LH, E_2 , TSH, prolaktin, total testosteron elektrokemülimesans yöntemiyle e-170, serbest testosteron immünotürbidimetrik yöntemle, glukoz kolorimetrik enzimatik yöntemle Roche modüler cihazı ile çalışıldı.

Hormon ölçümleri için önkol veninden ortalama 15 cc kan alındı ve 2500 devir/dk hızında 5 dk santrifüj edilip serumları ayrıldı.

Çalışılan parametrelerin laboratuvar kitlerine göre normal değer aralıkları: FSH: 3,5–12,5 mIU/ml, LH: 2,4–12,6 mIU/ml, E2: 12,5–166 pg/ml, PRL: 4,49–23,3 ng/ml, TSH: 0.27–4.2 uIU/ml, Açlık kan glukozu: 70–110 mg/dl, tT: 8,4–48,1 ng/dl, sT: 0–4,1 pg/ml

Tablo 3.2. Çalışma parametrelerinin birimleri

Parametre	Birim
VKİ	kg/m ²
TA	mmHg
Prolaktin	ng / ml
TSH	uIU /ml
Estradiol	pg / ml
FSH	mic. IU/mL
LH	mic. IU/mL
Glukoz	mg/dL
Total Testosteron	ng/dL
Serbest Testosteron	pg/mL

Ultrasonografi

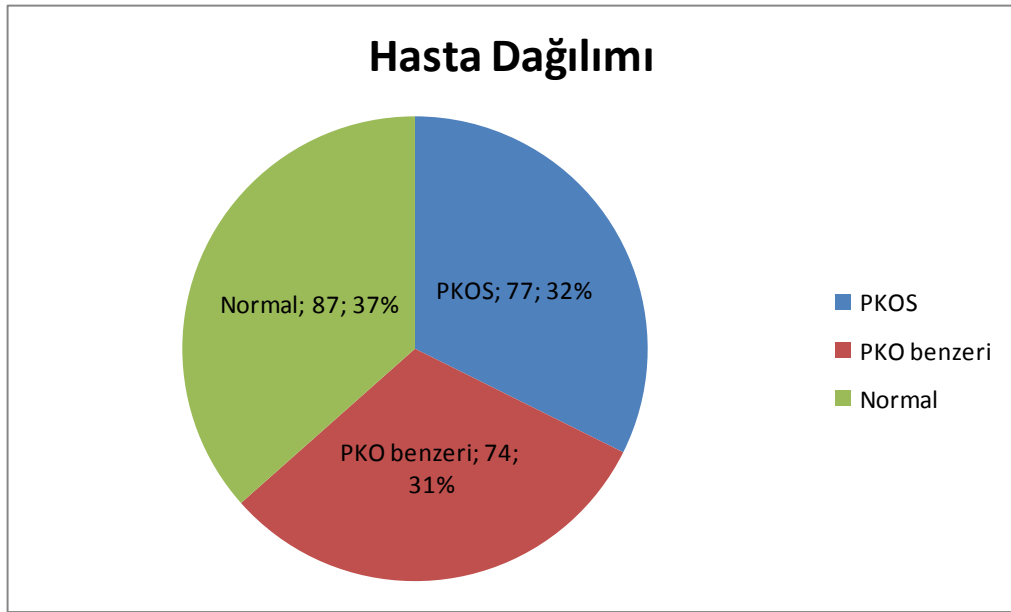
Ultrasonografik ölçümleri transvaginal olarak Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı'nda araştırmayı yapan kişi tarafından yapıldı. Hastalar jinekolojik masaya alındı ve her iki over görüntülendi. Ultrason ölçümünde 9 MHz vajinal prop donanımlı Voluson 730 Pro marka ultrasonografi cihazı kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20,0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences, IBM SPSS Inc.) programı kullanıldı. Tüm analizler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında yapılmıştır. Sürekli değişkenler için Shapiro Wilk Normallik Testi uygulanmıştır. Değişkenler normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal Wallis Testi ve değişkenler arası ilişki için Spearman Korelasyon analizi uygulandı. Tanımlayıcı istatistik olarak medyan (% 25- % 75) yüzdeler değeri verilmiştir. Kategorik değişkenler Chi-Square Testi ile analiz edilmiş; n sayıları ve yüzde değerleri verilmiştir. $p < 0.05$ olanlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İnfertilite yakınmasıyla başvuran hastalar klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak polikistik over sendromu tanısı konulan 77 hasta PKOS grubunu, sadece ultrasonografi ile overlerinde PKO görüntüsü olan 74 hasta PKO benzeri grubu, ultrasonografik PKO görüntüsü olmayan normoovulatuvar 87 hastada normal kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunun hasta dağılımı şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta grubunun (n:238) dağılımı

Tablo 4.1’de tüm hastaların ortalama demografik özellikleri sunulmuştur. İki yüz otuz sekiz kişiden oluşan hasta grubunun yaş ortalaması $27,76 \pm 4,14$ (min:20; maks:42) yıl bulunmuştur. Hasta grubunun % 78,2’i (n=178) primer infertil, % 21,8’i (n=52) sekonder infertil hastalar oluşturmaktaydı. Tablo 4.2’de hastaların gravida sayılarının normal, PKOS ve PKO benzeri gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Hastaların % 3,4’ünün (n=8) 1 yaşayan çocuğu mevcuttur. Hasta grubunun gravida ortalaması $0,32 \pm 0,75$ (min:0; maks:5) olarak, parite ortalaması $0,05 \pm 0,21$ (min:0; maks:1) olarak, abortus ortalaması $0,27 \pm 0,70$ (min:0; maks:5) olarak, yaşayan çocuk ortalaması $0,03 \pm 0,18$ (min:0; maks:1) olarak bulunmuştur. İnfertilite süresi ortalaması $3,61 \text{ yıl} \pm 2,69$ (min:1; maks:16) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.1. Tüm hastaların ortalama demografik özellikleri

Grubun Özellikleri (n=238)	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca	Minimum – Maksimum
Yaş	27,76 ± 4,14	27	20 - 42
Gravida	0,32 ± 0,75	0	0 - 5
Parite	0,05 ± 0,21	0	0 - 1
Abortus	0,27 ± 0,70	0	0 - 5
Yaşayan	0,03 ± 0,18	0	0 - 1
İnfertilite süresi	3,61 ± 2,69	3	1 - 16

Tablo 4.2. Hastaların gravida sayılarının normal, PKOS ve PKO benzeri gruplara göre dağılımı

Gravida Sayısı	PKOS (n=77)		PKO Benzeri (n=74)		Normal (n=87)		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
0	62	33,3	56	30,1	68	36,6	186
1	11	29,7	14	37,8	12	32,4	37
2	3	33,3	2	22,2	4	44,4	9
3	1	25,0	1	25,0	2	50,0	4
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
5	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2

Anket uygulanan hasta grubumuzun en az bir yıl önce bırakmış olmak şartıyla, daha önce kontrasepsiyon yöntemi kullanma durumuna göre dağılımı

tablo 4.3'te gösterilmiştir. Hastaların 155'i (% 65,1) hayatlarının hiçbir döneminde kontrasepsiyon yöntemi kullanmamıştır. 26 hasta (% 10,9) geri çekme yöntemi ile, 40 hasta (% 16,8) prezervatif ile, 14 hasta (% 5,9) hormonal kontrasepsiyon yöntemi ile, 3 hasta (% 1,3) ise rahim içi araç (RİA) yöntemi ile bir dönem kontrasepsiyon sağlamıştır.

Tablo 4.3. Hastaların kontrasepsiyon yöntemi kullanma durumuna göre dağılımı

Kontrasepsiyon Yöntemi	N (238)	%
Hiç kullanmayan	155	65,1
Coitus interruptus (geri çekme yöntemi)	26	10,9
Prezervatif	40	16,8
Hormonal kontrasepsiyon (OK ile korunmuş olanlar)	14	5,9
RİA	3	1,3

Hastaların 183'ünün (% 76,9) özgeçmişinde herhangi bir operasyon öyküsü bulunmamaktadır. Yirmi sekiz hastanın (% 11,8) dilatasyon ve küretaj (D&C), 4 hastanın (% 1,7) operatif histeroskopi (H/S) ile endometrial polipektomi, 6 hastanın (%2,5) operatif H/S ile uterin septum insizyonu, 6 hastanın (% 2,5) diagnostik laparoskopi (L/S), 3 hastanın (% 1,3) L/S ile kistektomi, 1 hastanın (% 0,4) myomektomi, 4 hastanın (% 1,7) sezaryen, 2 hastanın (% 0,8) servikal LEEP öyküsü bulunmaktadır. Hastaların cerrahi özgeçmişlerine göre dağılımı tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4. Hastaların cerrahi özgeçmiş durumuna göre dağılımı

Cerrahi özgeçmiş	N(238)	%
Operasyon öyküsü olmayan	183	76,9
D&C	28	11,8
Operatif H/S ile endometrail polipektomi	4	1,7
Operatif H/S ile uterin septum insizyonu	6	2,5
Diagnostik L/S	6	2,5
L/S ile kistektomi	3	1,3
Myomektomi	1	0,4
Sezaryen	4	1,7
LEEP	2	0,8

Hastaların 219'unun (% 92) özgeçmişinde herhangi bir sistemik hastalık bulunmamaktadır. Bir hastada (% 0,4) diabetes mellitus (DM), 1 hastada (% 0,4) astım, 8 hastada (% 3,4) hipotiroidi, 1 hastada (% 0,4) hipertiroidi, 1 hastada (% 0,4) epilepsi, 1 hastada (% 0,4) nörojenik mesane, 1 hastada (% 0,4) immün trombositopenik purpura (İTP), 3 hastada (% 1,3) romatoid artrit (RA), 2 hastada (% 0,8) sistemik lupus eritematozus (SLE) bulunmaktadır. Hastaların sistemik hastalık özgeçmişlerine göre dağılımı tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların sistemik hastalık özgeçmişlerine göre dağılımı

Sistemik hastalık özgeçmişi	N (238)	%
Kronik hastalığı olmayan	219	92
DM	1	0,4
Astım	1	0,4
Hipotiroidi	8	3,4
Hipertiroidi	1	0,4
Epilepsi	1	0,4
Nörojenik mesane	1	0,4
İTP	1	0,4
RA	3	1,3
SLE	2	0,8

Çalışmamızda yapılan anket sonuçlarına göre hastaların (n=238) %76,1'inin düzenli adet gördüğü, % 23,9'unun oligo-anovülasyon (siklus uzunluğu >35 gün veya yılda 8 siklustan az) şeklinde adet düzeni olduğu bulunmuştur. Hastaların % 41,6'sının dismenore yakınmasının bulunduğu ve bu dismenore yakınması bulunan hastaların % 58,5'inin dismenoreye bağlı non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımını öyküsü olduğu bulunmuştur. Hastaların % 61,8'inde ailesinde PKOS öyküsü bulunmazken; % 13'ünün annesinde, % 18,9'unun kardeşinde, % 6,3'ünün de teyze veya halasında PKOS öyküsü olduğu bulunmuştur. Hastalarımızın % 44,5'inde tüylenme artışı yakınması, % 22,3'ünde akne yakınması, %30,7'sinde saçta yağlanma yakınması olduğu bulunmuştur. Hastaların anket sorularına verdiği cevapların dağılımı tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların anket sorularına verdiği cevaplara göre dağılımı

		N (238)	%
Adet düzeni	Düzenli	181	76,1
	Düzensiz	57	23,9
Dismenore	Hayır	139	58,4
	Evet	99	41,6
Dismenore için ilaç kullanımı	Hayır	180	75,6
	NSAİİ kullanan	58	24,4
Ailede PKOS öyküsü	Olmayan	147	61,8
	Anne	31	13,0
	Kardeş	45	18,9
	Teyze - hala	15	6,3
Tüylenme yakınması	Hayır	132	55,5
	Evet	106	44,5
Akne yakınması	Hayır	185	77,7
	Evet	53	22,3
Saçta yağlanma yakınması	Hayır	165	69,3
	Evet	73	30,7

Çalışmamızda hastaların (n=238) boy ölçümü ortalaması $1,61 \pm 0,05$ (min:1,40; maks:1,76) metre (m), vücut ağırlığı ortalaması $66,83 \pm 13,47$ (min:40; maks:111) kilogram, VKİ ortalaması $25,66 \pm 4,76$ (min:15,06; maks:38,57) kg/m^2 , bel çevresi ölçümü ortalaması $83,87 \pm 12,44$ (min:62; maks:127) santimetre, kalça çevresi ölçümü ortalaması $103,90 \pm 9,86$ (min:84; maks:137) santimetre, bel /kalça çevresi oranı ortalaması $0,80 \pm 0,06$ (min:0,62; maks:0,97), sistolik kan basıncı ölçümü ortalaması $109,01 \pm 10,29$ (min:90; maks:145) mmHg, diastolik kan basıncı ölçümü ortalaması $67,26 \pm 7,42$ (min:60; maks:95) mmHg, ilk adet görme yaşı ortalaması $13,17 \pm 0,90$ (min:11; maks:16) yıl, adetlerinde kanamalı gün sayısı ortalaması $5,25 \pm 1,24$ (min:3; maks:10) gün, siklusta kanamasız gün sayısı ortalaması $27,83 \pm 10,31$ (min:18; maks:90) gün, adetlerinde kullanılan ped sayısı ortalaması $9,07 \pm 2,86$ (min:3; maks:20) ped olarak bulunmuştur.Tablo 4.7’de hastaların bazı klinik özelliklerinin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların bazı klinik özelliklerinin dağılımı

Klinik Özellikler(n=238)	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca	Minimum - Maksimum
Boy (m)	$1,61 \pm 0,05$	1,60	1,40 – 1,76
Vücut ağırlığı (kg)	$66,83 \pm 13,47$	65,0	40 - 111
VKİ (kg/m^2)	$25,66 \pm 4,76$	25,14	15,06 – 38,57
Bel (cm)	$83,87 \pm 12,44$	83,0	62,0 – 127,0
Kalça (cm)	$103,90 \pm 9,86$	102,0	84,0 – 137,0
Bel / Kalça oranı	$0,80 \pm 0,06$	0,80	0,62 – 0,97
Sistolik TA (mmHg)	$109,01 \pm 10,29$	110,0	90,0 – 145,0
Diastolik TA (mmHg)	$67,26 \pm 7,42$	70,0	60,0 – 95,0
İlk adet yaşı (yıl)	$13,17 \pm 0,90$	13,0	11,0 – 16,0
Kanamalı gün sayısı	$5,25 \pm 1,24$	5,0	3,0 – 10,0
Kanamasız gün sayısı	$27,83 \pm 10,31$	25,0	18,0 – 90,0
Toplam kullanılan ped sayısı	$9,07 \pm 2,86$	10,0	3,0 – 20,0

Hastalara yapılan (n=238) pelvik muayene sonucuna göre 203 kişide (% 85,3) herhangi bir patolojik bulgu rastlanmamıştır. Hastaların 33 tanesinde (% 13,9) vajinit , 2’sinde (% 0,8) kronik servisit bulgularına rastlanmıştır. Hastaların 70’inde (% 29,4) akantosis nigrikans, 97’inde (% 40,8) stria, 50’inde (% 21) erkek tipinde saç

dökülmesi, ,6'sında (% 2,5) galaktore bulgusuna rastalanmıştır. Tablo 4.8'de hastaların fizik ve pelvik muayene bulgularına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların fizik ve pelvik muayene bulgularına göre dağılımı

Fizik ve pelvik muayene bulguları		N (238)	%
Pelvik muayene	Normal Bulgular	203	85,3
	Vajinit	33	13,9
	Kronik Servisit	2	0,8
Cilt renginde değişiklik Akantosis nigrikans	Hayır	168	70,6
	Evet	70	29,4
İncelmiş deri, stria varlığı	Hayır	141	59,2
	Evet	97	40,8
Erkek tipinde saç dökülmesi	Hayır	188	79,0
	Evet	50	21,0
Galaktore bulgusu	Hayır	232	97,5
	Evet	6	2,5

Hastaların (n=238) yapılan fizik muayene ile hesaplanan FG skoru ortalaması $6,29 \pm 4,25$ (min:2; maks:28) olarak bulunmuştur. Yapılan TVUSG ile sağ overdeki antral follikül sayısı ortalaması $9,54 \pm 3,99$ (min:2; maks:18), sol overdeki antral follikül sayısı ortalaması $9,68 \pm 4,20$ (min:0; maks:20), toplam antral follikül sayısı (AFS) ortalaması $19,23 \pm 7,85$ (min:2 ; maks:36) olarak bulunmuştur. Hastalara yapılan laboratuvar tetkiklerinde kanda ölçülen FSH ortalaması $6,18 \pm 1,91$ (min:3,39; maks:20,29) mIU/mL, LH ortalaması $6,97 \pm 3,46$ (min:1,64; maks:28,93) mIU/mL, LH / FSH oranı ortalaması $1,20 \pm 0,70$ (min:0,22; maks:5,69), E2 ortalaması $48,25 \pm 18,77$ (min:3,98; maks:161) pg/ml, TSH ortalaması $2,36 \pm 1,80$ (min:0,38; maks:20,43) uIU/ml, açlık glukozu ortalaması $87,25 \pm 12,60$ (min:71; maks:258) mg/dL, prolaktin ortalaması $16,74 \pm 7,35$ (min:4,10; maks:54,94) ng/ml, total testosteron ortalaması $27,36 \pm 16,22$ (min:2,5; maks:134) ng/dL, serbest testosteron ortalaması $2,09 \pm 1,68$ (min:0,22; maks:18,01) pg/mL olarak bulunmuştur. Tablo 4.9'da hastaların TVUSG ve laboratuvar bulgularına göre dağılımları verilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların TVUSG ve laboratuvar bulgularına göre dağılımı

Hastaların laboratuvar ve TVUSG bulguları (N=238)	Ortalama \pm Standart Sapma	Ortanca	Minimum - Maksimum
FG skoru	6,29 \pm 4,25	4	2 - 28
Sağ overdeki antral follikül sayısı	9,54 \pm 3,99	11	2 - 18
Sol overdeki antral follikül sayısı	9,68 \pm 4,20	11	0 - 20
Toplam antral follikül sayısı	19,23 \pm 7,85	22	2 - 36
FSH (mIU/mL)	6,18 \pm 1,91	5,88	3,39 - 20,29
LH (mIU/mL)	6,97 \pm 3,46	6,44	1,64 - 28,93
LH / FSH	1,20 \pm 0,70	1,06	0,22 - 5,69
E2 (pg/ml)	48,25 \pm 18,77	44,63	3,98 - 161,0
TSH (uIU/ml)	2,36 \pm 1,80	2,02	0,38 - 20,43
Açlık glukozu (mg/dL)	87,25 \pm 12,60	86,50	71 - 258
Prolaktin (ng /ml)	16,74 \pm 7,35	15,58	4,10 - 54,94
Total testosteron (ng/dL)	27,36 \pm 16,22	24,45	2,5 - 134
Serbest testosteron (pg/mL)	2,09 \pm 1,68	1,84	0,22 - 18,01

Çalışmamızda hastaların anket sorularına verdiği cevapların gruplara göre dağılımı tablo 4.10'da verilmiştir. Buna göre oligo-anovülasyon (siklus uzunluğu >35 gün veya yılda 8 siklustan az) şeklinde adet görenlerin tamamının (n=57) PKOS'lu olduğu bulunmuştur. Dismenore yakınması olan olguların % 30,3'ü PKOS, % 27,3'ü PKO benzeri, % 42,4'ü normal gruba ait olgular idi. Dismenore yakınmasında gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık (p=0,271) bulunmamıştır. Dismenoreye bağlı NSAİİ kullanan hastaların % 36,2'si PKOS, % 31'i PKO benzeri, % 32,8'i normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. Dismenoreye bağlı ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan farklılık (p=0,721) bulunmamıştır. Soygeçmişinde annesinde PKOS öyküsü olanların % 48,4'ü PKOS, % 35,5'i PKO benzeri, % 16,1'i normal gruba; kardeşinde PKOS öyküsü olanların % 51,1'i PKOS, % 22,2'si PKO benzeri, % 26,7'si normal gruba; teyze veya halasında PKOS öyküsü olanların % 40'ı PKOS, % 13,3'ü PKO benzeri, % 46,7'si normal gruba ait bulunmuştur. PKOS'lu grupla, PKO benzeri ve normal grup arasında ailesinde PKOS öyküsü olması açısından istatistiksel olarak çok önemli düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,001). PKOS'lu grubun ailesinde, PKOS görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Tüylene yakınması olanların % 59,4'ü PKOS, %

23,6'sı PKO benzeri, % 17'si normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. PKOS'lu grupla, PKO benzeri ve normal grup arasında son bir yılda tüylenme artışı yakınması olması açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS'lu hastalarda son bir yılda tüylenme artışı yakınması daha fazla bulunmuştur. Akne yakınması olanların % 54,7'si PKOS, % 20,8'i PKO benzeri, % 24,5'i normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. PKOS'lu grupla, PKO benzeri ve normal grup arasında akne yakınması olması açısından istatistiksel olarak ($p<0,001$) ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda akne yakınması daha fazla bulunmuştur. Saçta yağlanma yakınması olanların % 46,6'sı PKOS, %17,8'i PKO benzeri, % 35,6'sı normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. PKOS'lu grupla, PKO benzeri ve normal grup arasında saçta yağlanma yakınması olması açısından istatistiksel olarak çok önemli düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.002$). PKOS'lu hastalarda saçta yağlanma yakınması daha fazla bulunmuştur.

Tablo 4.10. Anket sorularına verilen cevapların gruplara göre dağılımı

		PKOS (n=77)		PKO Benzeri (n=74)		Normal (n=87)		Toplam	İstatistik
		n	%	n	%	n	%		
Adet Düzeni	Düzenli	20	11,0	74	40,9	87	48,1	181	p<0,001
	Düzensiz	57	100	0	0	0	0	57	
Dismenore	Hayır	47	33,8	47	33,8	45	32,4	139	P=0,271
	Evet	30	30,3	27	27,3	42	42,4	99	
Dismenore sebebiyle ilaç	Kullanmayan	56	31,1	56	31,1	68	37,8	180	p=0,721
	NSAİİ kullanan	21	36,2	18	31,0	19	32,8	58	
Ailede PKOS öyküsü	Olmayan	33	22,4	51	34,7	63	42,9	147	p=0,001
	Anne	15	48,4	11	35,5	5	16,1	31	
	Kardeş	23	51,1	10	22,2	12	26,7	45	
	Teyze - Hala	6	40,0	2	13,3	7	46,7	15	
Tüülenme Yakınması	Hayır	14	10,6	49	37,1	69	52,3	132	p<0,001
	Evet	63	59,4	25	23,6	18	17,0	106	
Akne Yakınması	Hayır	48	25,9	63	34,1	74	40,0	185	p<0,001
	Evet	29	54,7	11	20,8	13	24,5	53	
Saçta Yağlanma Yakınması	Hayır	43	26,1	61	37,0	61	37,0	165	p=0,002
	Evet	34	46,6	13	17,8	26	35,6	73	

Yapılan fizik muayene ile erkek tipinde saç dökülmesi olanların % 58'i PKOS , % 12'si PKO benzeri, % 30'u normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda erkek tipinde saç dökülmesinin daha fazla görüldüğüne yönelik istatistiksel olarak (p<0,001) ileri düzeyde önemli sonuçlar bulunmuştur. Ciltte renk değişimi, akantosis nigrikans olanların % 48,6'sı PKOS, % 24,3'ü PKO benzeri, % 27,1'i normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda ciltte renk değişimi, akantosis nigrikans daha fazla görüldüğüne yönelik istatistiksel olarak (p=0.003) çok önemli düzeyde anlamlı sonuçlar bulunmuştur. İnce deri, stria olanların % 49,5'i PKOS, % 27,8'i PKO benzeri, % 22,7'si normal gruba ait hastalar olarak bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda ince deri, "strianın" daha fazla görüldüğüne yönelik istatistiksel olarak çok önemli düzeyde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (p=0.003). PKOS'lu hastalardan 1'inde, PKO benzeri hastaların 5'inde

galaktore bulunmuştur. Tablo 4.11’de hastaların fizik muayene bulgularına göre PKOS, PKO benzeri ve normal gruba göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların fizik muayene bulgularına göre PKOS, PKO benzeri, normal gruba göre dağılımı

		PKOS (n=77)		PKO Benzeri (n=74)		Normal (n=87)		Toplam	İstatistik
		n	%	n	%	n	%		
Erkek tipinde saç dökülmesi	Hayır	48	25,5	68	36,2	72	38,3	188	p<0,001
	Evet	29	58,0	6	12,0	15	30,0	50	
Akantosis nigrikans	Hayır	43	25,6	57	33,9	68	40,5	168	p=0,003
	Evet	34	48,6	17	24,3	19	27,1	70	
İncelmiş deri, stria varlığı	Hayır	29	20,6	47	33,3	65	46,1	141	p<0,001
	Evet	48	49,5	27	27,8	22	22,7	97	
Galaktore	Hayır	76	32,8	69	29,7	87	37,5	232	P=0,009
	Evet	1	16,7	5	83,3	0	0	6	

Tablo 4.12’de hastaların bazı klinik özelliklerinin normal, PKOS ve PKO benzeri gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması $28,96 \pm 4,34$, PKOS’lu hastalarda $26,97 \pm 3,94$, PKO like olgularda $27,17 \pm 3,82$ olarak bulunmuştur. Yaş, gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı, yaşayan çocuk sayısı, infertilite süresi ve boy uzunluğu bakımından istatistiksel açıdan ($p>0,05$) her üç grup arasında farklılık bulunmamıştır.

Yapılan ölçümlerle elde edilen kilo, VKI, bel, kalça, bel/kalça oranı değerine göre PKOS’lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS’lu olguların kilo, VKI, bel, kalça, bel/kalça oranı PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ölçümlerle elde edilen kilo, VKI, bel, kalça, bel/kalça oranı değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=1,000$).

Yapılan ölçümlerle elde edilen sistolik tansiyon (TA) değerine göre PKOS’lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS’lu olguların sistolik TA değeri PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur.

Yapılan ölçümlerle elde edilen sistolik TA değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,118$). Ama yapılan ölçümlerle elde edilen diastolik TA değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark bulunmuştur ($p=0,028$). Varyans analizinde PKO benzeri olguların diastolik TA değeri normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Diastolik TA değerine göre PKOS'lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların diastolik TA değeri PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur

PKOS'lu grubun PKO benzeri gruba göre daha erken yaşta adet görmeye başladığına yönelik istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı sonuçlar bulunmuştur ($p=0,049$). Siklusta kanama olan gün sayısı bakımından istatistiksel açıdan ($p=0,586$) her üç grup arasında farklılık bulunmamıştır. PKOS'lu hastaların kanamasız olan gün sayısının daha fazla olduğuna yönelik istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli sonuç bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS'lu grupta mens döneminde kullanılan toplam ped sayısının normal gruba göre daha fazla olduğuna yönelik istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı sonuçlar bulunmuştur ($p=0,025$).

Tablo 4.12. Hastaların bazı klinik özelliklerinin normal, PKOS ve PKO benzeri gruplarına göre dağılımı

Klinik Özellik	PKOS		PKO Benzeri		Normal		İstatistik
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	
Yaş	26,97 ± 3,94	26 (24 - 29)	27,17 ± 3,82	26 (24 - 30)	28,96 ± 4,34	28 (26 - 31)	P=1,000
Gravida	0,25 ± 0,59	0 (0 - 0)	0,35 ± 0,80	0 (0 - 0)	0,35 ± 0,83	0 (0 - 0)	p=0,783
Parite	0,02 ± 0,16	0 (0 - 0)	0,05 ± 0,22	0 (0 - 0)	0,06 ± 0,25	0 (0 - 0)	p=0,449
Abortus	0,23 ± 0,55	0 (0 - 0)	0,29 ± 0,73	0 (0 - 0)	0,28 ± 0,79	0 (0 - 0)	p=0,756
Yaşayan	0,01 ± 0,11	0 (0 - 0)	0,02 ± 0,16	0 (0 - 0)	0,05 ± 0,23	0 (0 - 0)	p=0,270

Tablo 4.12. Hastaların bazı klinik özelliklerinin normal, PKOS ve PKO benzeri gruplarına göre dağılımı (devamı)

Klinik Özellik	PKOS		PKO Benzeri		Normal		İstatistik
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	
İnfertilite süresi	3,58 ± 2,19	3 (2 – 5)	3,50 ± 2,13	3 (2 – 5)	3,72 ± 2,76	3 (2 – 5)	p=0,994
Boy	1,61 ± 0,05	1,62 (1,58 - 1,65)	1,60 ± 0,06	1,60 (1,57 - 1,64)	1,61 ± 0,06	1,60 (1,57 - 1,65)	p=0,322
Kilo	74,66 ± 13,89	73 (64 – 86)	63,18 ± 11,26	62 (55 – 70)	63,01 ± 11,87	64 (54 – 67)	p<0,001†,Ψ p=1,000 Ω
VKİ	28,50 ± 4,96	27,54 (23,87 – 33,05)	24,45 ± 3,60	23,94 (21,96 – 26,94)	24,16 ± 4,36	24,34 (20,79 – 26,66)	p<0,001†,Ψ p=1,000 Ω
Bel	91,31 ± 12,82	90 (80– 100)	80,93 ± 10,37	81 (74– 86)	79,79 ± 10,77	80 (70– 87)	p<0,001†,Ψ p=1,000 Ω
Kalça	107,94 ± 10,36	105 (100 - 118)	102,32 ± 8,45	100 (95 -110)	101,67 ± 9,52	102 (95 -110)	P=0,002† P=0,003Ψ p=1,000 Ω
Bel / Kalça	0,84 ± 0,05	0,85 (0,80 - 0,87)	0,79 ± 0,06	0,78 (0,74 - 0,83)	0,78 ± 0,06	0,78 (0,72 -0,82)	p<0,001†,Ψ p=1,000 Ω
Sistolik TA	117,85 ± 8,44	120 (110 – 120)	106,62 ± 7,54	110 (100 – 110)	103,21 ± 8,48	100 (100 – 110)	p<0,001†,Ψ p=0,118 Ω
Diastolik TA	72,72 ± 7,23	70 (70 – 80)	66,01 ± 5,85	65 (60 – 70)	63,50 ± 5,86	60 (60 – 70)	p<0,001†,Ψ p=0,028 Ω
İlk Adet Yaşı	13,05 ± 0,85	13 (12 – 14)	13,39 ± 0,90	13 (13 – 14)	13,09 ± 0,93	13 (13 – 13)	p=0,049 Ψ p=1,000† p=0,069 Ω
Kanamalı Gün Sayısı	5,37 ± 1,34	5 (4 – 6)	5,28 ± 1,06	5 (4 – 6)	5,11 ± 1,27	5 (4 – 6)	p=0,586
Kanamasız Gün Sayısı	36,32 ± 14,52	35 (25 – 40)	23,75 ± 1,94	24 (23 – 25)	23,79 ± 2,85	24 (22 – 25)	p<0,001†,Ψ p=1,000 Ω
Toplam Kullanan Ped Sayısı	9,66 ± 3,29	10 (8 – 12)	8,95 ± 1,93	10 (8 – 10)	8,66 ± 3,05	8 (7 – 10)	p=0,025 † p=0,355Ω p=0,919 Ψ

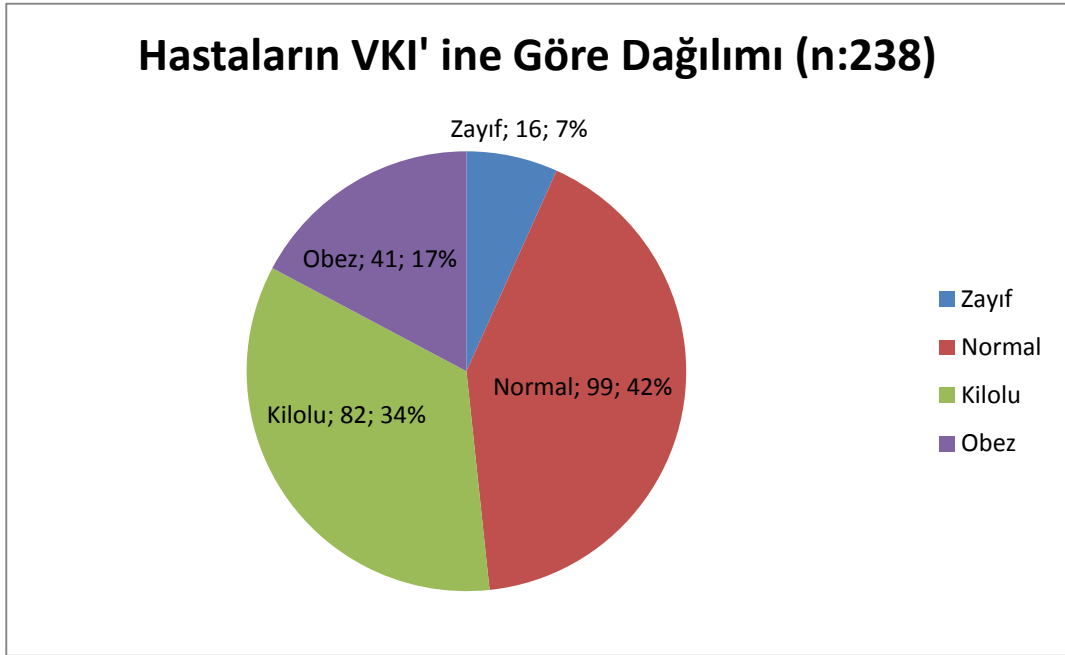
†: normal ve PKOS

Ω:normal ve PKO benzeri

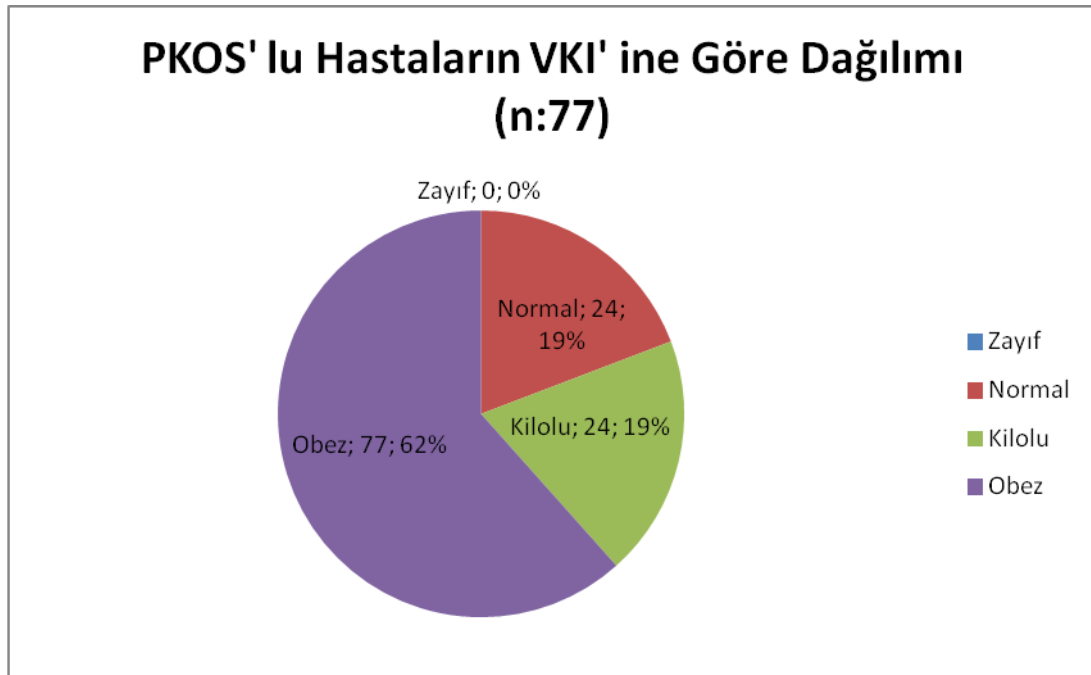
Ψ:PKOS ve PKO benzer

Şekil 4.2’de hastaların VKİ’ine göre dağılımı verilmiştir. Hastaların % 42’sini normal VKİ’ine sahip hastalar oluştururken; % 16’sı zayıf, % 34’ü kilolu, % 17’si obez hastalardan oluşmaktaydı. Şekil 4.3’de PKOS’lu hastaların VKİ’ine göre

dağılımı verilmiştir. Hastaların % 62'sini obez hastalar oluştururken; % 19'u kilolu ve % 19'u normal VKİ'ine sahip hastalardan oluşmaktaydı.

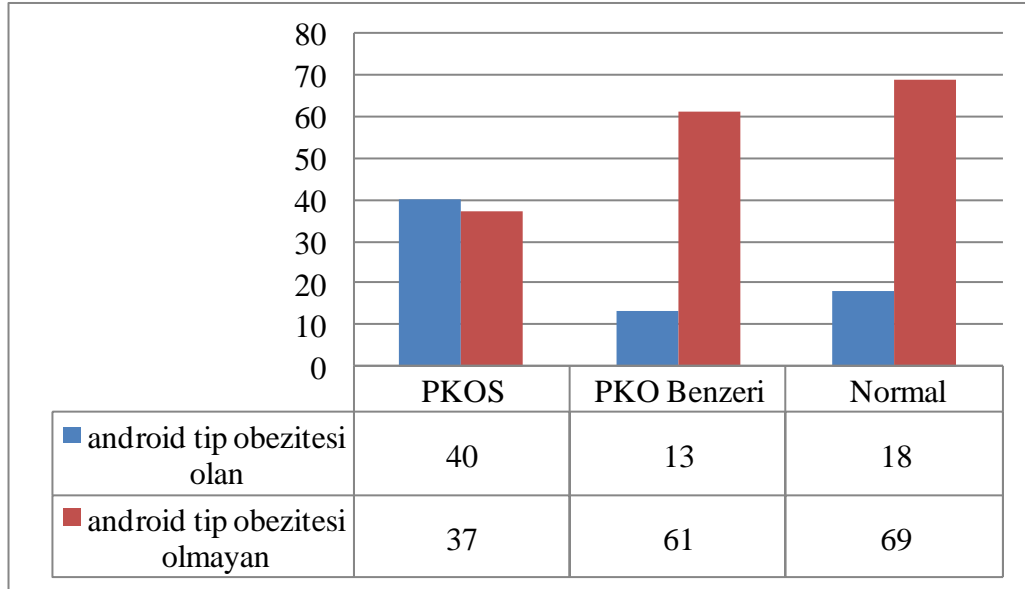


Şekil 4.2. Hastaların VKİ' ine göre (n=238) dağılımı



Şekil 4.3. PKOS' lu hastaların VKİ' ine göre (n=77) dağılımı

Şekil 4.4'te hastaların android tipte obezite durumuna göre dağılımı verilmiştir. Hastaların (n=238) % 29,8'inde android tipte obezite bulunmuştur. Android tipte obezitesi olan hastaların (n=71) % 56,3'ünü PKOS'lu grup oluşturmaktaydı.



Şekil 4.4. Hastaların android tip obezite durumuna göre (n=238) dağılımı

Tablo 4.13'te hastaların laboratuvar ve TVUSG bulgularının normal, PKOS ve PKO benzeri olgularına göre dağılımı verilmiştir. Buna göre FG skoru için PKOS'lu grupla, PKO benzeri ve normal grupları arasında istatistiksel ($p < 0,001$) olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur. Varyans analizinde PKOS'lu olguların FG skoru normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Varyans analizinde PKO benzeri olgularla normal olgular arasında FG skoru açısından ($p = 0,270$) farklılık saptanamamıştır. PKOS'lu olgularda hirsutizm daha sık görülmekte iken; PKO benzeri ve normal grup arasında hirsutizm bulunma sıklığı açısından farklılık bulunmamıştır.

TVUSG ile sağ ve sol overde saptanan follikül sayısı için PKOS'lu grupla normal grup arasında ve PKO benzeri grupla normal grup arasında istatistiksel açıdan ($p < 0,001$) ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur. PKOS ve PKO benzeri olgularında sağ ve sol overdeki follikül sayısı normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Sağ ve sol overde saptanan follikül sayısı için PKOS'lu grupla

PKO benzeri grup arasında istatistiksel açıdan ($p=0,022$) ($p=0,013$) önemli düzeyde farklılık bulunmuştur. PKOS'lu grupta sağ ve sol overdeki follikül sayısı PKO benzeri gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Toplam AFS için PKOS'lu grupla, PKO benzeri ve normal grup arasında; PKO benzeri grupla normal grup arasında istatistiksel açıdan ($p<0,001$) ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur. PKOS'lu grupta toplam AFS, PKO benzeri ve normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. PKO benzeri grupta toplam AFS, normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Kandan ölçülen FSH değerine göre PKOS'lu grup ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların FSH değeri normal olgulara göre daha düşük bulunmuştur. Kandan ölçülen FSH değerine göre PKO benzeri grup ve normal grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,022$). Varyans analizinde PKO benzeri olguların FSH değeri normal olgulara göre daha düşük bulunmuştur. Kandan ölçülen FSH değerine göre PKOS'lu grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p=0,085$).

Kandan ölçülen LH değerine göre PKOS'lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri derecede önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların LH değeri PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Kandan ölçülen LH değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=1,000$).

LH / FSH oranına göre PKOS'lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli fark bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların LH / FSH oranı PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. LH / FSH oranına göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,460$). LH / FSH oranı 2'den büyük olan olguların 21'i PKOS'lu, 2'si PKO benzeri gruba ait hastalardan oluşmakta idi. Şekil 4.5'de hastaların LH / FSH oranına göre dağılımı verilmiştir.

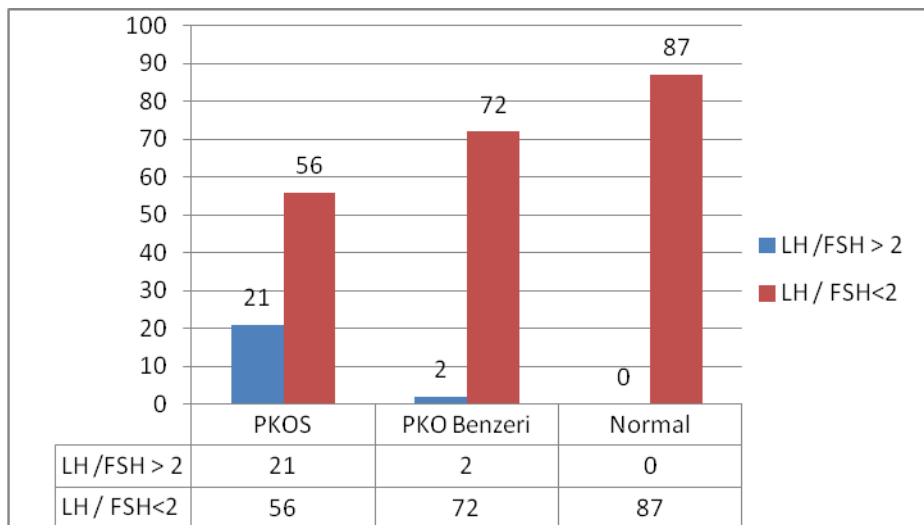
Kandan ölçülen açlık glukoz değerine göre PKOS'lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların açlık glukoz değeri PKO benzeri

ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Kandan ölçülen açlık glukoz değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p=0,637$).

Kandan ölçülen total testosteron (tT) değerine göre PKOS'lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların tT değeri PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Kandan ölçülen tT değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunamamıştır ($p=0,608$).

Kandan ölçülen serbest testosteron (sT) değerine göre PKOS'lu grup ile PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Varyans analizinde PKOS'lu olguların sT değeri PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Kandan ölçülen sT değerine göre normal grup ve PKO benzeri grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık bulunmuştur ($p=0,032$). İstatistiksel açıdan yapılan varyans analizinde PKO benzeri olguların sT değeri normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur.

Kandan ölçülen E2, TSH ve prolaktin değerine göre PKOS'lu, PKO benzeri ve normal grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ($p=0,120$, $p=0,360$, $p=0,156$).



Şekil 4.5. Hastaların LH / FSH oranına göre dağılımı

Tablo 4.13. Hastaların laboratuvar ve TVUSG bulgularının normal, PKOS ve PKO benzeri olgulara göre dağılımı

Hastaların laboratuvar ve TVUSG bulguları	PKOS		PKO Benzeri		Normal		İstatistik
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca(%25 - %75)	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (%25 - %75)	
FG Skoru	10,62 ± 4,49	10 (8 – 12)	4,32 ± 1,33	4 (3 – 6)	4,13 ± 2,39	4 (3 – 4)	p=0,270 Ω p<0,001†, Ψ
Sağ overdeki antral follikül sayısı	12,83 ± 2,25	13 (12 – 14)	11,55 ± 1,37	12 (10 – 12)	4,91 ± 1,73	5 (4 – 6)	p<0,001†, Ω p=0,022 Ψ
Sol overdeki antral follikül sayısı	13,20 ± 2,24	13 (12 – 14)	11,78 ± 1,47	12 (10 – 13)	4,79 ± 1,82	4 (4 – 6)	p<0,001†, Ω p=0,013 Ψ
Toplam antral follikül sayısı	26,03 ± 3,67	26 (24 – 27)	23,33 ± 1,40	23 (22 – 24)	9,71 ± 2,93	9 (8 – 12)	p<0,001†, Ω, Ψ
FSH (m IU/mL)	5,54 ± 1,30	5,48 (4,62 – 6,29)	5,98 ± 1,37	5,79 (4,73 – 7,05)	6,92 ± 2,45	6,64 (5,65 – 7,52)	p=0,085 Ψ p<0,001† p=0,022 Ω
LH (m IU/mL)	9,23 ± 4,48	8,78 (6,66 – 10,60)	5,91 ± 2,04	5,72 (4,36 – 7,13)	5,86 ± 2,23	5,54 (4,42 – 6,88)	P=1,000Ω p<0,001†, Ψ
LH / FSH	1,73 ± 0,87	1,61 (1,15 – 2,05)	1,02 ± 0,45	0,97 (0,76 – 1,19)	0,89 ± 0,35	0,83 (0,67 – 1,17)	p=0,460 Ω p<0,001†, Ψ
E2 (pg ml)	50,68 ± 21,44	46,25 (38,19 – 54,50)	43,56 ± 15,32	42,83 (34,48 – 52,62)	50,09 ± 18,39	44,25 (35,10 – 66,01)	p=0,120
TSH(uIU/ml)	2,35 ± 1,07	2,02 (1,62 – 2,77)	2,61 ± 2,85	1,81 (1,41 – 2,61)	2,15 ± 0,99	2,24 (1,44 – 2,78)	p=0,360
Açlık glukozu (mg/dL)	91,18 ± 20,50	89 (85– 92)	86,09 ± 5,40	85 (82– 89)	84,75 ± 4,46	85 (81– 88)	p=0,637 Ω p<0,001† p=0,001Ψ
Prolaktin (ng/ml)	16,13 ± 7,51	15,17 (11,61 – 18,76)	18,33 ± 9,19	17,46 (12,37 – 22,58)	15,94 ± 4,94	15,45 (12,70 – 18,55)	p=0,156
Total testosteron (ng/dL)	37,46 ± 22,68	32,24 (25,56 – 36,75)	23,24 ± 7,99	24,35 (17,43 – 28,25)	21,92 ± 8,98	19,42 (18,44 – 24,80)	p=0,608 Ω p<0,001†, Ψ
Serbest testosteron (pg/mL)	3,25 ± 2,05	2,89 (2,24 – 3,80)	1,63 ± 0,68	1,59 (1,20 – 1,98)	1,45 ± 1,37	1,20 (0,93 – 1,55)	p=0,032 Ω p<0,001†, Ψ

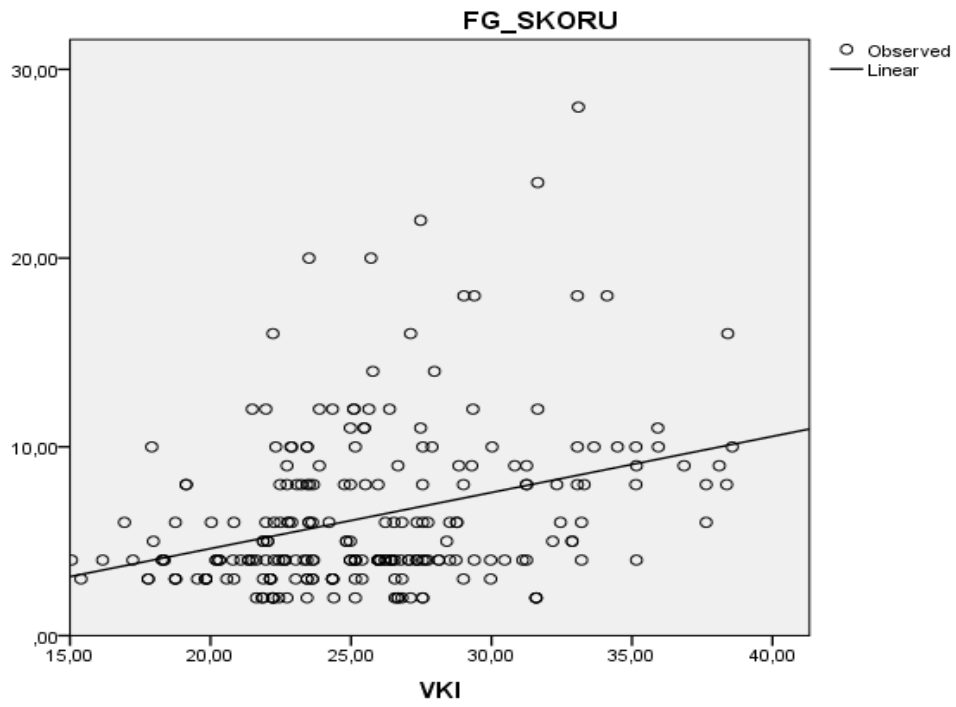
†:normal ve PKOS, Ω:normal ve PKO benzeri, Ψ:PKOS ve PKO benzeri

Çalışma kapsamına alınan olguların (n=238) FG skoru ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin pearson korelasyon analizi ile karşılaştırılması tablo 4.14'de verilmiştir. Buna göre FG skoru ile VKI, bel / kalça oranı, LH / FSH oranı, E2, tT ve sT düzeyi ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna göre VKI, bel / kalça oranı, LH / FSH oranı, E2, tT ve sT düzeyi arttıkça FG skorunun arttığına ilişkin istatistiksel ileri düzeyde önemli sonuçlar bulunmuştur ($p<0,001$). FG skoru ile VKI arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.6'da, bel / kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.7'de, LH / FSH oranı arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.8'de, E2 düzeyi arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.9'da, tT arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.10'da, sT arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.11'de verilmiştir.

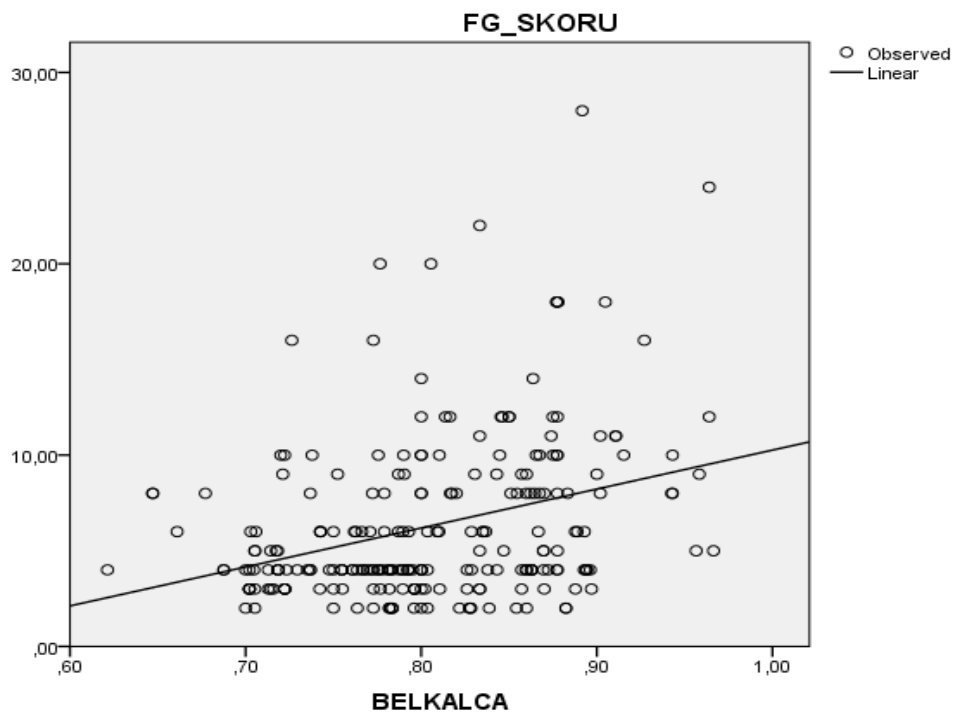
Tablo 4.14. Çalışmamıza alınan tüm olguların (n=238) FG skoru ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin Pearson Korelasyon analizi ile karşılaştırılması

Parametre	r	p	
VKI	0,330	$p<0,001$	Pozitif ilişki
Bel / kalça oranı	0,317	$p<0,001$	Pozitif ilişki
LH / FSH oranı	0,426	$p<0,001$	Pozitif ilişki
E2	0,148	$p=0,023$	Pozitif ilişki
Total testosteron	0,542	$p<0,001$	Pozitif ilişki
Serbest testosteron	0,657	$p<0,001$	Pozitif ilişki

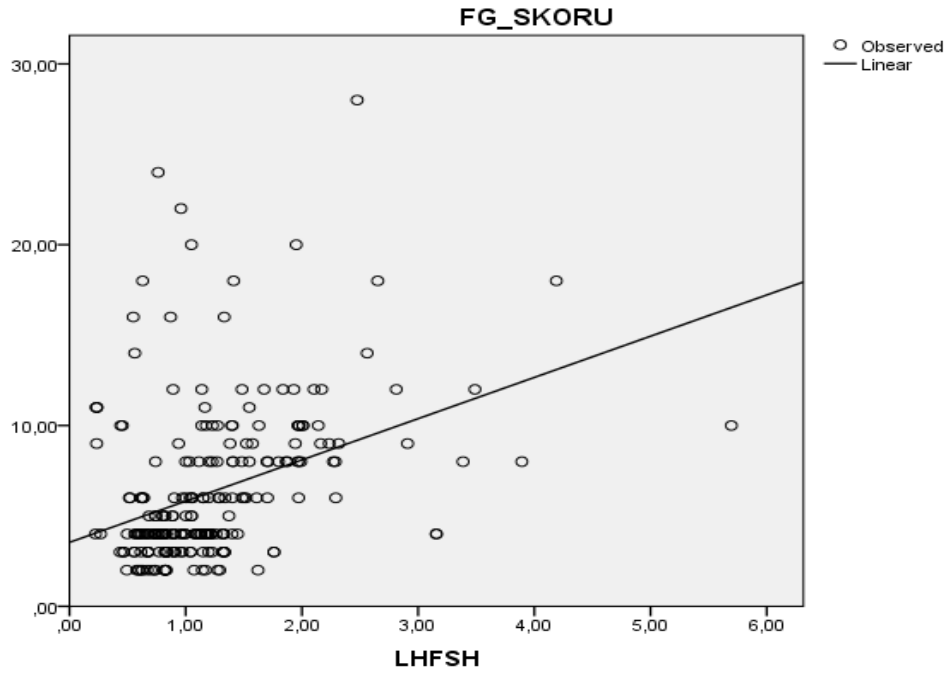
* Pearson (two-tailed) korelasyon analizinde $p<0.05$



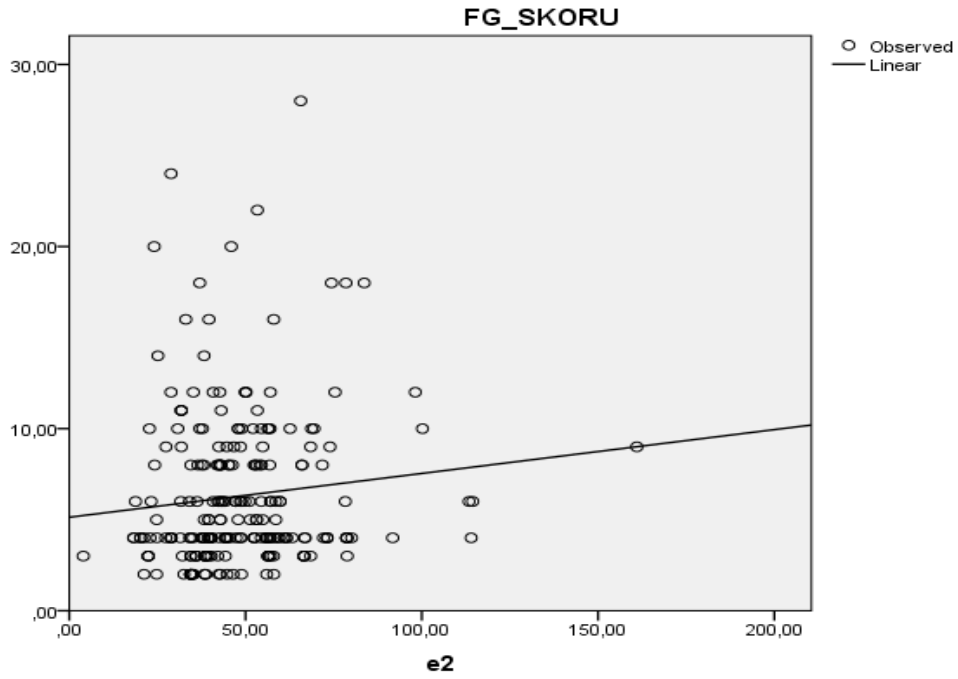
Şekil 4.6. FG skoru ile VKI arasındaki korelasyon grafiği



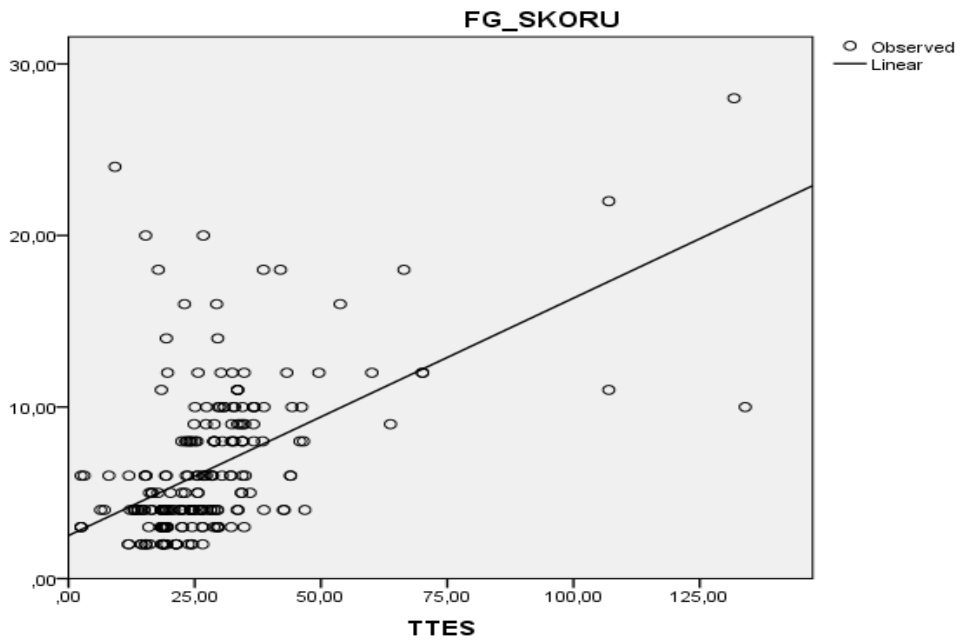
Şekil 4.7. FG skoru ile bel / kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği



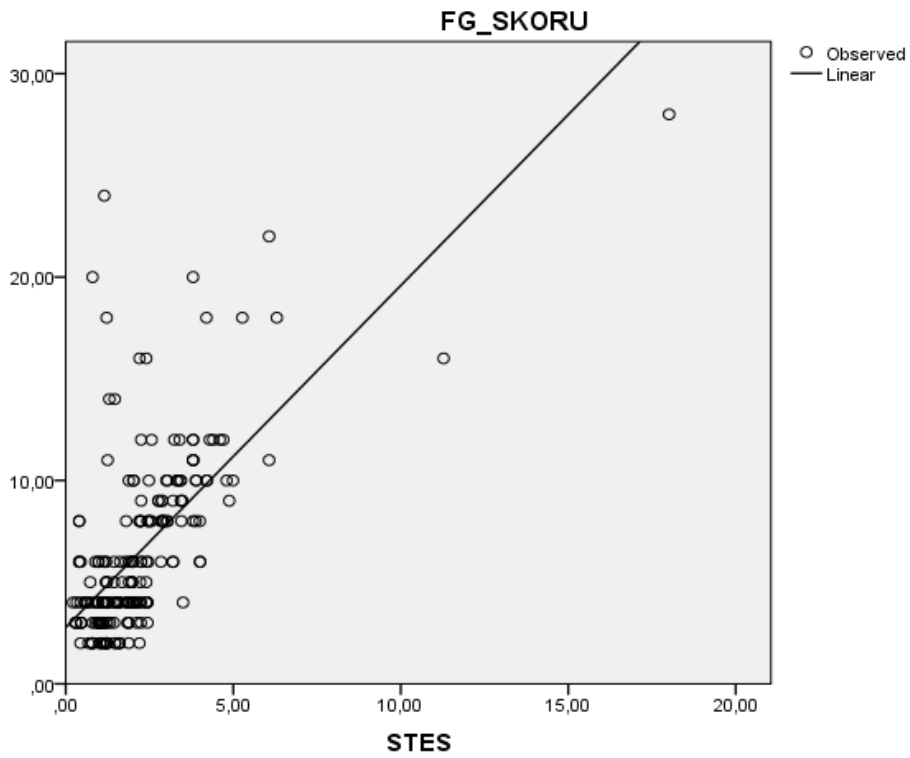
Şekil 4.8. FG skoru ile LH / FSH oranı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.9. FG skoru ile E2 düzeyi arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.10. FG skoru ile tT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği



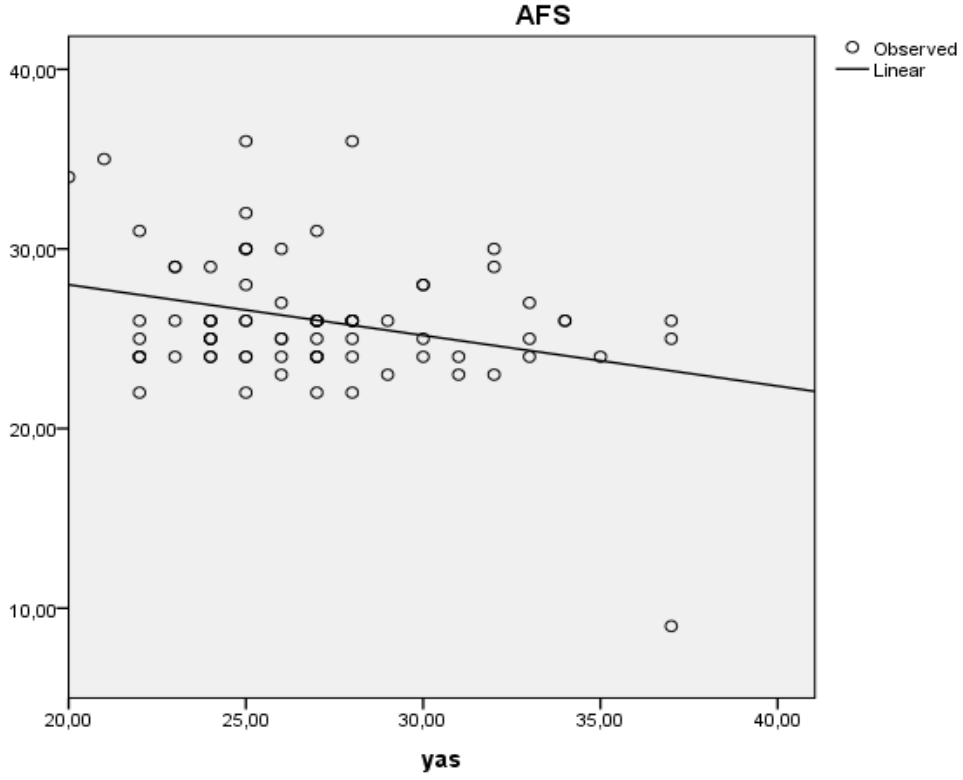
Şekil 4.11. FG skoru ile sT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

PKOS, PKO benzeri ve normal grup için toplam AFS ile yaş ilişkisinin pearson korelasyon analizi ile karşılaştırılması tablo 4.15’de verilmiştir. Buna göre toplam AFS ile yaş arasında normal grup için istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde ilişki bulunmuşken ($p=0,003$); PKOS ve PKO benzeri grup için istatistiksel açıdan ilişki bulunamamıştır ($p=0,216$, $p=0,876$). Normal grupta toplam AFS ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Yani normal grupta yaş arttıkça toplam AFS korele bir şekilde azalmaktadır. Aynı ilişki PKOS ve PKO benzeri grup için tespit edilememiştir. PKOS’lu grupta toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.12’de, PKO benzeri grupta toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.13’de, normal grupta toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.14’de gösterilmiştir.

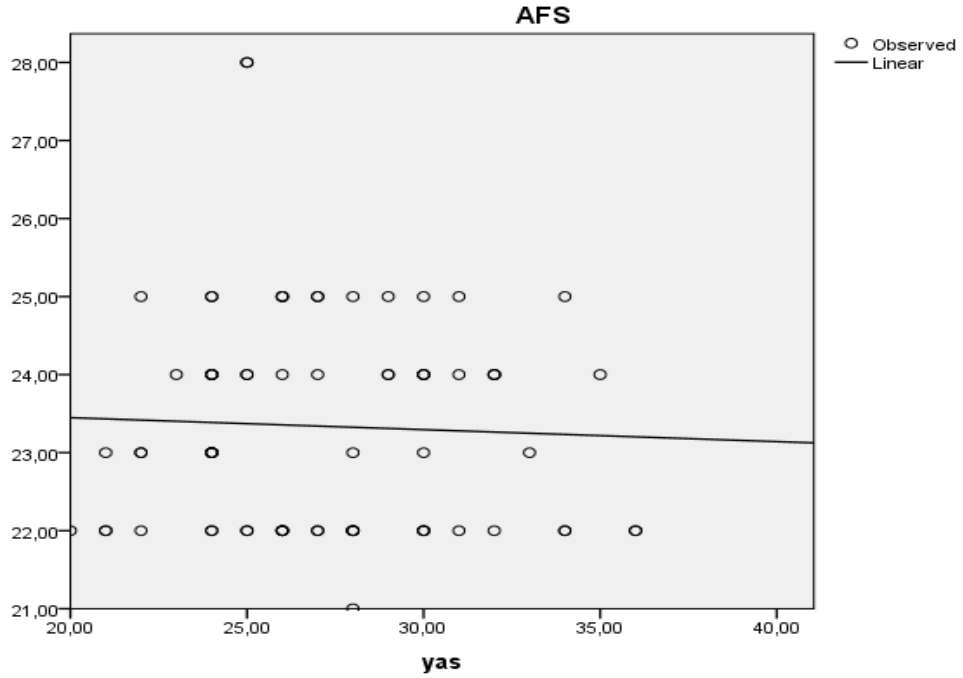
Tablo 4.15. PKOS, PKO benzeri ve normal grup için toplam AFS ile yaş ilişkisinin Pearson Korelasyon analizi ile karşılaştırılması

Parametre	r	p	
PKOS	-0,143	$p=0,216$	Negatif ilişki
PKO benzeri	-0,018	$p=0,876$	Negatif ilişki
Normal	-0,317	$p=0,003$	Pozitif ilişki

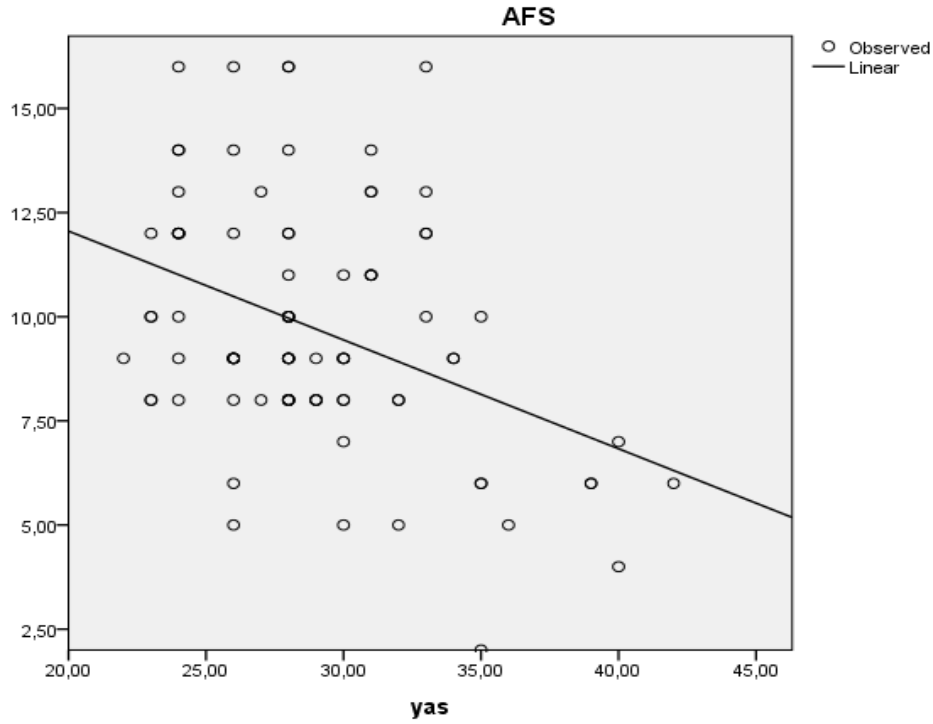
* Pearson (two-tailed) korelasyon analizinde $p<0.05$



Şekil 4.12. PKOS'lu hastalarda toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.13. PKO benzeri hastalarda toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği



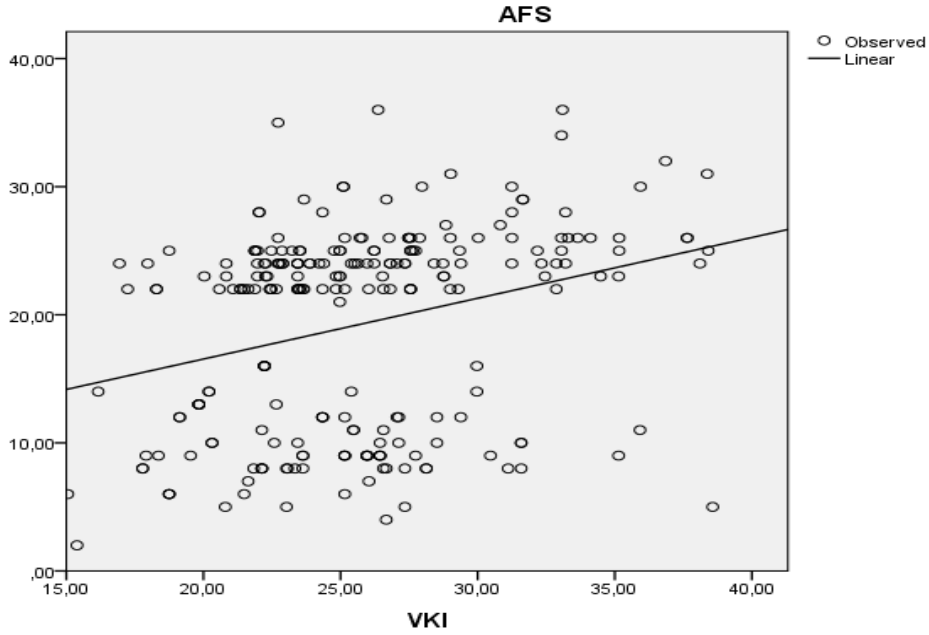
Şekil 4.14. Normal hastalarda toplam AFS ile yaş arasındaki korelasyon grafiği

Çalışma kapsamına alınan olguların (n=238) toplam AFS ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin pearson korelasyon analizi ile karşılaştırılması tablo 4.16'de verilmiştir. Buna göre toplam AFS ile VKI, bel / kalça oranı, FG skoru, LH / FSH oranı, açlık glukozu değeri, tT ve sT değeri ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Buna göre VKI, bel / kalça oranı, FG skoru, LH / FSH oranı, açlık glukozu, tT ve sT düzeyi arttıkça toplam AFS'nin arttığına ilişkin istatistiksel ileri düzeyde önemli sonuçlar bulunmuştur ($p < 0,001$). Toplam AFS ile VKI arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.15'de, bel / kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.16'da, FG skoru arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.17'de, LH / FSH oranı arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.18'de, açlık glukozu arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.19'da, tT arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.20'de, sT arasındaki korelasyon grafiği şekil 4.21'de verilmiştir. Karşılaştırılan infertilite süresi ($p=0,899$) ve E2 değeri ($p=0,809$) ile toplam AFS arasında istatistiksel olarak bir korelasyon saptanmamıştır.

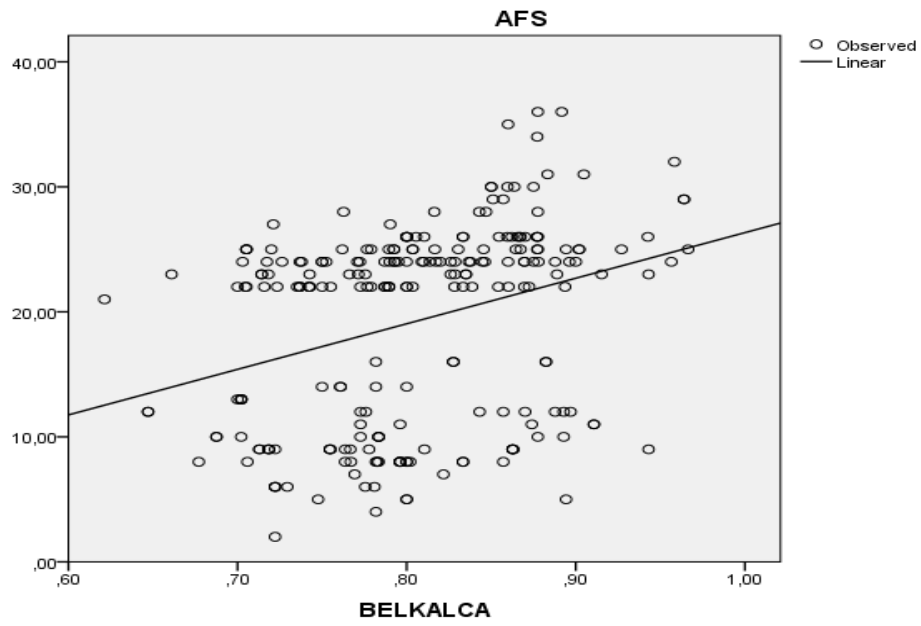
Tablo 4.16. Çalışmamıza alınan tüm olguların (n=238) toplam AFS ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkinin Pearson Korelasyon analizi ile karşılaştırılması

Parametre	r	p	
İnfertilite süresi	0,008	0,899	Negatif ilişki
VKI	0,327	p<0,001	Pozitif ilişki
Bel / Kalça Oranı	0,373	p<0,001	Pozitif ilişki
FG Skoru	0,597	p<0,001	Pozitif ilişki
LH / FSH Oranı	0,424	p<0,001	Pozitif ilişki
E2	-0,016	0,809	Negatif ilişki
Açlık Glukoz	0,282	p<0,001	Pozitif ilişki
Total Testosteron	0,375	p<0,001	Pozitif ilişki
Serbest Testosteron	0,504	p<0,001	Pozitif ilişki

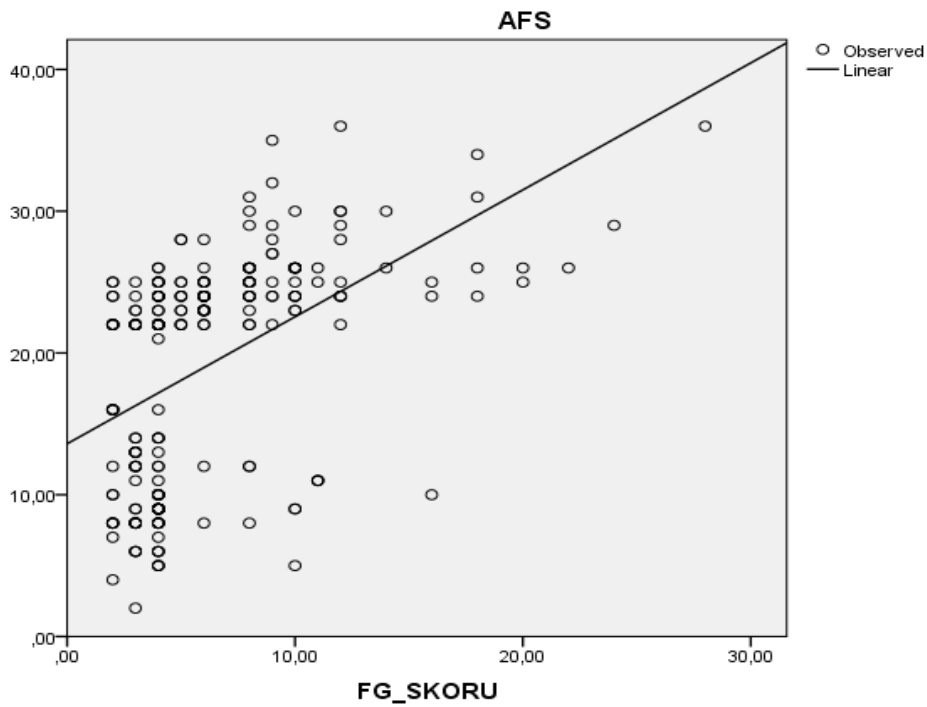
* Pearson (two-tailed) korelasyon analizinde p<0.05



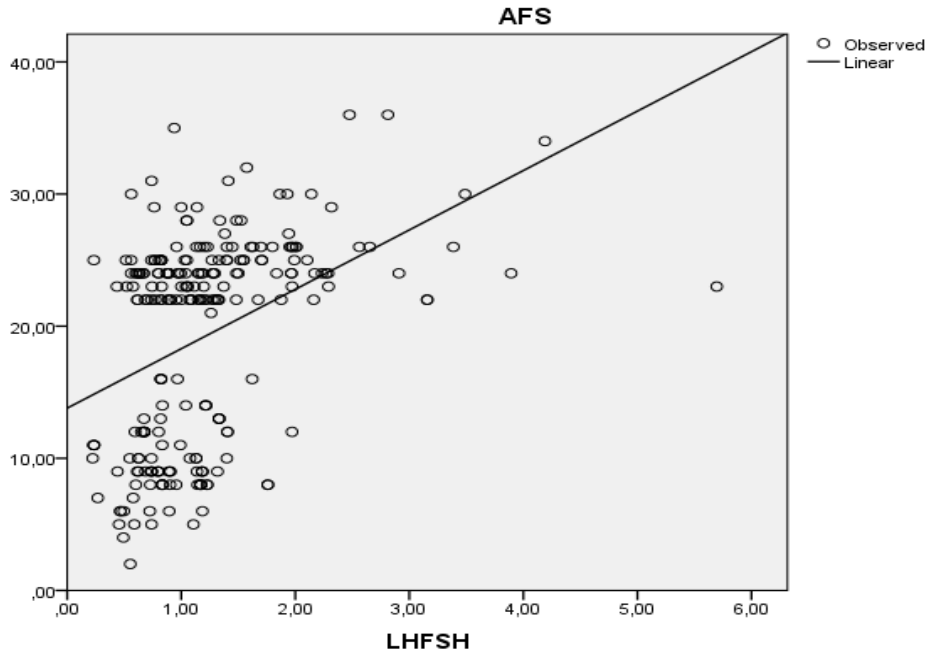
Şekil 4.15. Toplam AFS ile VKI düzeyi arasındaki korelasyon grafiği



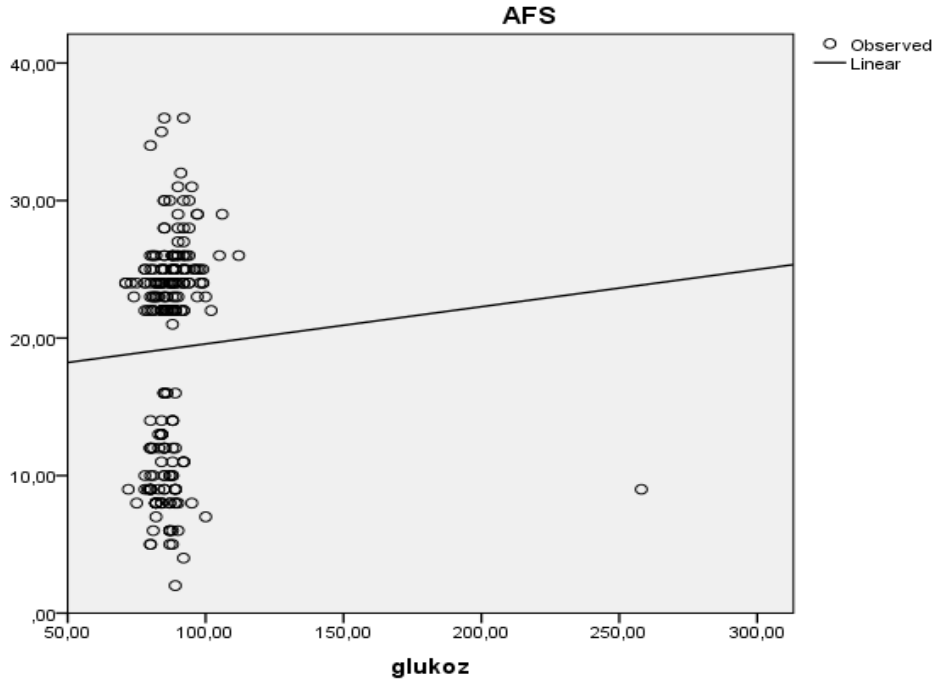
Şekil 4.16. Toplam AFS ile bel / kalça oranı arasındaki korelasyon grafiği



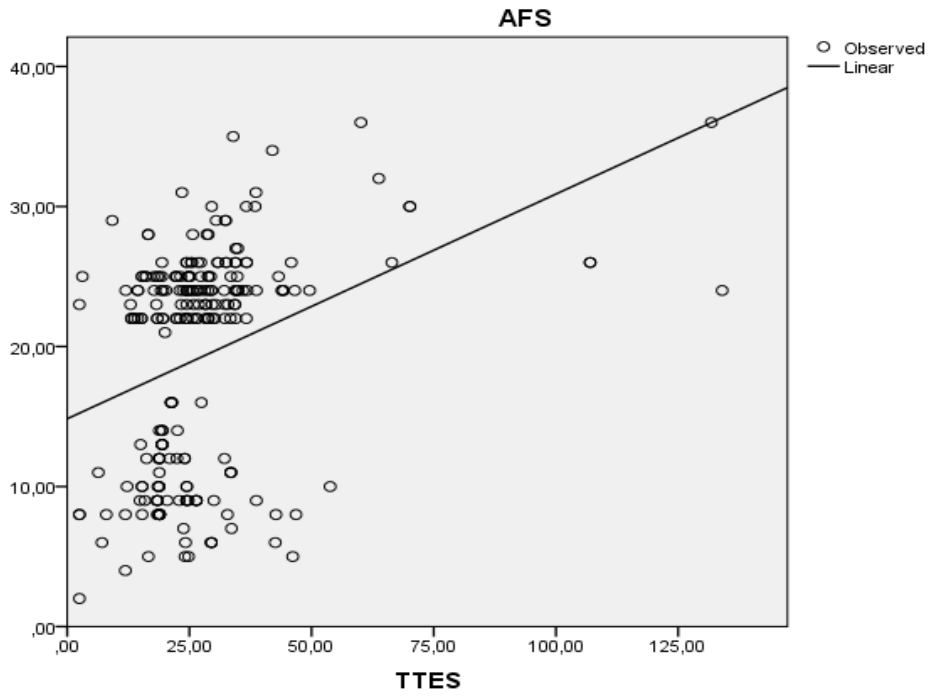
Şekil 4.17. Toplam AFS ile FG skoru arasındaki korelasyon grafiği



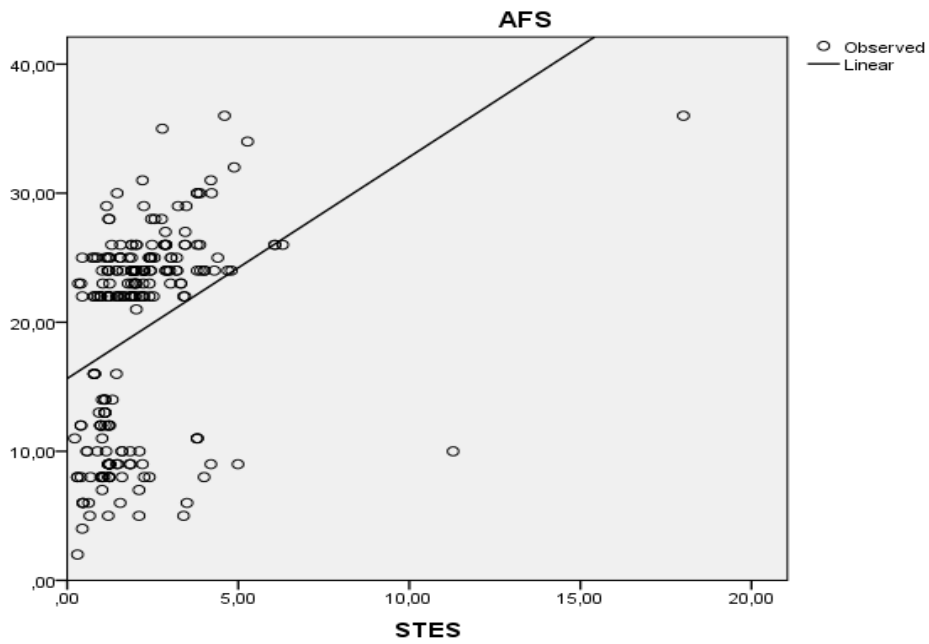
Şekil 4.18. Toplam AFS ile LH / FSH oranı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.19. Toplam AFS ile açlık glukoz düzeyi arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.20. Toplam AFS ile tT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.21. Toplam AFS ile sT düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

5.TARTIŞMA

Ultrasonografi ile polikistik over görünümü olan hastaların değerlendirilmesi adlı çalışmamızda hastalar klinik, laboratuvar ve ultrasonografik özelliklerine göre PKOS, PKO benzeri ve normal olarak 3 gruba ayrılmıştır (Şekil 4.1). Hastaların yaş ortalaması 27,76 olarak bulunmuştur. İnfertilite yakınmasıyla başvuran hastalar çalışmaya dahil edildiği için çalışma grubunda gravida ortalaması 0,32, parite ortalaması 0,05, abortus ortalaması 0,27, yaşayan çocuk ortalaması 0,03 gibi düşük bulunmuştur (Tablo 4.1). Çalışmamızda hastaların infertilite süresi ortalaması 3,61 yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1). Toplumda çiftlerin %7,4'ünde infertilite problemi vardır (159). Çalışmamıza katılan hastalar infertilite yakınmasıyla başvuran hastalar olduğu için; hastaların yaklaşık % 78,2'sinin primer infertil olduğu görülmektedir (Tablo 4.2).

Çalışmamızda hastaların % 65,1'i hayatlarının hiçbir döneminde kontrasepsiyon yöntemi kullanmamıştır. En az 1 yıl önce bırakmış olmak koşulu ile çalışmaya dahil edilen hastalardan % 10,9'u geleneksel yöntem, % 24'ü modern yöntem kullanmışlardır. Geleneksel yöntem kullanan hastaların tamamı geri çekme yöntemi kullanmışlardır. Hastaların % 16,8'i prezervatif ile, % 5,9'u hormonal kontrasepsiyon ile, % 1,3'ü RIA ile kontrasepsiyon sağlamıştır (Tablo 4.3). 2008'de yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasında evli çiftlerin % 73'ü kontrasepsiyon amaçlı belli bir yöntem kullanıyor ve % 27'si ise herhangi bir yöntem kullanmıyor şeklinde sonuç bulunmuştur (188). Aynı çalışmaya göre çiftlerin % 46'sı modern yöntem, % 27'si geleneksel yöntem kullanmaktadır. Aynı çalışmaya göre hastaların % 26,2'si geri çekme yöntemi, % 16,9'u RIA, % 14,3'ü kondom, % 5,3'ü oral kontraseptif haplar kullanmaktadır. Bizim çalışmamız ile Türkiye ortalaması arasında farklılıklar vardır. Bu farklılığa bizim çalışmamızın tüm toplumu kapsamayan, yalnızca infertilite yakınması ile hastaneye başvuran dar bir popülasyonda yapılmasının neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların % 76,9'ununda operasyon öyküsü bulunmamaktadır. Opere olan hastalarda en sık D&C geçirmişlerdir (Tablo 4.4). Bu sonuçlara çalışmamızın yaş ortalaması 27,76 olan reproduktif dönemdeki hastalarda yapıyor olması sebep olmuş olabilir. Reproduktif dönemde gebelik ve gebeliğe bağlı

komplikeasyonlara sık rastlanır. Abortuslarda gebeliğe bağlı komplikeasyonların en sık görülenidir. On kadından üçü 45 yaşından önce abortus geçirecektir. Tedavide uygulanan D&C güvenli ve en etkin yöntemlerden biridir (189). Bu sebeple çalışmamızda D&C öyküsü en sık görülen cerrahi girişim olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların % 92'sinin herhangi bir kronik hastalığı olmadığı ve kronik hastalıkların içerisinde de en sık hipotiroidinin gözleendiğı bulunmuştur (Tablo 4.5). Hipotiroidizm anovülasyon yaparak infertiliteye sebep olmaktadır (159). Hastalarımız reproduktif dönemde infertilite yakınmasıyla başvuran genç hastalar olmasından dolayı kronik hastalık az görülmüştür ve hipotroidi en sık görülen kronik hastalık olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların % 41,6'sının adet dönemlerinde pelvik bölgede ağrı yakınmasından söz ettiğı görülmektedir. Adet dönemlerinde ağrısı olan hastaların % 58,5'inde ise yakınmasına yönelik NSAİİ kullanımı olduğu vardır (Tablo 4.6). Ünsal ve ark. (190)'nın 623 üniversite öğrencisinde yaptığı çalışmasında dismenore prevalansını % 72,7 olarak bulmuştur. Özerdoğan ve ark. (191)'nin yaptığı diğer bir çalışmada dismenore prevalansı % 55,5 olarak bulunmuştur.

PKOS'un temel kriterlerinden birisi olan oligo-amenoreyi sorgularken, , olgularımızın % 23,9'unun (Tablo 4.6), PKOS'lu olguların ise % 74'ünün adet süresinin 35 günden daha uzun olduğu saptanmıştır (Tablo 4.10). Hindistan'da yürütölen 2 yıllık bir kohort çalışmasında takip edilen 136 olgunun % 59,9'unda oligomenore saptanmıştır (192). Baldani ve ark. (193)'nin yaptığı diğer bir çalışmada PKOS'lu hastalarda % 90,7 oranında oligomenore saptanmıştır. Rotterdam 2003 tanı kriterlerinden biri olan oligomenore çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PKOS'lu hastalarda yüksek olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda ailesinde PKOS öyküsü sorguladığında tüm grubun % 38,2'sinde ailesinde PKOS öyküsü olduğu görülmüştür (Tablo 4.6). PKOS'lu hastaların ise % 57,1'inde ailesinde PKOS öyküsü olduğu görülmüştür. PKOS'lu hastaların % 19,4'ünün annesinde, % 29,8'inin kardeşinde PKOS olduğu görülmüştür (Tablo 4.10). PKOS'nda aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür (194,195). PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında hiperandrojenizm daha yaygın olarak görülmektedir. PKOS'lu kadınların % 46'sının kız çocuklarında beraberinde adet düzensizliğı olan veya olmayan hiperandrojenemi mevcuttur (194).

Diğer bir çalışmada, etkilenen kadınların birinci derece yakınlarında artmış PKOS insidansında mevcuttur. Etkilenen kadınların annelerinde % 35; kız kardeşlerinde ise % 40 oranında PKOS'u mevcuttur (195). Konuya yönelik yapılan bir çalışmada PKOS olgularının sosyo-demografik özelliklerinin içinde aile öyküsü incelendiğinde PKOS'lu olguların, % 7.9'unun ailesinde PKOS olduğu görülmüştür (192). Seksen PKOS'lu vakanın 115 kız kardeşinde yapılan bir çalışmada kardeşlerin % 22'sinde PKOS görülmüştür ve ek olarak % 24'ün de hiperandrojenemi bulunmuştur (196). PKOS'lu 29 ailenin analizinde polikistik overler ve yükselmiş androjen seviyesine göre kız kardeşlerin % 66'sında, annelerin % 52'sinde sendrom belirlenmiştir ki, bu oranlar kontrol grubu olan 10 ailede, kız kardeşlerin % 24'ü ve annelerin % 20'si dağılımında PKOS bulunmuştur (197). PKOS'lu hastaların 93 birinci derece akrabası arasında da 50 kız kardeşin 16'sında (%32) ve 78 annenin 19'unda (%24) PKOS görülerek benzer sonuçlar gözlenmiştir. Semptomları maskelenmiş bireyler de dikkate alındığında sıklığın kız kardeşlerde % 40 ve annelerde % 35'e çıktığı anlaşılmaktadır (195). Tersine, 102 kız kardeş ve 50 anneden oluşan Türk PKOS kadınlardaki çalışmada sırasıyla bu oranlar kız kardeşlerde % 16 ve annelerde % 8 olarak belirlenmiştir (198). Bir başka çalışmada ise PKOS oluşumunda genetik etmenlerin önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir. Miller ve ark. (199) PKOS olan kadınların annelerinde % 24, kız kardeşlerinde % 32 oranında aile öyküsü olduğunu göstermişlerdir. PKOS olan kadınların birinci derece akrabalarında % 20 -% 40 etkilenme olduğu belirtilmektedir (200). Bizim bulgularımızda literatürle uyumlu olarak PKOS'lu hastaların ailesinde PKOS görülme sıklığı PKO benzeri ve normal gruba oranla daha fazladır. Sonuç olarak bu bulgular gösteriyor ki PKOS'lu kadınların 1.derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Bu bulgular hiperandrogeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir. Aile öyküsü olanların ilk çocuktan itibaren sırasıyla diğer kız çocukların izlenmesi erken tanı ve PKOS'nun uzun dönem etkilerinin önlenmesi açısından önemlidir. Çalışma sonucumuz aile öyküsü ile PKOS sıklığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda sorgulamaya dayalı tüm grubun % 44,5'inde 'tüylenme yakınması', % 22,3'ünde 'akne yakınması', % 30,7'sinde 'saçta yağlanma' yakınması olduğu bulunmuştur (Tablo 4.6). 'Tüylenme yakınması' olanların %

59,4'ü, 'akne yakınması' olanların % 54,7'si, 'saçta yağlanma' yakınması olanların % 46,6'sı PKOS'lu hastalardan oluştuğu bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda akne, tüylenme ve saçta yağlanma yakınması PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.10). Hirsutizm, akne ve saçta yağlanma hiperandrojenizmin klinik bulgularıdır. Her ne kadar hiperinsülinemi doğrudan streoid üretimi üzerine etki göstermese de genetik olarak yatkınlık bulunan bireylerde latent olan bozukluğun ortaya çıkmasını sağlayabilir. PKOS'nda hiperinsülineminin androjen üretimini başlattığını veya kolaylaştırdığı düşünülmektedir (201). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin klinik bulgularına daha yüksek rastlanmıştır.

Çalışmamızda yapılan muayenede 'erkek tipinde saç dökülmesi' tüm grubun % 29,4'ünde saptanmıştır (Tablo 4.8). Yapılan muayenede 'erkek tipinde saç dökülmesi' olanların % 58'i PKOS'lu hastalardan oluştuğu bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda erkek tipinde saç dökülmesi PKO benzeri ve normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.11). İlk çalışmalarda, (202,203) erkekte erken saç dökülmesi PKOS'nun erkekteki karşılığı olarak önerilmişse de, bu evrensel olarak doğrulanamamıştır. Ancak PKOS' lu hastaların erkek akrabaları ve kontrol grubu arasında serum DHEAS düzeyleri ve insülin direnci indeksleri bakımından ciddi miktarda benzerlik bulunmuştur. Bu anomalinin PKOS'lu olguların erkek yakınlarındaki belirleyicisi olarak kabul edilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (202–205). Balen ve ark. (194) PKOS'lu kadınlarda erkekteki kellik gibi kafa derisinin terminal kıllarının kaybının söz konusu olduğu androjenik alopesi sıklığını % 6 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada ise PKOS'lu kadınlarda akne sıklığı % 34 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda muayene sonucunda tüm grubun % 29,4'ünde akantosis nigrikans, % 40,8'inde ince deri, stria saptanmıştır (Tablo 4.8). PKOS olgularının ise % 44,1'inde akantosis nigrikans, % 62,3'ünde ince deri, stria saptanmıştır. PKOS'lu hastalarda akantosis nigrikans ve ince deri, strianın PKO benzeri ve normal gruptakilere göre daha fazla görüldüğüne ilişkin sonuçlar vardır (Tablo 4.11). Akantosis nigrikans erişkinlerde insülin direnci ve diyabet için bir potansiyel belirteç olarak düşünülürken çocuklarda bu bulgu gösterilememiştir (206–207). Roshid ve ark. (208)'nın 36 vakalılık bir çalışmada, 13 olguda (% 49) akantosis nigrikans

bulduklarını bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan çalışmalarda ortak bir görüş birliği yoktur. Ancak bizim bulgumuz % 40,9'dur ve Roshid ve ark. (208)'nin çalışma bulguları ile örtüşmektedir.

PKOS hastalarının önemli bir kısmında sendromun önde gelen klinik belirtisi olarak infertilite görülecektir. Çalışmamızda PKOS, PKO benzeri ve normal olgular arasında infertilite süresi bakımından istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ($p=0,994$) (Tablo 4.12). Kalsra ve ark. (209)'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu infertil hastalar ile diğer nedenlere bağlı infertil hastaların infertilite tedavisine yanıtları karşılaştırılmış ve PKOS'lu hastalarda klinik gebelik ve canlı doğum oranı yüksek bulunmuştur. PKOS'a bağlı ortaya çıkan infertilitenin tedavisi, başka nedenlere bağlı ortaya çıkan infertilitenin tedavisine göre daha başarılı sonuçlar verdiği düşünülmüştür.

Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Rosenfield ve ark. (210); obezite prevalansı da dahil, adolesan ve erişkin PKOS'lularda artmış bel/kalça oranının insülin direncine benzer bulgular tespit etmişken, bu bulgunun tam tersine diğer çalışmalarda PKOS'lular ile normal kontrol grubu adolesanlar arasında VKİ ve bel/kalça oranı açısından fark saptamamışlardır (211,212). Bizim çalışmamızda tüm olgularımız VKİ ortalaması $25,66 \text{ kg/m}^2$ bulunmuşken (Tablo 4.7); PKOS'lu grupta $28,5 \text{ kg/m}^2$, PKO benzeri grupta $24,45 \text{ kg/m}^2$ ve normal grupta $24,16 \text{ kg/m}^2$ bulunmuştur. PKOS'lu grupta VKİ, PKO benzeri ve normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.12). Çalışmamızda tüm grubun % 17'si obez bulunmuşken (Şekil 4.2), PKOS'lu grubun % 62'si obezdir (Şekil 4.3). Bu sonuç literatürle uyumlu olarak PKOS'lu hastalarda obezitenin yaygın görüldüğünü göstermektedir. Obezitenin tek başına hastalığın doğasında olan insülin direncini arttırdığına değinen bir başka çalışmada DEXA ile üst ve alt vücut yağ bölgesinin kas ve yağ dağılımı araştırılmış, yağ dağılım indeksi hesaplanmış; üst vücut bölgesi yağı – alt bölgesi yağ dağılımı $<0,9$ ise jinekoid yağ dağılımı ve $> 1,1$ ise android yağ dağılımının olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda da PKOS vakalarında glukoz intoleransı, beta hücre disfonksiyonu daha erken yaşlarda başladığını, erişkin yaşlarda gestasyonel diyabet daha fazla görülmekte ve uzun yıllar olumsuz metabolik ortama maruz kalmakta olduğunu göstermiştir (213). Çalışmalar göstermektedir ki daha

yüksek VKİ, bel / kalça oranı, ACTH–stimüle androjen seviyesi ve OGTT daha yüksek ortalama insülin seviyesi olan kızlarda PKOS riski daha yüksektir (214). Ayrıca bazı popülasyonlarda obeziteye bağlı bel çevresinde yalnızca orta düzeyde artışlar ile birlikte insülin direncine, metabolik sendroma ve tip 2 DM'e predispozan olduğu gösterilmiştir (Örneğin Güney Asya, Çin, Japonya). Çocukluk çağında obezitenin alarm verici düzeyde artış eğiliminde olması, sadece tip 2 diyabet açısından değil, PKOS için de predispozan bir faktör olabileceğini göstermiştir (197).

Çalışmamızda PKOS'lu hastaların VKİ'lerinin PKO benzeri ve normal gruptaki hastalardan yüksek olduğunu gösteren istatistiksel sonuçlar görülmüştür ($p<0,001$). Yani başka bir deyişle VKİ arttıkça PKOS görülme oranının arttığına yönelik istatistiksel analiz ($p<0,001$) ileri düzeyde önemli bulunmuştur (Tablo 4.12). PKOS'da obezite görülme sıklığı % 40–60 olarak bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastaların % 30'unun obez olduğu bulunmuştur (203). Baldini ve ark. (193)'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu hastaların VKİ kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Bir diğer çalışmada PKOS'lu grup ile kontrol grubu arasında VKİ bakımından istatistiksel analizde ($p=0,653$) farklılık bulunamamıştır (216). Li ve ark. (217)'nin Çin' de 16886 vaka üzerinde yaptığı prevalans çalışmasında PKOS'lu hastalarda VKİ kontrol grubuna göre yüksek bulmuştur. Konuya yönelik yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınların % 73'ü obezdir (218). Çalışmamızda PKOS'un önemli klinik bulgularından olan obezite, PKOS'lu hastalarda literatürle uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur.

Bel / kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Android tip obezite anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da, aynı kilodaki sağlıklı bireylere göre bel / kalça oranının arttığı belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda tüm olgular için ortalama bel / kalça oranı 0,8 bulunmuşken (Tablo 4.7); PKOS'lu grupta 0,84, PKO benzeri grupta 0,79 ve normal grupta 0,78 bulunmuştur. PKOS'lu hastaların % 51,9'unda android obezite saptanmıştır (Şekil 4.4). Ayrıca android obezitenin PKOS'lu hastalarda daha fazla görüldüğüne yönelik istatistiksel olarak ileri düzeyde önemli sonuçlar bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.12). Faria ve ark. (219)'nin 485 adolesan üzerinde yaptığı çalışmasında PKOS'lu grup ile kontrol grubu arasında

antropometrik parametreler açısından farklılık bulunmamıştır. İran'da 1549 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada bel çevresi PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde ($p=0,007$) yüksek bulunmuştur (220). De Souza ve ark. (221)'nin yaptığı diğer bir çalışmada bel çevresi ölçümü, bel / kalça oranı , VKI PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmada istatistiksel anlamda VKI açısından PKOS'lu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen; aynı çalışmada bel çevresinin PKOS'lu hastalarda daha yüksek olduğuna yönelik sonuçlar elde edilmiştir (216). Hırvatistan'da 365 PKOS ve 304 kontrol grubunu alan bir çalışmada, PKOS'lu hastalarda VKI daha yüksek bulunmasına rağmen android obezite açısından istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır (193).

Çalışmamızda PKOS'lularda sistolik ve diastolik arteriel tansiyon değerleri normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Shi ve ark. (222)'nin 3396 PKOS'lu ve 1891 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada; PKOS'lu grupta hipertansiyon prevalansını % 19,2, kontrol grubunda ise % 11,9 bulmuştur. Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada PKOS'lu hastaların % 12'sinde hipertansiyon saptanmıştır (223).

Çalışmamızda PKOS'lu grubun PKO benzeri gruba göre daha küçük yaşta adet görmeye başladığına yönelik istatistiksel anlamlı sonuç ($p=0,049$) bulunmuştur (Tablo 4.12). Faria ve ark. (219)'nin yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş ve geç yaşta menarjin PKOS'dan koruduğu düşünülmüştür. Esmailzadeh ve ark. (220)'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu hastaların daha küçük yaşta adet (menstrüasyon) görmeye başladığına yönelik sonuçlar elde etmişlerdir.

Çalışma grubuna yapılan fizik muayene sonucu PKOS'lu olguların FG skorundan aldıkları puan normal ve PKO benzeri olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (8 ve üzeri olgular pozitif kabul edilmiştir). PKOS'lu olgularda hirsutizm daha fazla görülmektedir. PKOS hastalarında hirsutizm görülme sıklığı çalışmalara göre farklı olarak % 17-100 arasında geniş bir aralıkta belirtilmektedir (194,224,225). On altı çalışmayı ve 5647 PKOS'lu olguyu kapsayan bir meta analizde, FG sistemine göre hirsutizm oranı % 57 olarak bulunmuştur (226). Türkiye'de 43 PKOS'lu ve 75 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada PKOS'lu hastaların ortalama FG skoru 11,2, kontrol grubunun ise 5,5 bulunmuştur (227). Bu

çalışmada istatistiksel anlamda PKOS'lu hastaların FG skorunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Klinik hiperandrojenizme subjektif bir değerlendirme yöntemi sayılan, FG skorlaması ile karar verilmektedir. Bu nedenle biyokimyasal hiperandrojenizmi olmayan olguların sadece yüksek hirsutizm skorları nedeniyle hiperandrojenemik kabul edilmeleri de tartışılabilir. Baldini ve ark. (193)'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda % 75 oranında hirsutizm, % 49,6 oranında akne saptanmıştır. Ugwo ve ark. (228)'nin yaptığı diğer bir çalışmada ise PKOS'lu hastalarda % 30,6 hirsutizm saptanmıştır. Hindistan'da yapılan 15–17 yaş grubu 136 PKOS'lu hastanın 2 yıl takip sonucunda hirsutizm oranı % 56,3, akne % 17,8 ve klinik hiperandrojenizm % 56,1 olarak bulunmuştur (192). Konuya ilişkin yapılan bir başka çalışmada ise PKOS'lu hastaların ortalama % 70'inde hirsutizm görüldüğü belirtilmiştir (229). Knochenhauer ve ark. (230) tarafından yapılan çalışmada hirsutizmi olanlarda hiperandrojenizme bağlı daha ciddi bulgular olan virilizasyon ve maskulinizasyonun da bulunabileceği belirtilmiştir. Güzel ve ark. (231) Diyarbakır'da PKOS'lu hastalarda hirsutizmin derecesini etkileyen klinik karakteristiklerin değerlendirildiği çalışmada, hormon parametreleri hirsutizimli hastalarda farklı bulmuşlardır ve VKİ'ni hirsutizmin derecesini etkileyen en önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Aynı konuda Ünlühızcı ve ark (232) çalışmalarında klinik hirsutizm gelişiminde; genetik duyarlılık, testosteron reseptör duyarlılığı, 5-alfa redüktaz aktivitesi veya çevresel ve sosyo ekonomik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hirsutizme PKOS'lu grupta daha sık rastlanmıştır.

Çalışma grubuna yapılan TVUSG sonucunda her iki overde toplam folikül sayısı ortalama 19,23 olarak saptanmıştır (Tablo 4.9). TVUSG ile her iki overde saptanan follikül sayısının karşılaştırılmasına yönelik yapılan varyans analizinde de istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli fark bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS ve PKO benzeri olguların da follikül sayısı normal olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13). PKO görüntüsü, Rotterdam tanı kriterleri arasında yer almaktadır (2). PKOS olmayan kadınların % 23'ü polikistik görünümde overlere sahiptir. Hastaneleri temel alan çalışmalara göre; ultrasonografik PKO varlığı % 45–92 arasında değişmektedir (233). Yapılan diğer bir çalışmada regüler menstrüel siklusu olan adolesanların % 9'unda PKO görünümü izlenirken, irregüler menstrüel siklusa

sahip olan adolesanların % 28'inde, oligomenoresi olanların % 45'inde PKO görünümü izlenmiştir (234). Li ve ark. (235)'nin 91 PKOS'lu konu alan çalışmasında hastaların % 90'ında PKO görünümü izlenmiştir. Yapılan diğer bazı çalışmalarda 719 PKOS'lu hastanın (236) % 94,2'sinde, 300 PKOS'lu hastanın (237) % 97,7'sinde, 410 PKOS'lu hastanın (238) % 86,8'inde, 365 PKOS'lu hastanın (193) % 97,3'ünde PKO görünümü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastaların tamamında PKO görünümü mevcuttur.

Çalışmamızda kandaki LH düzeyi bakımından PKOS'lu hastalarla PKO benzeri ve normal gruptaki hastalar arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS'lu hastalarda kandaki LH değerleri PKO benzeri ve normal gruba göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda LH / FSH oranı açısından PKOS'lu hastalarla PKO benzeri ve normal gruptaki hastalar arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS'lu hastalarda LH / FSH oranı PKO benzeri ve normal gruba göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13). PKOS'lu hastaların % 27'sinde LH / FSH oranı 2'nin üzerinde bulunmuştur (Şekil 4.5). PKOS'da, LH sekresyonun normal kadınlara göre artmış puls frekansı ve amplitüdü vardır. LH'in artmış 24 saatlik ortalama serum konsantrasyonları vardır ve GnRH'a artmış yanıt vererek, yüksek düzeylerde olur. Artmış iki infertil PKOS olgusunu konu alan çalışmada hastaların % 45,2'sinin LH / FSH oranının 2'nin üzerinde olduğu bulunmuştur (228). Diğer bir çalışmada PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre kanda yüksek LH değerleri bulunmuştur (193). Çin'de 719 PKOS'lu ve 685 kontrol grubunu konu alan çalışmada LH / FSH oranı PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (236). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak PKOS'lu hastalarda artan LH'a bağlı artmış LH / FSH oranı saptanmıştır.

Çalışmamızda kandaki TSH değeri açısından normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ($p=0,360$) açıdan fark bulunmamıştır (Tablo 4.13). PKOS hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğunu, Balen ve ark. (194) 1871 olguda % 0, Azziz ve ark. (239) 873 olguda % 0,7 olarak saptarken Janssen ve ark. (240) 175 olguda % 20,6 gibi yüksek oranda bulmuşlardır. Beş çalışmayı kapsayan meta analizde PKOS'nda tiroid fonksiyon bozukluğu % 1,2 olarak rapor edilmiştir (192).

PKOS etyolojisinde ve tanımlanmasında TSH nonspesifik bir parametre olmasından dolayı çalışmamızda gruplar arası farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda kandaki açlık glukoz düzeyi bakımından PKOS'lu hastalarla PKO benzeri ve normal gruptaki hastalar arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS'lu hastalarda açlık glukoz değerleri PKO benzeri ve normal gruba göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13). PKOS'lu kadınların insülin direncine sahip oldukları ve diabetes mellitus riski taşıdıklarının öğrenilmesi bu hastalığın uzun süreli sağlıkta önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çin'de 3396 PKOS'lu ve 1891 kontrol grubunu konu alan çalışmada açlık glukoz değerleri PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (222). Hırvatistan'da yapılan diğer bir çalışmada ise kontrol grubu ile PKOS'lu grup arasında açlık glukoz değeri bakımından istatistiksel açıdan farklılık tespit edilememiştir (193). İki yüz yirmialtı anovulatuvar PKOS'lu hastayı konu alan diğer bir çalışmada hastaların % 25'inde bozulmuş açlık glukoz değerleri bulunmuştur (241). Altı yüz yetmiş bir PKOS'lu hastaya konu alan diğer bir çalışmada açlık glukoz değeri 100–125 mg/dl olanların oranı % 5,2 olarak bulunmuştur (242). Diabetes mellitus PKOS'un uzun dönemde gelişebilecek önemli komplikasyonlarından biridir. Daha genç yaşlarda bozulmuş açlık glukoz değerlerine sahip olmak ilerleyen dönemde diyabet riskini arttırmaktadır.

Çalışmamızda kandaki prolaktin düzeyi ile normal, PKOS, PKO benzeri grupları arasında istatistiksel ($p=0,156$) açıdan fark bulunamamıştır (Tablo 4.13). Bazı çalışmalarda PKOS olgularında hiperprolaktinemi incelenmiştir. Escobar-Morreale ve ark. (243) 109 olguda % 3,7, Khoury ve ark. (224) 112 olguda % 15,2 oranında hiperprolaktinemi rapor etmişlerdir. Yine 9 çalışmayı kapsayan meta analizinde PKOS olgularında hiperprolaktinemi % 4,3 olarak rapor edilmiştir (10). PKOS'nda serum prolaktin de yükselme, olasılıkla kronik östrojenle karşılaşma sonucu laktotrop stimülasyonla ilgili olarak % 20-% 40 arasında bildirilmiştir (149). Nijerya'da 62 infertil PKOS hastasının konu alan çalışmada prolaktin yüksekliği % 41,9'unda saptanmıştır (228).

Çalışmamızda kandaki sT ve tT düzeyi bakımından PKOS'lu hastalarla PKO benzeri ve normal gruptaki hastalar arasında istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). PKOS'lu hastalarda total ve serbest testosteron

değerleri PKO benzeri ve normal gruba göre yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13). PKOS'da serum tT düzeyi olguların yaklaşık % 60'ında yüksek olarak bildirilmektedir. Conway ve ark. (244) 556 PCOS olgusunun % 22,3'ünde, Legro ve ark. (245) 626 olgunun % 60,8'inde, Hahn ve ark. (246) 200 olgunun % 81'inde yüksek tT düzeyi bildirmişlerdir. Altı çalışmayı ve 3464 PKOS olgusunu kapsayan bir metaanalizde ise tT yüksekliği % 37 olarak rapor edilmiştir (247). PKOS'lu erişkinlerde Güneydoğu Anadolu'da yapılan 87 kişilik bir çalışmada serum tT seviyeleri ve hirsutizm oranları arasında ilişki bulunmamıştır (248). Yapılan diğer bir çalışmada tT değerleri PKOS'lu grupta normal gruba göre yüksek bulunmuştur (236). Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada PKOS'lu grupta tT değeri 115,2 ng/dL, kontrol grubunda 73,4 ng/dL olarak bulunmuştur (227). Aynı çalışmada PKOS'lu olgularda tT değeri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Baldini ve ark. (193)'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu olgularda serum tT ve sT değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da PKOS'un tanı kriterlerinden biri olan hiperandrojenizmin göstergesi olan serum androjen seviyeleri PKOS'lu hastalarda yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda hiperandrojenemi laboratuvar tanısı için sT, tT seviyelerine; klinik hiperandojenizm tespiti için üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk hirsutizm yönünden değerlendirilerek modifiye FG skorlama sistemi kullanıldı (Şekil 2.1). Çalışmamızda hastaların toplam FG skoru ile VKI, bel / kalça oranı, LH / FSH oranı, E2, total testosteron ve serbest testosteron düzeyi ile arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$) saptanmıştır (Tablo 4.14). VKI (Şekil 4.6), bel / kalça oranı (Şekil 4.7), LH / FSH oranı (Şekil 4.8), E2 (Şekil 4.9), total testosteron (Şekil 4.10) ve serbest testosteron (Şekil 4.11) düzeyi arttıkça toplam FG skoru arttığı yani hirsutizmin arttığı bulunmuştur. Baldini ve ark. (237) PKOS'lu 300 hastayı fenotip gruplarına ayırarak yaptığı bir çalışmada hiperandrojenemi olan gruplarda LH / FSH oranını yüksek ve gene testosteron düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Rehme ve ark. (249) 60 PKOS' lu ve 70 kontrol grubunu konu alan çalışmasında VKI yüksek olan hastalarda toplam FG skoru, bel çevresi uzunluğunu ve kandaki tT değerlerini; VKI normal olan gruba göre daha yüksek bulmuştur. Yirmi beş obez ve 66 obez olmayan PKOS hastasını konu alan çalışmada obez grupta hirsutizmin daha fazla görüldüğü bulunmuştur (235). Legro ve ark. (250)'nin yaptığı çalışmada tT

değerleri ile hirsutizm skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi bulunmuştur. Musmar ve ark. (251)'nin yaptığı çalışmada PKOS'lu hastaların tamamında toplam FG skoru 8 ve 8' in üzerinde bulunmasına rağmen; hastaların hiçbirinde tT değerleri yüksek bulunmamıştır. Yapılan diğer bir çalışmada obez PKOS'lu hastalarda hirsutizm, normal kilolu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (198). Türkiye'de Coşkun ve ark. (227)'nin yaptığı bir çalışmada ise VKI ile toplam FG skoru ve kandaki tT değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Yine Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada kandaki tT değerleri ile hirsutizm skorları arasında istatistiksel açıdan önemli düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (248). Çalışmamızda VKI'nin, bel / kalça oranının, LH / FSH oranının, E2, tT ve sT düzeylerinin hirsutizmi etkileyen parametreler olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda toplam antral follikül sayısı ile yaş arasında normal grup için yapılan korelasyon testlerinde istatistiksel anlamda çok önemli düzeyde ilişki bulunmasına rağmen ($p=0,003$); PKOS ve PKO benzeri gruptaki istatistiksel anlamda ilişki ($p=0,216$, $p=0,876$) bulunamamıştır (Tablo 4.15). Yani normal grupta yaş ile toplam AFS azalması istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen (Şekil 4.14); PKOS (Şekil 4.12) ve PKO benzeri grupta (Şekil 4.13) yaş ile toplam AFS azalması istatistiksel olarak gösterilememiştir. Liang ve ark. (252)'nin 20 – 29 yaş grubu arasında 294 PKOS'lu hasta ile 30 – 40 yaş arası 159 PKOS hastasını konu alan çalışmasında her iki grup arasında over volümü ve over rezervi açısından istatistiksel farklılık bulunamamıştır. Wisner ve ark. (253)'nin 4337 kontrol ve 619 PKOS'lu hastayı retrospektif olarak 4 yıl boyunca tarayarak yaptığı çalışmada; PKOS'lu grupta, kontrol grubuna göre, yıllık follikül kaybı istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur. Aynı çalışmada PKOS'lu grupta ortalama 0,8 follikül/yıl, kontrol grubunda ortalama 1,7 follikül/yıl kaybı bulunmuştur ($p<0,001$). Yüz otuz altı normoovulatur PKO morfolojisinde overi olmayan hastanın prospektif olarak izlenmesi ile yapılan çalışmada yaşa bağlı ile toplam AFS'nın azaldığına yönelik anlamlı korelasyon sonuçları ($p<0,001$) bulunmuştur (253). Üç yüz atmış iki normoovulatur hastanın dahil edildiği bir çalışmada yaşa bağlı lineer bir AFS azalması bulunmuştur (254). Diğer bir çalışmada yaşa bağlı AFS'nda lineer bir azalma bulunmuştur (255). Çalışmamızda over rezervinin de önemli göstergelerinden

olan AFS; normal grupta yaş arttıkça azalırken, PKOS'lu ve PKO benzeri grupta yaşla ilişkisi gösterilememiştir.

Çalışmamızda hastaların toplam AFS ile VKI, bel / kalça oranı, FG skoru, LH / FSH oranı, açlık glukozu, total testosteron ve serbest testosteron düzeyi ile arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$) saptanmıştır. Toplam AFS ile infertilite süresi ve kandaki E2 düzeyi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır (Tablo 4.16). VKI (Şekil 4.15), bel / kalça oranı (Şekil 4.16), FG skoru (Şekil 4.17), LH / FSH oranı (Şekil 4.18), açlık glukozu (Şekil 4.19), total testosteron (Şekil 4.20) ve serbest testosteron (Şekil 4.21) düzeyi arttıkça toplam AFS artmakta iken, infertilite süresi ve E2 düzeyi ile toplam AFS arasında böyle bir ilişki gösterilmemiştir. Hahn ve ark. (256)'nın 212 PKOS'lu hastayla yaptığı çalışmasında; overlerinde PKO görünümü olan PKOS hastalarının olmayanlara göre daha yüksek LH / FSH oranına sahip olduklarını bulmuştur. Aynı çalışmada PKO görünümü olan PKOS hastalarında FG skoru olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca kandaki tT değerlerinin overdeki AFS ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Açlık glukoz ve insülin direncinde hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. İki yüz atmış iki ovulatuar kadını değerlendiren bir çalışmada PKO görünümü olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek kan tT değerleri ve bel çevresi ölçümü bulunmuştur (257). Aynı çalışmada PKO görünümü olan hastaların VKI daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada obez PKOS'lu hastalarda AFS normal kilolu PKOS'lu hastalara oranla yüksek bulunmuştur (236). LH / FSH oranının PKOS'lu hastalarda etkisini göstermek için dizayn edilmiş diğer bir çalışmada LH / FSH oranı arttıkça toplam AFS'nin arttığını gösteren istatistiksel açıdan ileri düzeyde önemli sonuçlar ($p<0,001$) elde edilmiştir (258). Çalışmamızda VKI'nin, bel / kalça oranının, LH / FSH oranının, FG skorunun, açlık glukoz, tT ve sT düzeylerinin AFS'ni etkileyen parametreler olarak bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Ailesinde PKOS olan grupta biz de PKOS'u daha sık saptadık.
- 2) Biz çalışmamızda PKOS'lu hastalarda tüylenme, akne, saçta yağlanma yakınması ile erkek tipinde saç dökülmesi, akantosis nigrikans ve stria gibi hiperandrogenizm bulgularını daha sık saptadık.
- 3) PKOS'lu hastalarda metabolik sendroma zemin hazırlayan VKI ve android tip obeziteyi daha sık saptadık. Ayrıca PKOS'lu hastalarda sistolik ve diastolik tansiyon ölçümleri daha yüksek değerlerdeydi.
- 4) Menarş yaşını PKOS'lu hastalarda daha küçük saptadık. Geç yaşta menarşın PKOS riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.
- 5) Hirsutizmin klinik değerlendirilmesi için kullanılan FG skorunun PKOS'lu hastalarda daha yüksek saptadık. Ayrıca FG skorunun VKI, bel / kalça oranı, kandaki tT ve sT değerleri ile korelasyon göstererek arttığına ilişkin sonuçlar bulduk.
- 6) Hastalardaki toplam AFS'nı PKOS'lu hastalarda daha yüksek saptadık. Ayrıca AFS'nın VKI, bel / kalça oranı, FG skoru, kandaki tT ve sT değerleri ile korelasyon göstererek arttığına ilişkin sonuçlar bulduk.
- 7) Yaşa bağlı AFS'nın azalmasını normal grupta anlamlı bulmamıza rağmen; PKOS ve PKO benzeri grupta yaş ile AFS arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik.

PKOS klinik ve laboratuvar bulguları açısından geniş bir çerçevede ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastalar ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Kesin tanısı konulmamış ama yüksek risk taşıyan hastalar yakın izlenmelidir. Ayrıntılı değerlendirme ve yakın izleme infertilite, metabolik sendrom, vasküler hastalık, kanser gibi PKOS'un uzun dönemde görülen ciddi komplikasyonları önlenebilir ve komplikasyonlara bağlı morbidite azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;25:685-97.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 870-2.
5. Clayton RN, Agden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127-34.
6. Farguhar CM, Birdsall M. The Prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 34: 67-72.
7. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082,1998.
8. Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists (Alabama Professional Electrology Association Study Group). *J Reprod Med* 44:870-974,1999.
9. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:40064011,1999.
10. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293:355-359,1986.

11. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1:235-245,1987.
12. Franks S. Polycystic ovary syndrome: A changing perspective. *Clin Endocrinol* 31:87-120,1989.
13. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, et al. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol* 41:231-236,1994.
14. Achard M, Thiers MJ. Le virilisme plaie et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86: 51-64.
15. Stein IF, Leventhal M . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28:181-191.
16. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial- cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(11):1202-1215.
17. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-742.
18. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
19. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14956-14960A 1998.
20. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 38-43,1999.
21. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse

- generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4047-4052,2000.
22. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 40:237-241,1983.
 23. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12:177-207,1980
 24. Weirman M, RivierJ, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 124:272-278,1989.
 25. Dalkin A, Haisenleder D, Ortolano G, et al. The frequency of gona-dotropin-releasing-hormone stimulation differentially regulates gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid expression. *Endocrinology* 125:917-924,1989.
 26. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, et al. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47:93-99,1997.
 27. McAllisterJM, KerinJF, TrantJM, et al. Regulation of cholesterol side-chain cleavage and 17 alpha-hydro xylase/lyase activities in proliferating human theca interna cells in long term monolayer culture. *Endocrinology* 125:1959-1966,1989.
 28. Yen SS, Lein A. The apparent paradox of the negative and positive feedback control system on gonadotropin secretion. *AmJ Obs-tet Gynecol* 126:942-954,1976.
 29. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 10:75-81,1995.
 30. Bergh C, Carlsson B, OlssonJH, et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 59:323-331,1993.
 31. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obs-tet Gynecol* 64:73S-80S, 1984.
 32. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1626-1632,2001.

33. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 71:323327,1999.
34. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic Ovary-syndrome. *N Engl J Med* 335:617-623.1996.
35. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4075-4079,1997.
36. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 68:173-179, 1989.
37. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. The effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2767-2774,2000.
38. Pirwany IR, Yates RW, Cameron IT, et al. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhea. *Hum Reprod* 14:2963-2968,1999.
39. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 90:392-395. 1997.
40. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 43:647-654, 1994.
41. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3299-3306.1996.

42. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, et al. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81:302-309,1996.
43. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:524-530,1997.
44. Rebar RJ, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57:1320-1329,1976.
45. Baird D, Corker C, Davidson D, et al. Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 45:798-809,1977.
46. Waldstreicher J, Santoro N, Hall J, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotrophin desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 66:165-172,1988.
47. Cheung A, Lu J, Chang R. Pulsatile gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Hum Reprod* 12:1156-1164,1997.
48. Arroyo A, Laughlin G, Morales A, et al. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3728-3733,1997.
49. Taylor B, Martin KA, Anderson EJ, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2248-2256,1997.
50. Hoff J, Laslev B, Yen S. The functional relationship between priming and releasing actions of luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 49:8-11,1979.
51. Turnipseed MR, Bentley K, Reynolds JW, et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in premature infants and infants with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 43:1219-1225,1976.
52. Francois I, De Zegher F. Adrenarche and fetal growth. *pediatr res* 41:440-442,1997.

53. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2283-2288,1997.
54. Abbott DH, Dumesic DA, Eisner JR, et al. Insights Into the development of PCOS from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends Endocrinol Metab* 9:62-67,1998.
55. McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril* 57:257-274,1992.
56. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: Evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1328-1333,1994.
57. Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, et al. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 54:490-494,1982.
58. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, et al. Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* 52:156-158,1981.
59. Smith PF, Frawley LS, Neill JD. Detection of LH release from individual pituitary cells by the reverse hemolytic plaque assay: Estrogen increases the fraction-of gonadotropes responding to GnRH. *Endocrinology* 115:2484-2486,1984.
60. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, et al. Polycystic ovary syndrome: Evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 83:582-590,1998.
61. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12:177-207,1980
62. Weirman M, Rivier J, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat. *Endocrinology* 124:272-278,1989.

63. Dalkin A, Haisenleder D, Ortolano G, et al. The frequency of gonadotropin-releasing-hormone stimulation differentially regulates gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid expression. *Endocrinology* 125:917-924,1989.
64. Kaiser U, Sabbagh E, Katzenellenbogen R, et al. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Physiology* 92:12280-12284,1995.
65. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 56:897-903,1983
66. De Ziegler D, Steingold K, Cedars M, et al. Recovery of hormone secretion after chronic gonadotropin-releasing hormone agonist administration in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1111-1117,1989.
67. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 40:237-241,1983.
68. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, et al. The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 6:371-399,1985.
69. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1158-1165,1994
70. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 110:386-399, 1989.
71. El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1488-1496,1994.
72. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 10:75-81,1995.

73. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 59:323-331,1993.
74. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 62:904-910,1986.
75. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis." *Obstet Gynecol* 59:375-377,1982.
76. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113-116,1962.
77. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 14:631-653,1963.
78. Mahesh V, Greenblatt RB. Steroid secretions of the normal and polycystic ovary. *Recent Prog Horm Res* 20:341-394,1964.
79. Wilson EA, Erickson GF, Zarutski P, et al. Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 134:56-63,1979.
80. Mason HD, Willis DS, Beard RW, et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1355-1360,1994.
81. Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, et al. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 44:571-580, 1996.
82. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, et al. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 70:894-902,1990.
83. Cottier MS, Patel KS, Dahan MH, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1742-1747,2003.

84. Erickson GF, Magofin DA, Garzo VG, et al. Granulosa cells of polycystic ovaries: Are they normal or abnormal? *Hum Reprod* 7:293-299,1992.
85. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36:105-111,1992.
86. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2586-2593,1995.
87. Mason HD, Margara R, Winston RM, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) inhibits production of IGF-binding protein-1 while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1275-1279,1993
88. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril* 42:76-81,1984.
89. Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol* 57:69-73,1981.
90. Hudson RW, Lochnan HA, Danby FW, et al. 11 beta-hydroxyandrostenedione: A marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 54:1065-1071, 1990,
91. Chang RJ, Mandel FP, Wolfsen AR, et al. Circulating levels of plasma adrenocorticotropin in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 54:1265-1267. 1982.
92. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, et al. Differential androgen response to adrenocorticotropin hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 58:296-301,1992.
93. Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *AmJ Physiol Endocrinol Metab* 281:E392-399, 2001.

94. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18:671–683.
95. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–830.
96. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AT, Kandarakis SA, et al: Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:280
97. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113-116,1962.
98. Hollman M, Runnebaum B, Gerhard I. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 476-83.
99. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57:304-310,1983.
100. Peiris AN, Aiman EJ, Drucker WD, et al. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68:715-720,1989.
101. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 14:1132-43.1991.
102. Robinson S, Chan SP, Spacey S, et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol* 36:537-543,1992.
103. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 83:23-29,1989.
104. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 50:113-116,1980.

105. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 56:897-903,1983.
106. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 40:237-241,1983.
107. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 65:499-507,1987.
108. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165-169,1999.
109. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance
110. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *AmJ Obstet Gynecol* 159:423-427, 1988.
111. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *AmJ Obstet Gynecol* 166:1191-1196; discussion 1196-1197, 1992.
112. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 15:821-826,1995.
113. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *AmJ Med* 98:27S-32S, 1995.
114. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1052-1068,1994.
115. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42:1663-1672,1993.

116. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 96:520-527,1995.
117. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*;2004.
118. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, et al. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 34:101-107,1985.
119. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, et al. Insulin resistance with acanthosis nigricans: The roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 35:197-205,1986.
120. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, et al. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 128:941-944,1992.
121. Grasinger CC, Wild RA, Parker IJ. Vulvar acanthosis nigricans: A marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril* 59:583-586,1993.
122. Wiegerinck MAHM. Early pregnancy loss in chronic hyperandrogenic anovulation. In Coelingh-Bennink HJT, Vemer HM, van Keep PA (eds). *Chronic Hyperandrogenic Anovulation*. Carnforth, UK: Parthenon, 1991, pp 169-174.
123. Homburg R, Armar NA, Eshel A, et al. Influence of serum luteinizing hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ* 297:1024-1026,1988.
124. Rai R, Backos M, Rushworth F, et al. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: A reappraisal. *Hum Reprod* 15:612-615,2000.
125. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 336:1141-1144,1990.
126. Erickson GF, In Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam G, et al. *Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1992, pp 111-12S.
127. Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, et al. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 44:571-580 1996.

128. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis." *Obstet Gynecol* 37:59-77, 1982.
129. McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone profiles in identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 113:1072-1078, 1972.
130. Hulton C, Clark F. Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 60:64-65, 1984.
131. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, et al. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63:478-486, 1995.
132. Nur J, Grewal MS, Guron CJ, et al. C-band polymorphism of chromosome No. 1 in patients with polycystic ovary disease. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 13:75-78, 1987.
133. Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A, et al. Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108:519-523, 2000.
134. Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis JA, et al. Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 32:794-801, 1968.
135. Chereau A. *Pour Servir a l'etude des Malades des Ovaries* Paris: Fortin, Masson & Cie, 1844.
136. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 6:397-402, 1997.
137. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, et al. Microsatellite polymorphism (ttlta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11-alpha influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 73:735-741, 2000.
138. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:8573-8578, 1999.

139. San Millan JL, Sancho J, Calvo RM, et al. Role of the pentanucleotide (tttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11A gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 75:797-802, 2001.
140. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3484-3488, 2000.
141. Wood JR, Nelson VL, Ho C, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 278:26380-26390, 2003.
142. Hogeveen KN, Cousin R, Pugeat M, et al. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 109:973-981, 2002.
143. Nestler JE, Clore JN, Strauss JF1, et al. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and Cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 64:180-184, 1987.
144. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, et al. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1669-1673, 2002.
145. Haddad L, Evans JC, Gharani N, et al. Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2606-2610, 2002.
146. Baier LJ, Permana PA, Yang X, et al. A calpain-10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance. *J Clin Invest* 106:R69-73, 2000.
147. Yang X, Pratley RE, Baier LJ, et al. Reduced skeletal muscle calpain-10 transcript level is due to a cumulative decrease in major isoforms. *Mol Genet Metab* 73:111-113, 2001.
148. Azziz R, Hincapie LA, Conway-Myers BA, et al. Screening for 21-hydroxylase (21-OH) deficient non-classic adrenal hyperplasia (NCAH) in hyperandrogenic (HA)

- women: A prospective study. In 80th Annual Endocrine Society Meeting, New Orleans, 1998.
149. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. *Fertil Steril* 38:549-552, 1982.
150. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(suppl 1):82-7.
151. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, Laitinen J, Pouta A, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:141-7.
152. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-9.
153. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
154. Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
155. Farguham CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:67-72
156. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology* 1999;151:779-80
157. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP et al. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000;74:547-9
158. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:137-40

- 159.Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;465-91.
- 160.Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. AFC in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after IVF: a metaanalyses and comparison with basal FSH level. Fertil Steril 2005; 83: 291-301.
- 161.Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-mullerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 9-25.
- 162.Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, et al. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: Results of a 31-year follow-up study. Hum Fertil 3:101-105, 2000.
- 163.Potischman N, Hoover RN. Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. J Nail Cancer Inst 88:1127-1135,1996.
- 164.Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. Oncol Rep 7:89-93,2000.
- 165.Coulam CB, AnnegersJF, KranzJS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 61:403-407,1983.
- 166.SchildkrautJM, Schwingi PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obs-tet Gynecol 88:554-559, 1996.
- 167.Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. Clin Endocrinol (C>xF)52:81-86,2000.
- 168.Peppard HR, MarforiJ, luorno MJ, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Care 24:1050-1052, 2001.
- 169.Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstet Gynecol Scand 71:599-604,1992.
- 170.Dahlgren E,Janson POJohansson S, et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 61:455-460,1994.
- 171.Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 66:942-947,1996.

172. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031-2036,2003.
173. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, et al. Insulin Resistance In The Sisters Of Women With Polycystic Ovary Syndrome: Association With Hyperandrogenemia Rather Than Menstrual Irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128-2133,2002.
174. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.; *Clin Endocrinol Metab* 61:946-951,1985.
175. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting, and the arterial wall. In Filicori JM, Flamigni C (eds). *The Ovary: Regulation, Dysfunction, And Treatment*. New York: Elsevier Science, 1996, pp 201-209.
176. Wild RA. Androgens, lipids, insulin resistance and cardiovascular risk. In Chang RJ (ed). *Polycystic Ovary Syndrome*. New York: Springer-Verlag, 1996, pp 322-333.
177. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 14:45-49,1996.
178. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case-control study. *AmJ Obstet Gynecol* 174:1224-1229; discussion 1229-1232,1996.
179. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization *Ann Intern Med* 126:32-35,1997.
180. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 57:505-513,1992.
181. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carnith KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome . *JCEM* 1985; 61: 94-51.

182. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a population study. *GE* 1999 Dec; 13(6): 394-400.
183. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599-604, 1992.
184. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, et al. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:119-131, 1990.
185. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca cell hyperplasia of the ovary syndrome.; *Obstet Gynecol BrCom* 56:439-445, 1949.
186. Judd HL, Scully RE, Herbst AL, et al. Familial hyperthecosis: Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *AmJ Obstet Gynecol* 117:976-982, 1973.
187. Chetkowski RJ, Judd HL, Jagger PI, et al. Autonomous Cortisol secretion by a lipoïd cell tumor of the ovary *JAMA* 254:2628-2631, 1985.
188. Family planning. Turkey Demographic and Health Survey 2008 (Hacettepe University Institute of Population Studies ed.) pp. 75-94.
189. Yonke N, Leeman LM. First-trimester surgical abortion technique. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Dec;40(4):647-70.
190. Ünsal A, Ayrancı U, Tozun M, et al. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups. J. Med. Sci.* 2010;115:138-145.
191. Özerdoğan N, Sayiner D, Ayrancı U, Ünsal A, Giray S. Prevalence and predictors of dysmenorrhea among students at a university in Turkey. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2009;107:39-43.
192. Nair MK, Pappachan P, Balakrishnan S, Leena ML, George B, Russell PS, et al. Menstrual irregularity and polycystic ovarian syndrome among adolescent girls--a 2 year follow-up study. *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1519-25.

193. Baldani DP, Skrgatic L, Goldstajn MS, et al: Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Croatian population. *Coll Antropol.* 36:1413–1418. 2012.
194. Balen AH, Conway GH, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-2111
195. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88; 2031-2036, 2003.
196. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75:889-92.
197. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 2006;86:914-33
198. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90; 66-71, 2005
199. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PKOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53-8.
200. <http://drendokrin.blogspot.com/2012/09/polikistik-over-sendromu-pkos.html> Erişim tarihi 15.03.2013)
201. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174
202. Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein- Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses.* 2007;68(3):480-3.
203. Duskova M, Starka L. The existence of a male equivalent of the polycystic ovary syndrome--the present state of the issue. *Prague Med Rep.* 2006;107(1):17-25.

204. Starka L, Duskova M, Cermakova I, Vrbikova J, Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul.* 2005;39(4):127-31.
205. Duskova M, Cermakova I, Hill M, Vankova M, Samalikova P, Starka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res.* 2004;53(3):287-94.
206. Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, et al. Acanthosis nigricans. } *Basic Clin Physiol Pharmacol* 9:407-418,1998.
207. Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity in overweight African American and white children. *J Pediatr* 138:474-480, 2001.
208. Roshid M, Roberts EA ,Nonalcoholic sreatohepatitis in children . *JPeditr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:48-53.
209. Kalsra SK, Ratcliffe SJ, Dokras A, *et al.* Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate. *Fertil. Steril.* 100, 208–213 (2013).
210. Lewy VD, Danadian K, Witychel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001;138:38-44.
211. McKenna TJ. Screening for sinister causes of hirsutism. *N Engl J Med* 1994;331:1015-6.
212. Oklahoma City, OK, USA Robert A. Wild, 2410 WP 920 Stanton L. Young Blvd, Oklahoma City, OK 73104, USA.
213. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with PCOS (Kirchengast S et al. *Hum Reprod*, 2001)
214. Liese AD, MayerDavis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia.* 1997; 40(8): 963970. Erratum in: *Diabetologia* 1998; 41(5): 608.

215. Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi Ayça Törel Ergür; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Pediatri Anabilim Dalı, Sivas Ebru Yüce; Recai Pabuçcu; Ufuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Doğum Hastalıkları
216. Ahmadi A, Akbarzadeh M, Mohammadi F, Akbari M, Jafari B, Tolide-Ie HR, et all. Anthropometric characteristics and dietary pattern of women with polycystic ovary syndrome. *Indian J. Endocrinol Metab.* 2013;17(4):672-6
217. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, Wei Z, Song X, Wang X, Fu S, Lin J, Zhu Y, Jiang Y, Feng HL, Qiao J, et all. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China, a large community-based study. *Human Reprod.* 2013;28(9):2562-9
218. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-169.
219. Faria FR, Gusmão LS, Faria ER, Gonçalves VS, Cecon RS, Franceschini Sdo C, Priore SE, et all. Polycystic Ovary Syndrome and intervening factors in adolescents from 15 – 18 years old. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2013;59(4):341-6
220. Esmaeilzadeh S, Delaver MA, Amiri M, Khafri S, Pasha NG, et all. Polycystic Ovary Syndrome in Iranian adolescents. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2014;22:1-7.
221. De Sousa RM, Chein MB, da Silva DS, Dutra MB, Navarro PA, de Figueiredo Neto JA, Brito LM, et all. Metabolic profile in women of different body mass indices with polycystic ovary syndrome. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2013;35(9):413-20
222. Shi Y, Cui Y, Sun X, Ma G, Ma Z, Gao Q, Chen ZJ. Hypertension in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated cardiovascular risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:66-70
223. Ben Salem Hachmi L, Ben Salem Hachmi S, Bouzid C, Younsi N, Smida H, Bouguerra R, Ben Slama C. Hypertension in polycystic ovary syndrome *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006;99(7-8):687-90

224. Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP et al. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J* 1996;114:1222-5.
225. Orio Jr F, Matarese G, Di Biase S et al. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5887-92.
226. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.2006;91:4237-45.
227. Coskun A, Ercan O, Arıkan DC, Özer A, Kilinc M, Kiran G, Kostu B. Modified Ferriman-Gallwey hirsutism score and androgen levels in Turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(2):167-71
228. Ugwu GO, Iyoke CA, Onah HE, Mba SG. Prevalence, presentation and management of polycystic ovary syndrome in Enugu, south east Nigeria. *Niger J Med*. 2013;22(4):313-6
229. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257
230. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082,1998.
231. Guzel AI, Kuyumcuoğlu U, Celik Y. Factors affecting the degree of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Mar;285(3):767-70.
232. Unluhizarci K . et al. *Clin Endocrinol*, 1999 Legro RS et al. *JCEM*, 1999 Ehrmann DA et al. *Diab Care*, 1999 Gambineri A et al. *Diabetes*, 2004
233. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986;293: 355-358.

234. Van Hooff MH, Voomorst FJ, Kaptein MB, et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 74:49-58, 2000
235. Li L, Chen X, He Z, Zhao X, Huang L, Yang D. Clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome among Chinese adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2012;25(6):390-5
236. Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, Qu PP, Lin WJ, Xiong J. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycystic ovary syndrome: a large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(3):525-31
237. Baldani DP, Skrgatić L, Simunić V, Zlopasa G, Canić T, Trgovčić I. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in the Croatian population. *Coll Antropol*. 2013;37(2):477-82
238. Ates S, Sevket O, Sudolmus S, Dane B, Ozkal F, Uysal O, Dansuk R. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome in Turkish women: clinical and endocrine characteristics. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(10):931-5
239. Azziz R, Sanchez L.A, Knochenhouer E.S et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-62.
240. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-9.
241. Veltman-Verhulst SM¹, Goverde AJ, van Haeften TW, Fauser BC. Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod*. 2013;28(8):2228-34
242. Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Hum. Reprod*. 2013;28(9):2537-44

243. Escobar-Morreale HF, San Millan JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 266-72.
244. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70
245. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX et al. The pregnancy in polycystic ovary syndrome (PPCOS) study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 2006;86:914-33
246. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005;37:438-44
247. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237-45.
248. Hirsutism score and the severity of hyperandrogenism associated with polycystic ovary syndrome in the southeastern region of Turkey. Demir B, Pasa S, Demir S, Tumer C, Atay AE, Gul T, Atamer Y. Department of Gynaecology and Obstetrics, Ergani State Hospital, Diyarbakir, Turkey.
249. Rehme MF, Pontes AG, Corrente JE, Franco JG Jr, Pontes A. Contribution of hyperandrogenism to the development of metabolic syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(12):562-8
250. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, Brzyski RG, Christman GM, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder PJ, Ohl D, Carson SA, Steinkampf MP, Carr BR, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Myers ER, Santoro N, Eisenberg E, Zhang M, Zhang H; Reproductive Medicine Network. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5305-13

251. Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome: a cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;10.1186/1477-7827-11-47.
252. Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, Chen CH, Hsu MI. Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3443-9
253. Wiser A, Shalom-Paz E, Hyman JH, Sokal-Arnon T, Bantan N, Holzer H, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod. Biomed. Online* 2013;27(4):414-8
254. Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, Roberts SA, Fitzgerald CT, Laing I. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(8):486-93.
255. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil. Steril*. 2011;95(2):684-8
256. Hahn S, Bering van Halteren W, Roesler S, Schmidt M, Kimmig R, Tan S, Mann K, Janssen OE. The combination of increased ovarian volume and follicle number is associated with more severe hyperandrogenism in German women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(4):175-81.
257. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, Addauan-Andersen C, McConnell D, Pera RR, Cedars MI. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ;95(11):4965-72.
258. Wiser A, Shehata F, Holzer H, Hyman JH, Shalom-Paz E, Son WY, Tulandi T. Effect of high LH/FSH ratio on women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro maturation treatment. *J Reprod Med*. 2013;58(5-6):219-23.

