



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARIN ULTRASONOGRAFİK OLARAK  
OVERLERİNDEKİ FOLLİKÜLLERİNİN DAĞILIMINI DEĞERLENDİRMEK VE  
PERİFERİK FOLİKÜLER DİZİLİM İLE MULTİFOLİKÜLER DİZİLİMLİ OLAN  
OVERLERİN GRANÜLOZA HÜCRE FİZYOLOJİLERİNİN FARKLI OLDUĞUNU  
AMH ARACILIĞI İLE SAPTAYABİLMEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ebru SÜER**

**BURSA - 2021**



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARIN ULTRASONOGRAFİK OLARAK  
OVERLERİNDEKİ FOLLİKÜLLERİNİN DAĞILIMINI DEĞERLENDİRMEK VE  
PERİFERİK FOLİKÜLER DİZİLİM İLE MULTİFOLİKÜLER DİZİLİMLİ OLAN  
OVERLERİN GRANÜLOZA HÜCRE FİZYOLOJİLERİNİN FARKLI OLDUĞUNU  
AMH ARACILIĞI İLE SAPTAYABİLMEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ebru SÜER**

**Danışman: Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU**

**BURSA - 2021**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iv
İngilizce Özet.....	vi
1.Giriş.....	1
2.Genel Bilgiler.....	5
2.1. Tarihçe.....	5
2.2. Prevelans.....	6
2.3. Patofizyoloji.....	8
2.3.1. Ovaryan Patofizyoloji.....	9
2.3.1.1. Folikülogenezis ve Oosit Matürasyonu.....	12
2.3.1.1.1.Overin yapısı ve Folikülogenezis.....	12
2.3.1.1.1.1 Foliküler Faz .....	15
2.3.1.1.1.1.1.Primordial Folikül.....	16
2.3.1.1.1.1.2. Primer Folikül.....	16
2.3.1.1.1.1.3. Sekonder Folikül .....	17
2.3.1.1.1.1.4. Tersiyer (Graaf) Folikül.....	18
2.3.1.1.1.2. Ovulasyon.....	18
2.3.1.1.1.3. Luteal Faz.....	18
2.3.1.1.1.4. Atrezi Süreci.....	19
2.3.1.2.PCOS'ta Folikülogenezis.....	20
2.3.2. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi.....	21
2.3.3. Nöroendokrin Patofizyoloji.....	25

2.3.3.1. Normal Siklusta Gonadotropin Sekresyonu.....	25
2.3.3.2.PCOS'ta GnRH ve Gonadotropin Sekresyonundaki Değişiklikler.....	27
2.3.4. Genetik.....	29
2.4.Tanı Kriterleri.....	30
2.4.1. National Institute of Health (NIH) Tanı Kriterleri 1990.....	30
2.4.2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri 2003.....	30
2.4.3. AES Tanı Kriterleri 2006.....	30
2.4.4. Ayırıcı Tanı.....	31
2.5.PCOS Kliniği.....	33
2.5.1.Hiperandrojenizm.....	34
2.5.2. Kronik Anovulasyon.....	36
2.5.3. İnfertilite.....	37
2.5.4.Obezite.....	39
2.6.Tanısal Çalışmalar.....	40
2.6.1.Hormon Analizleri.....	40
2.6.1.1. Testosteron.....	40
2.6.1.2. DHEAS.....	40
2.6.1.3. Androstenedion.....	41
2.6.1.4. LH.....	41
2.6.1.5. 17-OH-Progesteron.....	41
2.6.1.6. AMH.....	41
2.6.1.6.1. AMH'nin Sentez ve Salınımı.....	41
2.6.1.6.2. Over Rezervi ve AMH İlişkisi.....	42

2.6.1.6.3. PCOS' ta AMH.....	43
2.6.2. Ultrasonografik Olarak Periferik Dağılım ve Multikistik Dağılım Sergileyen Over Tanısı .....	45
2.6.2.1. Over Hacim Ölçümü.....	47
2.6.2.2. Antral Folikül sayısı.....	48
3. Gereç - Yöntem.....	49
3.1.Araştırma Yeri ve Zamanı.....	49
3.2.Etik Kurul İzni.....	49
3.3.Araştırma Tipi ve Değişkenleri.....	49
3.4.Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	50
3.5.Materyallerin Toplanması.....	51
3.6.Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı.....	52
3.7.Verilerin Analizi.....	52
4.Bulgular.....	54
5.Tartışma - Sonuç.....	68
6.Kaynaklar.....	74
7.Ekler.....	81
7.1. Şekiller Dizini .....	81
7.2.Tablolar Dizini .....	82
7.3 Grafikler Dizini .....	83
7.4.Kısaltmalar.....	84
8. Teşekkür.....	85
9. Özgeçmiş.....	86

## ÖZET

### POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARIN ULTRASONOGRAFİK OLARAK OVERLERİNDEKİ FOLLİKÜLLERİNİN DAĞILIMINI DEĞERLENDİRMEK VE PERİFERİK FOLİKÜLER DİZİLİM İLE MULTİFOLİKÜLER DİZİLİMLİ OLAN OVERLERİN GRANÜLOZA HÜCRE FİZYOLOJİLERİNİN FARKLI OLDUĞUNU AMH ARACILIĞI İLE SAPTAYABİLMEK

**AMAÇ:** Çalışmadaki amacımız; polikistik over sendromlu kadınların ultrasonografik olarak overlerindeki follüküllerinin dağılımını değerlendirmek ve periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olan overlerin granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunu AMH aracılığı ile saptayabilmektir.

**MATERYAL-METOT:** Prospektif kesitsel bir çalışmadır. Olgular Şubat 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde genel jinekoloji ve PCOS polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçildi. Hastalar ultrasonografik olarak periferde dizilim gösteren PCOS grubu (PCOP) ve ultrasonografik olarak multifoliküler dizilim gösteren PCOS grubu (MF) olmak üzere iki grup halinde incelendi. PCOP grubunda 226, MF grupta 47 olgu olmak üzere 273 olgu çalışmaya dahil edildi. Siklusun 3. günü serum FSH, LH ve Estradiol düzeyleri ve siklusun 21. günü serum progesteron düzeyleri çalışıldı. Siklus gününden bağımsız; AMH, PRL, Total Testosteron, Serbest Testosteron, 17-OH-PRG, Androstenedion, HbA1c ve TSH, PRL ve açlık kan şekeri çalışıldı. Yaş, AFC, BMI, over volümleri ve mFG skorları kayıt edildi. İstatiksel analizler IBM SPSS 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya dahil edilen iki grubun AMH düzeyleri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.06$ ). Her iki grubun yaş, total testosteron, serbest testosteron, DHEAS ve 17-OH-PRG, 21. gün progesteron, açlık kan şekeri değerleri ve ovaryan volümleri arasında anlamlı fark tespit edildi ( $p<0.001$  /  $p=0.006$  /  $p=0.013$  /  $p=0.003$  /  $p=0.001$  /  $p=0,006$  /  $p=,000$  /  $p=,000$ ).

**TARTIŞMA:** Bu çalışmada Polikistik Over Sendromu tanısı olan kadınları ultrasonografik olarak değerlendirmek ve periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olan overlerin granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunu AMH aracılığı ile saptayabilmek amaçlandı ve elde edilen verilere göre anlamlı bir ilişki saptandı. PCOP morfoloji grubunda yaş değeri anlamlı olarak MF morfoloji grubundan düşük saptandı. Çalışmanın primer hedefi PCOP morfolojisi ve MF morfolojisindeki overlerin granüloza hücre fizyolojilerini değerlendirmek olduğu için ortaya çıkan sonuç mevcut anlamlı farkın fizyolojik

farklılıktan mı yoksa yaşın getirisinden mi olduğu konusunda karışıklık yaratmaktadır. Granüloza hücrelerinin ve dolayısı ile AMH'nin PCOS'ta oynadığı patofizyolojik rolü tam olarak anlamak için hala kazanılması gereken çok fazla bilgi vardır.

**Anahtar Kelimeler:** PCOS, AMH, USG

## SUMMARY

### TO EVALUATE THE DISTRIBUTION OF FOLLICLES IN THE OVARIES OF WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ULTRASONOGRAPHICALLY AND TO DETECT THE GRANULOSA CELL PHYSIOLOGY OF OVARIES WITH PERIPHERAL FOLLICULAR CONIIGURATION AND MULTIFOLLICULAR CONFIGURATION BY MEANS OF AMH

**OBJECTIVE:** The aim of this study; to evaluate the distribution of follicles in the ovaries of women with polycystic ovary syndrome ultrasonographically and to detect the different granulosa cell physiology of ovaries with peripheral follicular configuraiton and multifollicular configuraiton by means of AMH.

**METHOD:** It is a prospective cross-sectional study. The cases were selected among the patients who applied to the general gynecology and PCOS outpatient clinics of Bursa Uludağ University, Department of Obstetrics and Gynecology between February 2019 and October 2020. The patients were divided into two groups: the PCOS group (PCOP) with a peripheral configuration ultrasonographically and the PCOS group (MF) with a multifollicular configuration ultrasonographically. A total of 273 cases were included in the study, 226 cases in the PCOP group and 47 cases in the MF group. Serum FSH, LH and Estradiol levels were studied on the 3rd day of the cycle and serum progesterone levels were studied on the 21st day of the cycle. Independent of the cycle day; AMH, PRL, Total Testosterone, Free Testosterone, 17-OH-PRG, Androstenedione, HbA1c and TSH, PRL and fasting blood glucose were studied. Age, AFC, BMI, ovarian volumes and mFG scores were recorded. Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS 23.0 program.

**RESULT(S):** When the AMH levels of the two groups included in the study were compared, a significant difference was found between them ( $p=0.06$ ). There was a significant difference in age, total testosterone, free testosterone, DHEAS and 17-OH-PRG, 21st day progesterone, fasting blood sugar values and ovarian volumes of both groups ( $p<0.001$  /  $p=0.006$  /  $p=0.013$  /  $p=0.003$  /  $p=0.001$  /  $p=0.006$  /  $p=0.000$  /  $p=0.000$ ).

**CONCLUSION(S):** In this study, it was aimed to ultrasonographically evaluate women with a diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome and to determine the granulosa cell physiology of ovaries with peripheral follicular configuration and multifollicular configuration by means of AMH, and a significant relationship was determined according to the data obtained. Age value was significantly lower in the PCOP morphology group than in the MF morphology group. Since the



primary objective of the study was to evaluate the granulosa cell physiology of the ovaries in PCOP morphology and MF morphology, the resulting result creates confusion as to whether the current significant difference is due to physiological difference or age gain. There is still a lot of information to be gained to fully understand the pathophysiological role played by granulosa cells and thus AMH in PCOS.

**Key Words:** PCOS, AMH, USG

## GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda görülen yaygın endokrin bozukluklardan birisidir ve psikolojik, sosyal ve ekonomik sonuçlara sebep olabilen hiperandrojenizm ile oligo-anovülasyonun en sık nedenidir (1). Polikistik over sendromlu kadınların metabolik sendroma ve buna bağlı ko-morbiditelere duyarlı oldukları bilgisiyle, son yıllarda genel popülasyonda bu bozukluğa dair artan bir farkındalık oluşmuştur. Polikistik over sendromu, dünya çapında yaklaşık 15 kadından birini etkileyen uzun süredir bilinen, karmaşık heterojen bir endokrin bozukluktur (2). Hastalığın heterojenitesi nedeniyle, polikistik over sendromunun tanımı, iç hastalıkları, jinekoloji ve psikiyatri gibi çeşitli disiplinlerde tartışmalı bir konu olmuştur. Polikistik over sendromunun birincil patolojik değişikliklerini, ikincil çevresel bozulmalardan ayırmaya çalışan klinik ve temel araştırmalar, bilim adamları için devam eden bir süreçtir. Bununla birlikte, çok sayıda araştırmaya rağmen, PCOS etiyolojisi hala netleşmemiştir (3).

PCOS, yetişkin kadınların en az %7'sini etkileyen bir hastalıktır. Ulusal Sağlık Hastalıkları Önleme Enstitüleri'ne göre, PCOS, ABD'de, yaklaşık 5 milyon reproduktif çağıdaki kadını etkilemektedir.

Araştırmalar, 18 ila 44 yaşları arasındaki kadınların %5 ila %10'unun PCOS' dan etkilendiğini ve ABD'deki üreme çağındaki kadınlar arasında en yaygın endokrin anormallik olduğunu ortaya koymaktadır.

PCOS 'lu kadınlar uzun dönemde endometrial malignite, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ve tip-2 diabetes mellitus açısından yüksek risk oranlarına sahiptir (6).

Polikistik over sendromunun üç temel tanı kriteri vardır. Bu kriterler hiperandrojenizm, kronik anovülasyon ve ultrasonografide polikistik overlerin görülmesidir (4). Bu kriterlerin yanında, polikistik over sendromunun özelliklerine neden olan veya taklit eden diğer durumların bilinmesi ve tanıdan önce dışlanması, tanı için gereklidir. Bunlar arasında konjenital adrenal hiperplazi,

Cushing sendromu ve hiperandrojenizm için androjen salgılayan tümörler ve anovülasyon için yüksek prolaktin veya yetersiz luteinize edici hormon bulunur. Polikistik over sendromlu kadınlarda obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom sıklıkla görülmesine rağmen, bunlar PCOS 'un ana kriterleri olarak kabul edilmez.

PCOS, yüksek serum androjen seviyeleri (klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm), menstürel siklus düzensizlikleri (oligomenore/ amenore) ve overlerde 2-9 mm boyutlarında 20'den fazla folikül olması ile karakterize bir durumdur ve etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır (3).

Hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon dahil klinik semptomlar tipik olarak ergenlik döneminde gelişir. Ayrıca, adrenarşın erken başlangıcı, bazı kızlar için PCOS'un ilk klinik özelliğini temsil edebilir.

PCOS' un klinik bir özelliği olan hiperandrojenizm; foliküler gelişimin inhibe edilmesine, anovülasyona ve siklus değişikliklerine neden olabilir.

PCOS tanımlanırken National Institute of Health (NIH) tarafından 1990 senesinde bazı kriterler belirlenmiş takiben 2003 senesinde Rotterdam ASRM/ESHRE (American Society for Reproductive Medicine/European Society of Human Reproduction and Embryology) belirli tanı kriterleri oluşturmuş ve 2006 'da da Androjen Excess Society (AES) çeşitli kriterleri oluşturmuştur. 2018 de ESHRE fikir birliği oluşturmak amacı ile bir kılavuz yayınlamıştır ve bu kılavuz da aslında revize ederek Rotterdam kriterlerini baz almıştır. Sendrom tanımlanırken kolaylık sağlanması adına Rotterdam kriterlerine göre 4 fenotip oluşturulmuştur (5).

Fenotip A: Hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi

Fenotip B: Hiperandrojenizm, ovulatuar disfonksiyon

Fenotip C: Hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi

Fenotip D: Ovulatuar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi

**Şekil 1: PCOS Fenotipleri**

FENOTİP			
A	Hiperandrojenizm	Ovulatuvar Disfonksiyon	PCOM
B	Hiperandrojenizm	Ovulatuvar Disfonksiyon	
C	Hiperandrojenizm	PCOM	
D	Ovulatuvar Disfonksiyon	PCOM	

Polikistik over morfolojisi (PCOM), hastalığın klinik ve endokrin özellikleriyle ilişkili ortak bir özellik olarak 2003 yılında Rotterdam kriterlerinde PCOS tanısına dahil edilmiştir. İlk tanı kriterlerinde PCOM'un tanımı, tüm over boyunca 2-9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül olması veya ovaryan hacmin  $\geq 10 \text{ cm}^3$  olması olarak ifade edilmiştir.

Gün geçtikçe özellikle daha yüksek çözünürlüklü ultrason teknolojisindeki ilerlemeler ortaya çıktıkça bu tanı kriterlerinin revizyonu zorunlu hale gelmiştir. Değişken operatör becerisi, standart raporlama eksikliği, yaş, BMI, normal overler ve PCOM arasındaki kesin olmayan sınırlar ve ultrasonografik değerlendirme şekli (Transvajinal/Transabdominal) gibi parametreler de tanı kriterlerinin revize edilmesine katkıda bulunmuştur. Eşlik eden bu nedenler doğrultusunda 2018' de oluşturulan ESHRE kılavuzuna göre polikistik over morfolojisi (PCOM) tanımı için ; tüm over boyunca 2-9 mm boyutlarında 20 veya daha fazla folikül olması veya ovaryan hacmin  $\geq 10 \text{ cm}^3$  olması ve korpus luteum yada dominant folikül bulunmadığından emin olunması gerektiği kararına varılmıştır. Yine aynı kılavuza göre tek bir sonografik düzlemde maksimum sayıda folikül olmasının, ovaryan foliküllerinin periferik dağılımlı olmasının ya da hiperekojen ovaryan stromanın varlığının PCOM tanısı konulmasını destekleyen yeterli verisi yoktur (76).

PCOS tanı kriterleri arasında serum anti müllerian hormon (AMH) düzeyi bakılması olmamakla birlikte, AMH seviyelerinin primordial follikül havuzu ile paralellik göstermesinden dolayı değerlendirmede kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. PCOS hastalarının serum AMH düzeyleri normal ovulatuvar hasta popülasyondan anlamlı olarak daha yüksektir.

Anti Müllerian Hormon; preantral ve 2-6 mm boyutlu antral foliküllerde granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir. Folikül boyutu arttıkça AMH sekresyonu azalır. 8 mm'den büyük folikülerden salgılanması oldukça azdır (7). AMH seviyesi primordial follikül havuzunun boyutu ile doğrudan ilişkilidir. AMH düzeyine menstrüel siklusun herhangi bir zamanında bakılabilmektedir (8). AMH düzeyi değerlendirilmesinin avantajı üreme çağındaki hastalar için iyi tespit edilmiş referans aralıklarına sahip olması, menstrual siklus boyunca yalnızca %4 oranında dalgalanma göstermesi ve testi yapan kişiden etkilenmemesidir.

AMH'nın PCOS ve farklı fenotiplerin patogenezlerinin aydınlatılmasında önemli rol alabileceği düşünülmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; polikistik over sendromlu kadınların ultrasonografik olarak overlerindeki folliküllerinin dağılımını değerlendirmek ve periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olan overlerin granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunu AMH aracılığı ile saptayabilmektir.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal' in polikistik over sendromunun ilk araştırmacıları olduğu düşünülse de aslında PCOS tarihi daha uzak geçmişe dayanmaktadır. 1721'de İtalyan bir bilim adamı olan Vallisneri; evli ve infertil olan bir kadında; beyaz, parlak ve neredeyse bir güvercin yumurtası büyüklüğüne sahip overleri tanımlamıştır (9).

1844'te Chereau ve Rokitansky'nin hidrops folikülü olan dejeneratif bir karaktere sahip overlerde lifli ve sklerotik lezyonları tanımladıkları bir rapor yayınlanmıştır (10). Sonrasında Bulius ve Kretschmar, hipertekozu ilk kez tanımlamışlardır (11).

1879'da Lawson Tait, overlerin semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektomi önermiştir ve 1902'de Von Kahlden, bu overlerin patolojisi ve klinik sonuçlarını yayınlamıştır (12). Bilateral ooferektomi ile ilgili birçok kritik eleştiri nedeniyle, 1915 yılında John A. McGlenn; ooferektomi yerine ovaryan drilling önermiştir.

Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal 1935 yılında, ortak özellikleri menstruasyon bozuklukları, hirsutizm ve periferde dizilim gösteren polikistik over morfolojisi olan 7 kadından oluşan bir grup sunarak over wedge rezeksiyonunu önermiştir. Bu cerrahi müdahalenin ardından 7 hastanın hepsinde düzenli menstrüel sikluslar geri dönmüş ve 2 hasta gebe kalmıştır. Bilateral over wedge rezeksiyonundan sonra, kadınların neredeyse %90'ında menstruasyon geri dönmüş ve %65'i gebe kalmıştır (13-14).

PCOS, maskülenizasyon ve teka lüteinizasyon sendromu olarak tanımlanmış olup birçok bilim adamı kistik overlerin etiyolojisini açıklamaya çalışmıştır.

Fogue ve Massabuau 3 potansiyel mekanizma önermiş olup bu mekanizmalar enflamasyon, konjesyon ve distrofidir. Stein ve Leventhal ise bilateral kistik overlerin hormonal stimülasyondaki anormalliklerden kaynaklandığını düşünmüş olup ve bu durumu daha sonra teyit etmişlerdir.

1958'de Mcarthur, İngersoll ve Worcester bilateral kistik overli kadınlarda yükselmiş idrar LH ve 17-ketosteroid seviyelerini ortaya koymuşlardır. Böylelikle PCOS tanısında artmış LH ve testosteron düzeylerinin kilit öneme sahip olduğu düşünülmüştür (15).

1970 ve 1980 'lerde yükselmiş LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980' li yıllarda LH ve FSH oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya konulmuştur (16).

Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg polikistik overlerin ilk ultrasonografik tanımlanmasını rapor ederlerken; tanı kriterleri bu dönemlerde yavaş yavaş şekillenmeye başlamıştır (17).

## **2.2. Prevelans**

PCOS' un global prevalansını ve fenotipini anlamak, coğrafi faktörlerin ve etnik / ırksal varyasyonların, sendromun klinik sunumunu şekillendirebileceğini göz önünde bulundurarak önemlidir.

Prevalansı belirlemek için ilk çalışmalar Azziz ve meslektaşları (18) tarafından ABD'nin güneydoğu bölgesinde yaşayan popülasyonda random olarak üreme çağındaki kadınlar arasında NIH 1990 kriterleri kullanılarak yapılmıştır.

Bu çalışmalarda siyah ve beyaz kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha sonra bir dizi epidemiyolojik çalışma, birden fazla PCOS tanımı kullanan çeşitli popülasyonlarda PCOS prevalansını bildirmiştir.

Dünya çapında PCOS prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak %4 ila %21 arasında değişmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde PCOS, üreme çağındaki kadınların en sık görülen endokrin bozukluklarından biridir ve prevalansı %4-12'dir. Jinekolojik

muayeneler sırasında kadınların %10'u kadarına PCOS teşhisi konulmuştur. Bazı Avrupa çalışmalarında, PCOS prevalansının %6,5-8 olduğu bildirilmiştir.

Türkiye'de PCOS prevalansı, NIH kriterlerine göre %6,1 iken, Rotterdam kriterlerine göre %19,9, AE-PCOS kriterlerine göre %15,3 olarak bulunmuştur (79). Yine aynı çalışmada PCOS bileşenlerine göre yapılan prevalans değerlendirmesi Şekil 2' de gösterilmiştir (79).

**Şekil – 2:** PCOS bileşenleri prevalansı

FENOTİP	n	%
Herşey Normal	190	48,5
Sadece PCO	69	17,6
Sadece Hiperandrojenizm	37	9,4
Sadece Hirsutizm	6	1,5
Sadece Hiperandrojenemi	26	6,6
Hirsutizm ve Hiperandrojenemi	5	1,3
Sadece Ovulatuvar Disfonksiyon	18	4,6
HA + PCO	36	9,2
HA + PCO + OD	20	5,1
OD + PCO	18	4,6
HA + OD	4	1,0

Dünyada bu alanda yapılan tüm çalışmaların birlikte incelendiği ilk meta-analize göre PCOS ve sendromun fenotipik özelliklerinin prevalansı Şekil 3'te gösterilmiştir (5). Bu çalışmanın verilerine göre Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre bildirilen genel PCOS yaygınlık oranları benzer bulunmuştur ve NIH kriterlerine göre iki kat daha yüksek saptanmıştır. En düşük oligo-



anovulasyon oranları Avrupa'da iken, hirsutizm ve hiperandrojeneminin Asya'da nadir olduğu görülmüştür. Bu bulgular, farklı tanı kriterlerinin yerel kullanımına ve coğrafi bölgeye göre tedavi yaklaşımlarının benimsenmesine rehberlik edebilir (5).

**Şekil – 3:** Dünyada tanı kriterlerine göre PCOS prevalansı

	Çalışma Sayısı	Prevelans (%95 CI)
NIH	18	%6 (5-8)
Rotterdam	15	%10 (8-13)
AE-PCOS	10	%10 (7-13)
Hirsutizm	14	%13 (8-20)
Hiperandrojenemi	9	%11 (8-15)
PCO	12	%28 (22-35)
Oligo/Anovulasyon	19	%15 (12-18)

PCOS'un epidemiyolojik çalışmalarının sonuçları büyük ölçüde çalışma popülasyonunun ve PCOS fenotiplerinin nasıl tanımlandığına bağlıdır. PCOS prevalansı farklı kıtalarda yapılan pek çok çalışmada araştırılmıştır. Bununla birlikte, farklı etnik gruplar için PCOS' un yerleşik bir yaygınlığı yoktur.

Ocak 2017'ye kadar yapılan bir analizde PCOS prevalansını bildiren çalışmaları belirlemek için PubMed, The Cochrane Library, EMBASE, CINAHL veri tabanları araştırılmıştır. Sonuçlara göre Çinli kadınlarda en düşük prevalans görülmüştür. Daha sonra sıklık sırası; Kafkas kadınları, Orta Doğulu kadınlar ve Siyahi kadınlar olarak belirlenmiştir.

### **2.3. Patofizyoloji**

PCOS, multisistemik reproduktif – metabolik bir sendrom olarak tanımlanmakla beraber etyopatogenezi henüz net değildir. Tanı konulduğunda PCOS nöroendokrin, metabolik ve ovaryan disfonksiyonu içeren bir fenotip olarak

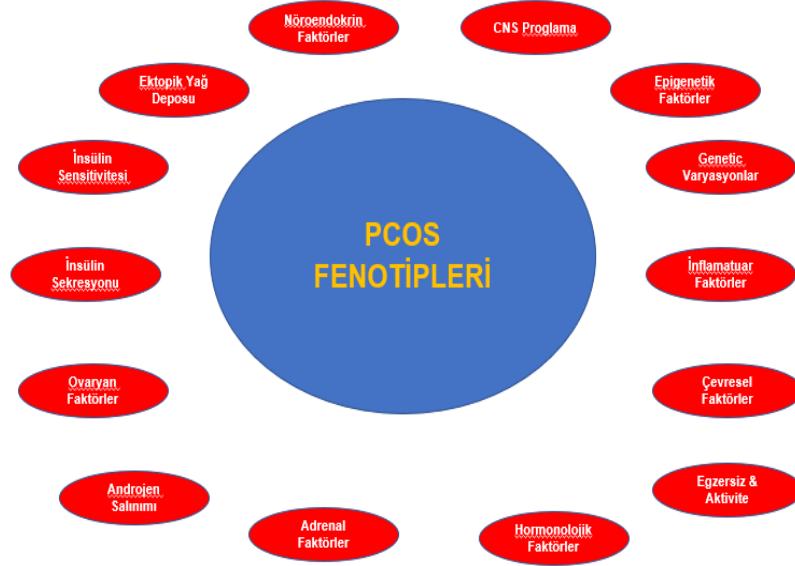
sunulur. PCOS, epigenetik ve çevresel faktörlerden etkilenen çoklu proteinler ve genler arasındaki etkileşimleri yansıtır. PCOS'ta pitüiter gonadotropinlerin konsantrasyonları, puls sıklığı veya amplitüdü normal siklustan farklıdır (19).

### **2.3.1. Ovaryan Patofizyoloji**

İnsanlarda foliküler büyümeyi etkileyen faktörler, genellikle ovulasyon için sıralı bir şekilde seçilen tek bir folikül olacak şekilde koordine edilir. Ortalama folikül sayısı, başlangıçta yaklaşık 6-7 milyon olup doğumda kabaca 2-3 milyon primordial foliküle düşmektedir (24). Daha sonra, primordial foliküller sürekli olarak bu havuzdan alınır. Primordial foliküllerin büyüyen havuza giriş oranını kontrol eden mekanizmalar, fertilitiyi ve over rezervini korumak için gereklidir. Foliküler büyümenin bu iyi anlaşılmayan ilk aşamaları gonadotropinden bağımsızdır ve otokrin, parakrin ve lokal endokrin faktörlerden etkilenir.

Büyüyen ve dormant foliküller arasında dinamik bir denge vardır. PCOS'ta androjenler, AMH ve FSH arasındaki denge bozulur ve foliküler arrest ortaya çıkar. Yüksek miktarda LH, teka hücrelerini androjen üretmeye iter, ancak FSH konsantrasyonları ve androjenlerin östradiole dönüşümü yetersizdir, bu da dominant bir folikülün seçilememesine, dolayısı ile sonuçta kronik anovulasyona neden olur. Granuloza hücreleri tarafından salgılanan AMH, bu dengeyi yönetmede önemli bir rol oynar çünkü primordial folikülden primer foliküllere geçişi engeller. Bu nedenle, PCOS, küçük boyuttaki antral foliküllerin büyümeye çalışması ancak daha sonra tipik polikistik morfolojiye yol açan folliküler arrest ile karakterizedir. PCOS' taki foliküllerin sağlıklı bir bireydeki foliküllerden fizyolojik olarak farklı olduğu ileri sürülmüştür (19).

**Şekil – 4:** PCOS fenotipine katkıda bulunan ve PCOS patofizyolojisini potansiyel olarak etkileyen faktörler

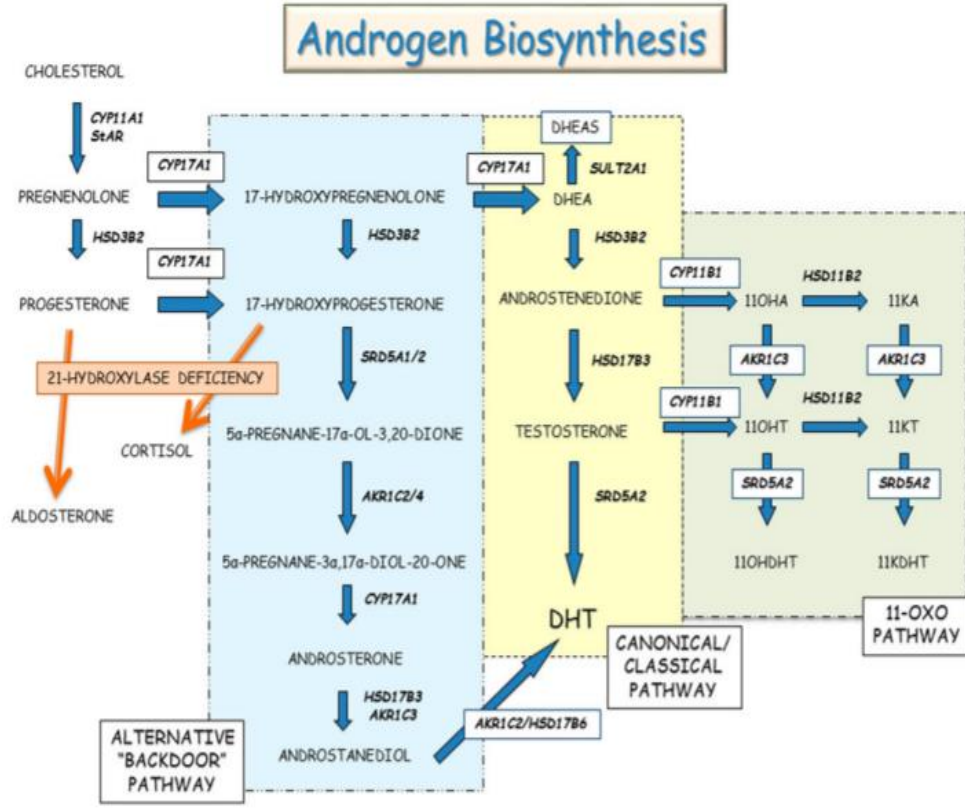


PCOS'un geçmiş yıllarda androjen sekresyonunun düzensizliğine bağlı fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizminden (FOH) kaynaklandığı varsayılmıştır. Takiben yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklemiş ve güçlendirmiştir. PCOS vakalarının üçte ikisi, gonadotropin stimülasyonuna 17-hidroksiprogesteron aşırı duyarlılığı ile karakterize, fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizme sahiptir. Kalan üçte biri ise, adrenal androjen üretiminin baskılanmasından sonra testosteron yükselmesi ile saptanabilir fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizme sahiptir. PCOS'un yaklaşık % 3'ünde izole edilmiş fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm vardır. Kalan PCOS vakaları hafiftir ve steroid salgılama anormalliklerine dair kanıt yoktur. Polikistik over morfolojisi (PCOM) olan normal kadınların yaklaşık yarısında subklinik FOH ile ilişkili steroidojenik kusurlar vardır. Klasik PCOS hastalarının polikistik overlerinden alınan teka hücreleri, FOH'ye özgü steroidojenik anormallikleri açıklayabilen içsel bir steroidojenik düzensizliğe sahiptir. Bu hücreler, steroidojenik enzimlerin çoğunu, özellikle sitokrom P450c17'yi aşırı eksprese eder (40).

PCOS' lu hastaların yaklaşık %60-80'inde görülen androjen fazlalığı, hastalığın önemli bir özelliğidir. Hirsutizm ve hiperandrojenizm aşırı androjen üretiminin sonuçlarıdır. Dolaşımda yaygın olarak free testosteron ile gösterilen hiperandrojenizm, sendromda gözlenen en yaygın anormalliktir. Olguların çoğunda normalden fazla ovaryan androjen üretimi vardır, ancak bazı olgularda aşırı adrenal androjen üretimi meydana gelebilir. Yüksek androjen konsantrasyonları, daha yüksek serbest testosteron konsantrasyonlarına katkıda bulunan seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarını baskılar.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, steroidogenezin alternatif "backdoor pathway" 'de yer alan proteinlerinin PCOS teka hücrelerinde daha yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir. Birçok steroidojenik enzim hem adrenal kortekste, özellikle de zona retikülerinde ve teka hücrelerinde eksprese edilir. Zona retiküler tarafından salgılanan hormonlar arasında dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEAS ve androstenedion bulunur. Adrenal ve teka hücrelerinin steroidojenik içeriğinde, güçlü androjen 11-ketotestosterona dönüştürülen hidroksiandrostenedion mevcuttur. Böylelikle PCOS grubundaki kadınlarda 11-oxygenated androjenler, 11 $\beta$ - hidroksiandrostenedion, 11-ketoandrostenedion, 11 $\beta$ -hidroksitestosteron ve 11-ketotestosteron konsantrasyonu sağlıklı kadın grubuna göre yüksektir (19).

Şekil-5: Androjen biyosentezi için klasik / non-klasik, alternatif backdoor ve 11-oksi steroid yolları



### 2.3.1.1. Folikülogenezis ve Oosit Matürasyonu

#### 2.3.1.1.1 Overin Yapısı ve Folikülogenezis

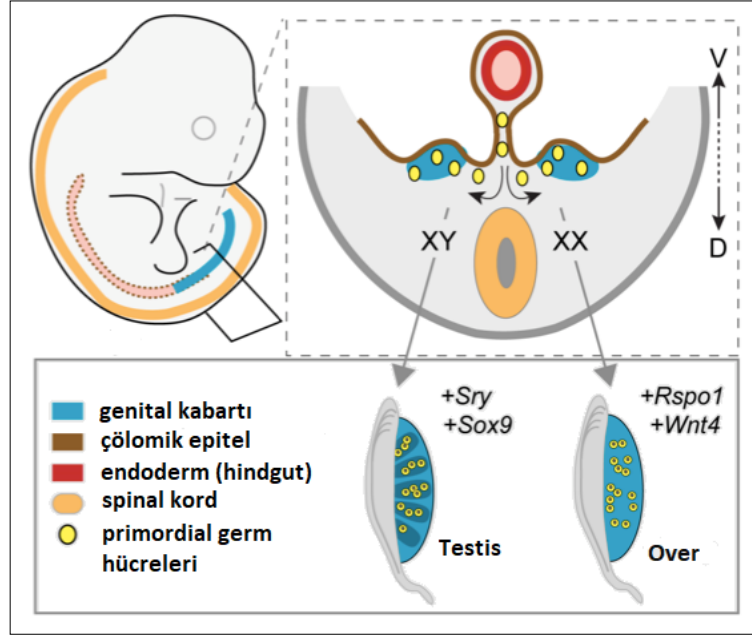
Over; dışta korteks, içte medulla ve rete ovarii (hilus) olmak üzere üç temel kısımdan oluşmaktadır. Hilus overin mezoovaryuma tutunma yeridir. Korteksin en dış kısmı tunica albuginea olarak adlandırılır ve yüzeyinde tek katlı küboid epitel yapısında over yüzey epiteli veya over mezotelyumu yer alır. Oositler, folikül olarak adlandırılan kompleksler içerisinde yer alır ve korteksin iç kısmındaki stromal doku içine yerleşmiştir. Stromal doku, mezenkimal hücrelerden gelişen bağ dokusu ve interstisyel hücrelerden oluşur.

Fetal yaşam sırasında insan overinin gelişimi farklanmamış gonad evresi, farklanma evresi, oogonal çoğalma ve oosit oluşumu evresi (follikül oluşma evresi) olmak üzere dört evrede incelenir.

İnsanda, fetal yaşamın 3-4. haftasında, yolk kesesinin dorsal duvarında ileride oositleri oluşturacak olan primordiyal germ hücreleri (PGH) belirir. Fertilizasyondan yaklaşık 6 hafta sonra PGH'leri arka bağırsağın (hindgut) dorsal mezenterinde bulunan gonadal kabartılara göç eder. PGH'lerinin göçü sırasında cinsiyet tayini de başlamaktadır. Gelişmekte olan gonadlara PGH'lerinin göçü, proliferasyonu ve kolonizasyonu büyüme ve farklılaşma faktörü 9 (GDF9), kemik morfogenetik proteinleri (BMPs), kök hücre faktörü (SCF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), transkripsiyon faktörü, Wilms tümör 1 (Wtl) gibi birçok faktör tarafından kontrol edilir (20). PGH proliferasyonu ve göçü için kritik olan B lenfosit kaynaklı olgunlaşma proteini-1 (BLIMP1), PGH'lerin canlılığını sürdürmesi için oktamer bağlayıcı transkripsiyon faktörü 4 (OCT4) süreçte rol oynayan büyüme faktörleri arasındadır(21). Overlerin oluşması ve devamlılığının sağlanması için PGH'ler gereklidir, bulunmaması halinde over dokusu dejenere olur (22). Gonada ulaşan PGH, oogonium ismini alır ve somatik hücreler ile beraber proliferer olur ve gelecekteki oosit popülasyonunu oluşturur.

Gestasyonel 6. hafta itibariyle farklanmamış evre tamamlanır. Eğer XY kromozomuna sahip bir fetus var ise gonadal farklanma Y kromozomu üzerinde bulunan SRY gen aktivitesi ile testis yönünde olur ve gestasyonel 6-9. haftalar arasında testiküler farklılanma gerçekleşir. Ancak XX kromozomuna sahip dişi bir fetus söz konusu ise SRY gen yokluğunda WNT4 ve RSPO1 gen aktivitesi ile ovaryan farklılanma gerçekleşir (Şekil - 6).

**Şekil-6:** Embriyonik genital kabartıdan over ve testislerin farklılanması

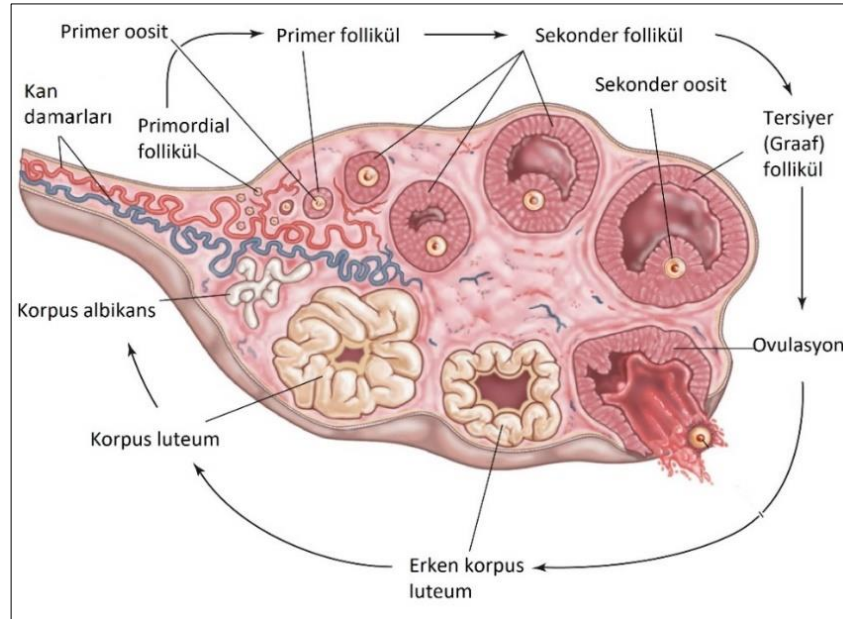


Folikülogenez; oositlerin ve oosit çevresini saran granüloza hücrelerinin beraber gelişip prolifer olduğu gelişim sürecidir. Folikülogenez, fetal yaşamda başlar, oosit büyümesi, granüloza hücrelerinin bölünmesi ve teka tabakasının gelişmesi ile devamlılığı sürdürülmektedir (23). Primordiyal folikülleri oluşturmak üzere, oogonium adını alan germ hücreleri tek tabaka somatik hücreler tarafından çevrelenir. İlk mayoz bölünme sonrasında primer oosit ismini alırlar. Primer oositler, ovulasyona kadar mayoz bölünmenin diploten aşamasında istirahat halinde kalırlar (20). Granüloza hücreleri tarafından üretilen inhibe edici maddeler aracılığı ile birinci mayoz bölünmede duraklama sağlanır. Bir ovum, oositin iki kez mayotik bölünmesinde oluşur; bu bölünmelerin ilki tam ovulasyon öncesinde, ikincisi (haploid ovumun oluşması) ise sperm girişi ile gerçekleşir. Primer oositler hızlı mitoz bölünmeler sonucunda 6. haftada 10.000, 8. haftada 600.000, 20. haftada 6.000.000 civarına ulaşmaktadır. Bunun yanında oositlerin bir kısmı atrezi sürecine girer. Atrezi 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. 20. Hafta itibari ile azalmaya başlayan primer oosit sayısı, yenidoğanda 1.000.000, pubertede ise 300.000-400.000 kadardır. Bir dişinin üreme dönemi boyunca ovulatur aşamaya yalnızca %1' i ulaşmaktadır (24). Ovaryumda bulunan

foliküller, gelişen oositler için bir mikroçevre oluşturur. Overin fizyolojik görevleri gametlerin (oositlerin) periyodik olarak atılması ve steroid hormonlar olan estradiol ve progesteronun üretimini sağlamaktır.

Foliküllerin aktivitesi ve gelişimi hipotalamus-hipofiz ekseninden salgılanan gonadotropinler tarafından düzenlenmektedir. Her 28 günde bir overlerden bir oositin atılmasıyla tekrarlanan olaylar zinciri ise ovarian siklusu ifade eder. Ovarian siklus; folikül gelişiminin gerçekleştiği foliküler faz, gelişen oositin tuba uterinalara atılımının gerçekleştiği ovulasyon fazı, geride kalan folikül dokusundan gelişen korpus luteumun bulunduğu luteal faz ve atrezi süreci olmak üzere toplam 4 ayrı fazdan oluşmaktadır.

**Şekil-7:** Ovarian foliküllerin gelişim döngüsü



### 2.3.1.1.1. Foliküler Faz

Foliküler fazda, ovaryum içinde gelişen foliküller sırası ile primordiyal, primer, sekonder ve tersiyer (graaf) folikül olmak üzere 4 tipte incelenmektedir.



### **2.3.1.1.1.1 Primordial Folikül**

Ovaryum foliküllerini oluşturmak için primer oositler, yassı foliküler hücreler ile çevrelenerek primordiyal folikülleri oluştururlar. Bu primordiyal foliküller overin yüzeyel korteksinde yer alırlar. Primordiyal folikül hücrelerinde gonadotropin ve FSH için reseptörlerin bulunmaması, primordiyal folikül büyümesinin FSH düzenlemesinden bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır (20). Primordiyal foliküller oluşurken bir yandan da apoptoza maruz kalırlar. Bu süreçte apoptozu tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) uyarırken, germ hücrelerinin korunmasını Bcl-2 sağlamaktadır. Apoptozu uyaran diğer bir faktör Bax proteindir. Bax yetersizliğinde primordiyal folikül sayısının arttığı gözlenmiştir (25). Doğumda ve puberteye kadar olan süreçte, primer oositlerin tümü birinci mayoz bölünmenin profaz evresinde dinlenme halindedir. İstirahat halindeki primer oositlerin olgunlaşması, folikül hücrelerinde üretilen ve oositlerin olgunlaşmalarını inhibe eden oosit maturasyon inhibitörü (OMI) tarafından baskılanmaktadır (26). Pubertenin başlaması ile birlikte hipofizden salgılanan FSH etkisi ile bir grup primordiyal folikül gelişim sürecine katılır. Foliküllerin gelişimi oosit ve çevresindeki yassı foliküler epitelin proliferasyonu ile devam etmektedir. Erken folikül gelişim evresi (primordiyal, primer) daha çok parakrin etkiler altındayken, multilaminar foliküllerden itibaren gonadotropin hormonlar folikül büyümesini kontrol eder (23).

### **2.3.1.1.1.2. Primer Folikül**

Primer folikül evresinde oositte, foliküle komşu stromada, folikül hücrelerinde değişiklikler olmaya başlar. Öncelikle oosit büyür. Büyüyen oositin çapı yaklaşık 50-80  $\mu\text{m}$ 'dir. Oosit kökenli Sohlh1 (spermatogenezis ve oogenezis spesifik temel helezon-halkahelezon 1) ve Nobox'dan (the oocyte-specific transcription factor) gelen iki transkripsiyon faktörünün erken ekspresyonu, primordial foliküllerin bir sonraki primer foliküler evreye ilerlemesini sağlamaktadır. Primer foliküle gelişim sırasında, oositin çevresindeki yassı foliküler hücreler kübik şekil alırlar. Artık bu tek katlı kübik hücrelerden oluşmuş foliküle ünilaminar primer folikül adı verilir. Folikül hücreleri proliferasyon olarak oositin çevresinde çok katlı hale gelir ve folikül, multilaminar primer folikül adı verilir. Çok

katlı folikül epiteline bu aşamada, granüloza tabakası ismi verilir (27). Granüloza hücreleri foliküllerin gelişimi ve büyümesi sırasında önemli role sahiptir (28).

Oositin büyümesi ile sentezlenen protein yapıda zona pellusida (ZP) adında 5-10 µm kalınlığında ekstraselüler bir katman oluşur. ZP, folikül hücreleri ve oositin arasında bulunur. Zona pellusida; spermatozoanın bağlanması hem de akrozom reaksiyonunun indüklenmesinde rol oynar. (29).

Gelişme sırasında stroma, folikül çevresinde sıkı bağ doku oluşturarak teka folikülü ismini almaktadır. Teka folikülü kendi içinde iki kısma ayrılır: İç tarafta fibroblastların, kollajen liflerin, steroid karakterde salgı yapan hücrelerin yer aldığı ve kan damarları bakımından oldukça zengin “teka interna”, dış tarafta ise düz kas ve kollajen liflerden oluşmuş bir “teka eksterna” tabakası bulunur (23). Teka internadaki steroid salgı yapan hücreler LH reseptörü taşımaktadırlar. LH’in uyarılmasına cevap olarak östrojen sentezinin öncülleri olan androjenleri salgırlar (29).

### **2.3.1.1.1.1.3. Sekonder Folikül**

Primer foliküller, granüloza hücrelerinin proliferasyonu ile hacim olarak büyür. Granüloza hücreleri yaklaşık 6-12 tabakalı hale geldiğinde aşamadaki foliküle sekonder folikül adı verilir. İleri aşamada sıvı dolu kaviter hücrelerin arasında, içlerinde sıvı bulunan boşluklar meydana gelir (29). Bu birleşir ve oluşan bu hilal biçimli kavite antrum adını alır. Folikül içindeki oosit ortalama 125 µm çapındadır ve eksantrik yerleşimlidir (23). Oosit büyümesi oosit maturasyon inhibitörü (OMI) tarafından inhibe edilir.

Menstrual siklusun 5 – 7. günleri arasında dominant folikül seçimi olmaktadır. Belirli sayıdaki sekonder folikülden oluşmuş bir grup, FSH etkisi ile büyümeye başlar. Daha sonra büyüyen foliküller, dominant folikül seçimi için yarışa girer. Büyüyen sekonder foliküllerin granüloza hücre tabakaları artmaya başladıkça, FSH ile aromataz aktivitesi uyarılır ve östrojen yapımı artar. Bu havuz içinde gelişmekte olan foliküllerden birinin aromataz aktivitesi diğerlerine kıyasla en yüksektir. Bu folikülün östrojenik ortamı da en idealdir. Bu özellikteki bir folikül “dominant folikül” olarak seçilir ve ovulasyona kadar ulaşır.

Dominant folikül seçiminden sonra FSH, ovaryumda bulunan LH reseptörünün ekspresyonunu ve IGF-1 gibi çeşitli büyüme faktörlerinin üretimini arttırmaktadır. İnhibin B ve östrojenin artması ile FSH salınımı baskılanır. Geriye kalan sekonder foliküller ise atreziye uğrar (30).

#### **2.3.1.1.1.4. Tersiyer (Graaf) Folikül**

Seçilmiş olan dominant foliküldeki antrum büyüdükçe, oosit etrafındaki granüloza hücreleri antrum içine doğru “kümülüs ooforus” adı verilen bir çıkıntı oluşturmaktadır. Oositin zona pellusidayı çevreleyen ve antruma bakan kısmındaki granüloza hücreleri ise özel olarak “korona radyata” ismini alır. Bu hücreler ovulasyon esnasında oosit ile beraber overden ayrılmaktadır. Bu yapıdaki folikül tersiyer, preovulatuvar veya graaf folikülü ismini alır (23). Graaf folikülü boyutu sebebiyle ovaryum yüzeyinde stigma adı verilen belirgin bir çıkıntı oluşturur (29).

#### **2.3.1.1.1.2. Ovulasyon**

Graaf folikülden sekonder oositin atılmasıyla sonuçlanan olaya “ovulasyon” adı verilir. Seçilen dominant folikül, 28 günlük periyotta oluşan menstrual siklusun yaklaşık 14. gününde ovule olmaktadır. Ovulasyondan yaklaşık 24 saat önce ani LH artışı gözlenmektedir. Artıştan 12-24 saat sonra ise primer oosit istirahat halinden çıkarak, 1.mayoz bölünmesini tamamlayıp, 2. mayoz bölünmesine devam eder. Oluşan oosit artık sekonder oosit olarak isimlendirilir. Buna ek olarak birinci kutup cismi (polar cisim) de oluşur. (31).

#### **2.3.1.1.1.3. Luteal Faz**

Ovulasyon gerçekleşikten sonra, geriye kalan granüloza hücreleri ve teka hücreleri tarafından oluşan yapı “korpus luteum” adını alır. İlk olarak teka interna tabakasındaki kan damarlarının rüptüre olmasıyla, folikül boşluğunda pıhtı içeren “korpus hemorajikum” gelişir. Korpus luteum yapısındaki hücreler LH reseptörlerini içerirler. LH reseptörlerinin uyarılması halinde korpus luteumun esas hormonu olan progesteron salgılanması artar. (29). Fertilizasyon oluşması durumunda endometriumun implantasyona hazırlanması amacı ile korpus luteum bir süre devamlılığını sürdürür. Fertilizasyon gelişmemesi durumunda, korpus

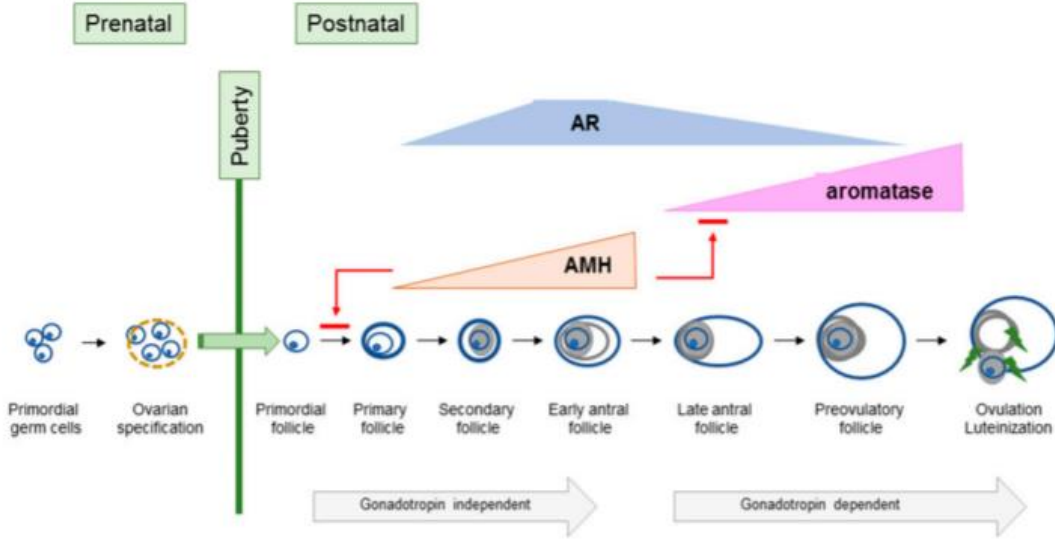
luteum dejenere olur. Zamanla “korpus albicans” adı verilen skar dokuya dönüşür. (23).

#### **2.3.1.1.1.4. Atrezi Süreci**

Apoptozis; programlanmış hücre ölümü, düzenlenen ya da kontrol edilen hücre ölümünü ifade etmektedir. Apoptoz, ovaryumda her foliküler aşamada gözlenebilmektedir ve foliküler atrezinin temel mekanizmalardan birini oluşturur (32). Atrezi, ovulasyona ilerleyemeyen foliküllerin uzaklaştırıldığı hücresel olayları kapsar ve korpus luteumun luteolizisinde rol oynar (33). Son dönemde yapılan çalışmalar, otofajinin stres koşullarına tepki olarak indüklendiğini ve dogmatik bilgi olan folikül atrezisinde apoptozun rolü dışında otofajinin de granüloza hücre ölümünde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Her iki hücre ölüm tipinde Bcl-2 ailesi proteinleri yer almaktadır.

Ovaryum foliküllerinin hem büyümesi hem de gelişmesinde gonadotropinler rol oynamaktadır. Ovulasyondan önce çeşitli nedenlerden dolayı gonadotropinlerin artışının engellenmesi veya serumda azalması, foliküler atrezi gelişmesine sebep olur. Gonadotropinlerin dışında folikülogeneze etki eden çok sayıda faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında transforme edici büyüme faktörü (TGF), interlekin-1 (IL-1), basit fibroblast büyüme faktörü (bFGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), GH sayılabilir. Ayrıca pro-apoptotik etki oluşturan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), fas ligand (Fas-L), TNF- $\alpha$  da etki eden faktörler arasındadır (34). Bununla birlikte, granüloza hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarıcı IGF-I, granüloza hücrelerinin apoptozunu ve foliküler atreziyi önlerken (35), AMH primordiyal foliküllerin büyümesinde inhibitör etkiye sahiptir (36). Kaspaz ailesi ve Bcl-2 ailesi en önemli apoptotik regülatör faktörlerdir. Sağlıklı foliküllerde kaspaz-3 inaktif formda bulunur. Atretik foliküllerde ise aktif kaspaz-3 konsantrasyonu artmaktadır. Foliküler atrezi, oositten ya da foliküler hücrelerden başlayabilir (37).

**Şekil-8:** Prenatal / Postnatal ovarian foliküllerin gelişim döngüsü



### 2.3.1.2. PCOS'ta Follikülogenezis

Polikistik overlerde sağlıklı overlere göre iki ila altı kat primer, sekonder ve tersiyer antral folikül bulunur. Bu erken gelişen foliküller, birçok açıdan işlevsel olarak normal görünmektedir. Fazla sayıda folikülü belirleyen mekanizma bilinmemektedir, ancak çeşitli kanıtlar anormal androjen sinyallemesini ima etmektedir. Çeşitli çalışmalar bu kadınlarda folikül sayısı ile serum testosteron ve androstenedion konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. DHT nin dişi rhesus maymunlarına uygulanması, ovaryan hacmin artması ve folikül sayılarının artması da dahil olmak üzere polikistik over benzeri bir morfolojiye neden olur ve bu androjenlerin foliküller üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğunu düşündürür. Bununla birlikte, androjenle indüklenen polikistik over kavramı, PCOS lu ergen kızlarda steroid olmayan anti-androjen flutamid ile tedavide ovaryan hacmin azaldığı ve anormal folikül profilinin iyileştiği bir çalışmanın bulguları tarafından desteklenmektedir. Ek olarak, androjen reseptöründeki aktivite potensini etkileyen bir polimorfizm, bozuklukta rol oynamaktadır.

Polikistik overlerdeki folikül sayılarındaki artış, androjenlerin primer foliküler hücreler üzerindeki trofik etkisine bağlı olsada, polikistik bir over foliküllerinin çok yavaş büyümesi ve stoklama etkisi yaratması da olabilir. Bu

yavaş büyümeye, oositin gelen yetersiz büyüme sinyalleri veya aşırı AMH' nin inhibe edici etkisi aracılık edebilir (38).

Polikistik over sendromlu anovulatuvar kadınlarda, antral folikül büyümesi, folikül çapı 10 mm'den az olduğunda durur ki bu, dominant folikülün ortaya çıkmasından hemen önceki aşamadır. Foliküler arrest, bir hiperandrojenik ortama ek olarak insülin, LH veya her ikisi tarafından foliküler hücrelerin aşırı uyarılması ile ilişkilidir. İnsülin granüloza hücrelerinin LH' ye tepkisini artırır ve polikistik over sendromlu hiper insülinemik kadınların overlerinde ki foliküller arrest erken luteinizasyon belirtisidir. Polikistik over sendromlu kadınlardan alınan granüloza hücreleri de seçici olarak insüline dirençli görünmektedir, bu nedenle insülin ile uyarılan glikoz metabolizması bozulur, ancak insülin ile uyarılan steroidogenez normaldir, bu da folikül içindeki yetersiz enerji mobilizasyonunun anovülasyona katkıda bulunduğunu düşündürür (39).

Polikistik overlerde primer, sekonder ve tersiyer foliküllerin sayısından artış olduğu tespit edilmiş olup matür folikül sayısında azalış mevcuttur.

Polikistik overlerde 2 temel defekt üzerinde durulmaktadır.

1.Erken tersiyer folikül gelişimi de dahil olmak üzere, erken folikülogenezde folikül kurtarılmasında artış veya doğal atrezide azalma mevcuttur.

2.Tersiyer foliküllerin atrezisinde normal kadınlara göre akselerasyon ve takip eden folikül maturasyonunda engelleme vardır.

Sekonder ve tersiyer foliküllerin atrezisi, fonksiyonel aktif tekal interstisyel hücrelerin korunması ile sonuçlanır. Bu hücreler hipertrofik, aktif steroidojenik kapasiteli ve LH stimülasyonuna cevap veren hücrelerdir. Bu hücreler polikistik over stromasındaki artışa katkıda bulunmakta ve androjen sekrete etmektedirler (40).

### **2.3.2. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi**

Polikistik over sendromunda (PCOS), genellikle birbirlerine eşlik ettikleri için, insülin direncini hiperandrojenizmden tamamen ayırt etmek zordur. PCOS'un

en önemli iki özelliği arasındaki ilişkiyi anlamak, PCOS'un patogenezi ortaya çıkarmaya yardımcı olur.

Polikistik over sendromlu kadınlar, insülin aracılı glukoz alımında %35-40 azalma ile karakterize edilen tip 2 diyabetli kadınlara çok benzer bir periferik insülin direnci seviyesine sahip gibi görünmektedir. PCOS metabolik komplikasyonlarla bağlantılı yaygın bir endokrin hastalıktır ve insülin direnci (IR) bu bozukluğun gelişmesinde ve kalıcılığında önemli bir rol oynar. İnsülin direnci (IR) ve hiperinsülinemi, PCOS'lu kadınlarda yağlanma dereceleri, vücut yağ topografisi ve androjen seviyelerinden bağımsız olarak yaygın bulgulardır.

Gerçekte, polikistik over sendromlu obez kadınların yaklaşık %40'ı, 75 gr oral glikoz testi ile bozulmuş glikoz toleransına sahiptir, ancak sendromlu daha ince kadınlarda (Lean PCOS) sıklık daha düşüktür. Pubertede insülin duyarlılığında geçici bir düşüş görülürken, bu durum ergenlik döneminde tip 1 diyabette glisemik kontrolün bozulmasını anlamak amacıyla tanımlanmıştır. Ortaya çıkan geçici IR ve hiperinsülinemi, daha fazla amino asit sağlamak için bu büyüme döneminde GH ve IGF-1 konsantrasyonlarındaki artışlara bağlanmıştır. Pubertal IR, glikoz metabolizması için seçici gibi görünürken, protein metabolizması insülin etkisine normal olarak yanıt veriyor gibi görünmektedir.

İnsülin, metabolizma etkilerine dahil olan fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI-3K) / Akt yolu ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu dahil olmak üzere iki ana moleküler sinyal yoluna aracılık eder ve esas olarak hücre büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik etmeye katılır. Bu sinyal yolları aracılığıyla PCOS'u teşvik eder ve hastaların foliküler hücrelerinde PI3K inhibisyonu, 17 $\alpha$ -hidroksilazı azaltır, bu da insülinin PI3K yolu aracılığıyla steroid sentezini destekleyebileceğini düşündürür (88).

İnsan foliküler membranı üzerinde spesifik, yüksek afiniteli insülin reseptörlerinin varlığı, insülinin, ilgili fizyolojik etkileri indüklemek için doğrudan tekal hücrelere aracılık edebileceğini göstermektedir. İnsülin, tekal hücrelerde androstenedion salgılanmasını doğrudan artırabilir. İnsülin ayrıca insan koryonik gonadotropin (HCG) ile sinerjik olarak hareket ederek CYP17 ve p450csc seviyelerini artırarak hiperandrojenizme neden olur (88). İnsülin direnci, PCOS'ta

metabolik bozukluklarda ve anovülasyonda önemli bir rol oynar. Tekal hücrelerde, bağımsız bir faktör olarak insülin direnci, hiperandrojenizmi indüklemek için androstenedion ve testosteron üretimini artıran CYP17A1 aktivitesini doğrudan artırır.

Teka hücreleri, ovaryan 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 PCOS hastaların overlerinin teka kompartmanında sınırlandırılmış olarak bulunur (54). 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 artırır (55).

İnsülin duyarılılaştırıcı ilaçlarla tedavi edilen PCOS'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.

İnsülin direnci, birkaç mekanizma ile hiperandrojenizme ve gonadotropin anormalliklerine katkıda bulunabilir. Yüksek insülin konsantrasyonları, seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) hepatik sentezini azaltarak testosteronun biyo-yararlanımını artırır ve ayrıca adrenal ve ovaryan androjen biyosentezini uyarmak için bir yardımcı faktör görevi görebilir, böylece anormal gonadotropin konsantrasyonlarına katkıda bulunabilir. İnsülin, gonadotropin salınımını düzenlemek için doğrudan hipotalamusta, hipofiz bezinde veya her ikisinde de hareket edebilir, ancak polikistik over sendromunda gonadotropin anormalliklerinin insülin direncinin katkısı belirsizliğini korumaktadır (41).

Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar, insülinin ve IGF-1'in, hücre androjen üretimini arttırmak için LH ile sinerjize olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, insülin, ovaryan androjen steroidogenezini teşvik etmek için over P450c17 ve P450scc enzimlerinin aktivitesini doğrudan uyarabilir. Pankreas beta hücresi salgı fonksiyon bozukluğu PCOS'lu kadınların bir alt grubunda



tanımlanmıştır; bu altküme muhtemelen en yüksek karbonhidrat intoleransı ve tip 2 diyabet geliştirme riskine sahiptir (42).

Androjen üretiminde pubertal artış dahil olmak üzere diğer potansiyel mekanizmaların IR ve hiperinsülinemiye katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Ayrıca, artmış androjen seviyeleri, PCOS kadınlarında adipositlerin azalmış adiponektin salgılanması ile ilişkilendirilmiştir, böylece insülin duyarlılığı daha da azalır ve sonuç olarak kompanse edici insülin seviyeleri artar. Ek olarak, insülin ayrıca subkütanöz yağ dokusunda aldo-keto redüktaz 1C3 (AKR1C3) aktivitesini artırarak adipoz androjen oluşumunu da tetikleyebilir.

Kas ve karaciğerde lipitlerin, yani diasilgliserol (DAG) ve seramidlerin birikmesi, insülin sinyallemesine müdahale eder. Hücre içi seramidler, insülin duyarlılığının önemli bir aracısı olan Akt'ın plazma membranına translokasyonunu bloke ederek insülin sinyalini bozabilir. İlginç bir şekilde, hayvan verileri, merkezi sinir sistemindeki bozulmuş insülin sinyallemesinin, obezite ve bozulmuş ovaryan foliküler olgunlaşması ile ilişkili olduğunu ve IR, hiperinsülinemi, obezite ve PCOS arasında başka bir bağlantı olduğunu göstermiştir (43).

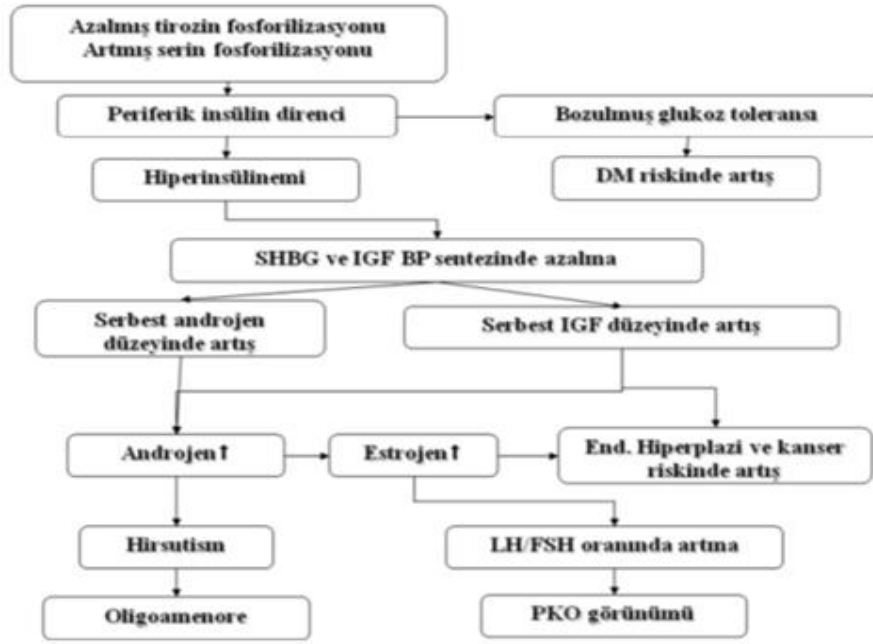
İnsanlarda insülin duyarlılığını doğrudan ölçmek için altın standart, hiperinsülinemik öglisemik glikoz klempidir ancak zaman alıcı, pahalı ve teknik olarak zorlayıcıdır. IR'nin (HOMA-IR) homeostatik model değerlendirmesi, basit ve noninvaziv olduğu için bilimsel çalışmalarda kullanılan IR ölçümü için ana yöntemdir. IR'nin PCOS' taki önemi nedeniyle, IR ölçümüne yardımcı olabilecek ek biyokimyasal parametreleri tanımlamak hem araştırma hem de klinik uygulama için önemli olacaktır.

İnsülin reseptörü gen mutasyonları olan kadın hastalar insülin direncine sahiptir (IR) ve durum karşımıza kompansatuar hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm olarak çıkar. PCOS'lu kadınlarda IR ve hiperinsülinemi yaygın olarak saptanmasına rağmen, insülin reseptör gen mutasyonları oldukça nadirdir. PCOS'lu kadınlar, obezite ve androjen konsantrasyonlarının büyüklüğünden bağımsız olarak intrisink IR'ye sahiptir. PCOS'lu zayıf kadınlar bile IR gösterirken; artan BMI IR'yi şiddetlendirir (89).

PCOS' lu kadınlarda obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve hiperglisemi olarak tanımlanan metabolik sendrom prevalansı yaklaşık üç kat daha yüksektir.

İnsülin direncini değerlendirmek için çeşitli testler olmasına rağmen, insülin metabolizmasının daha güvenilir bir değerlendirmesini sağlamak için yeni belirteçlerin bulunabilirliğine ihtiyaç vardır. Bugüne kadar, insülin direncinin değerlendirilmesi için belirteçler olarak bir dizi yeni protein önerilmiştir. Yakın zamanda metabolik durumun serum / plazma göstergeleri olarak incelenen birkaç belirteç mevcuttur (44).

**Şekil-9:** İnsülin direnci ve Hiperinsülineminin PCOS 'taki rolü



### 2.3.3. Nöroendokrin Patofizyoloji

#### 2.3.3.1. Normal Siklusa Gonadotropin Sekresyonu

Düzenli bir ovulasyon siklusu, merkezi sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki etkileşime bağlıdır.

Hipotalamus diensefalonun bir parçasıdır ve beyin tabanında 3.ventrikülün yan duvarlarını oluşturur. GnRH salgılayan hücreler olfaktor bölgeden kaynaklanır ve embriyogenez sırasında burun ile ön beyin arasındaki sinirler boyunca ilerleyerek migrasyon ile hipotalamusta arkuat nükleusa yerleşirler. Arkuat nükleusta 1000-3000 arası GnRH salgılayan hücre bulunur.

Hipotalamus ve hipofiz arasındaki ilişki portal sistem adı verilen bir damar ağı ile gerçekleştirilir. Hipotalamustan portal sisteme GnRH verilmesi median eminens ve arkuat nükleusun birlikte çalışması sonucu gerçekleşir. GnRH'nın bu pulsatil salınımı puberte öncesi başlar. Her seferinde kana 2 ng GnRH verilir ve yarı ömrü 2-4 dakikadır. Saatte 2-5 salınımı halinde FSH ve LH salınımı normaldir. Salınım düzeyinin artışı FSH ve LH düşüşüne, azalışı ise FSH artışı ve LH azalışına sebep olur.

GnRH pulsatilitesi; dopamin, norepinefrin ve noropeptid Y yolakları ile düzenlenir (45).

Gonadotropinler GnRH 'nın pulsatil salınımına duyarlı olan hipofizde bulunan gonadotropinlerca salınır. Tüm siklus boyunca FSH ve LH 'ın salgılanma hızları, yapıları ve depolanmaları değişir. Biyolojik olarak en aktif FSH ve LH mid-siklusta sentezlenir ve yarılanma ömürleri çok uzundur. Bu durum içerdikleri sialik asit ile ilişkilidir. Mid-siklusta aktif gonadotropin salınımı direkt olarak artan östrojen seviyeleri ile ilişkilidir.

FSH 'ın başlangıçtaki monotropik dominansi folliküler gelişim için şarttır. FSH folliküler gelişimi stimüle etmekte ve granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini ve aromataz enzimini indüklemektedir.

Takiben plazma LH sekresyonu ve orta ve geç folliküler faz boyunca GnRH 'nın 90 dakika da bir olan salınımı 60 dakika da bir çıkarak artmaktadır.

Ovulatuvar LH piki GnRH sıklığı ve amplitüdündeki artış ve buna bağlı artan östradiol kombinasyonuna bağlı olarak oluşan pozitif feedback ile olmaktadır.

Plazma FSH seviyeleri, artan plazma E' ve inhibin B 'nin inhibitör etkisin bağlı olarak, geç folliküler fazda düşüş göstermektedir.

Ovulasyonu takiben plazma progesteron seviyeleri artmaktadır fakat fertilizasyon olmayışı sonrası korpus luteumun yok olması ile progesteron, E2 ve İnhibin A seviyeleri yeniden azalmaktadır. Azalan progesteron, GnRH sekresyon frekansında artmaya neden olur (46).

### **2.3.3.2. PCOS'ta GnRH ve Gonadotropin Sekresyonundaki Değişiklikler**

Tanı için zorunlu olmamakla birlikte, PCOS'un ayırt edici özelliği, ovaryen steroidogenezi, foliküler hareketleri ve ovulasyonu kontrol eden gonadotropinlerin yani LH ve FSH'nin düzensiz sekresyonunun varlığıdır.

Polikistik over sendromlu kadınlar, genellikle yüksek LH sekresyonu ve normal folikül uyarıcı hormonun (FSH) sekresyonu ile karakterize anormal gonadotropin pulsatilete paternleri sergiler. Bu sekresyon paterni, çoğu normal kilolu olan bazı hastalarda anormal dolaşımdaki LH / FSH oranına yol açar. Bu model, gonadotropin salgılayan hormon yükleme testleri ile şiddetlenir ve bu, bozukluğu olan kadınlarda dolaşımdaki LH ve 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonlarını daha da artırır. Genel olarak, bu veriler, polikistik over sendromunda hipotalamik hipofiz aksının bir kusurunun varlığını ileri sürmektedir; bu, kortikotropin salgılayan faktör ile stimülasyona karşı artan hipofiz duyarlılığının kanıtıyla desteklenmektedir ve bu da aşırı adrenokortikotropik hormon ve kortizol yanıtı ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, yüksek androjen konsantrasyonları hipotalamusu progesteron ile negatif geri beslemeye duyarsızlaştırır, bu da polikistik over sendromunda gonadotropin salınımındaki anormalliklerin ovaryan veya adrenal bezler tarafından anormal steroid salınımına ikincil olduğunu düşündürür (47).

Aslında, dolaşımdaki artmış LH seviyeleri, artmış LH / FSH oranı, yüksek LH amplitüdü ve ayrıca rölatif olarak düşük FSH seviyeleri PCOS'lu kadınlarda tipik olarak tanımlanmıştır. Yinede, hiperandrojenizmi olan PCOS hastalarının bir kısmı, özellikle obezite ile ilişkili olduğunda, yüksek olmayan bazal veya uyarılmış LH seviyeleri sergiler, bu da sendromun fenotipinin (ve patofizyolojisinin) heterojenliğini kanıtlar.

LH/FSH oranında artış eskiden PCOS durumunda bir marker olarak kullanılmaktayken günümüz tanı kriterlerinde aktif olarak kullanılmamaktadır. PCOS'ta artan serum LH prevalansı %30 – 90 aralığındadır. Taylor ve ark. klinik zeminde PCOS tanısı olan anovulatuvar hastaların %75 'nde LH seviyesinin arttığını göstermiştir (53).

Gonadotropin salınımdaki değişiklikler, muhtemelen GnRH pulsatilitesindeki bir artışı yansıtan değişikliklerle uyumludur. Klasik nöroendokrin çalışmalar, artan pulsatilite ile tanımlanan bir GnRH salgısı paterninin hipofiz tarafından FSH salgılanmasına göre LH'yi desteklediğini tespit etmiştir.

PCOS'lu kadınlarda her saat bir LH puls oluşmaktadır ve bu durum normal kadınlara göre siklusun her basamağında yüksek olarak görülmektedir. PCOS 'da LH puls sıklığının artması GnRH salınım sıklığının arttığını desteklemektedir. Yani normal siklusta görülen GnRH' nın puls sıklığının folliküler fazda artması ve luteal fazda azalması, anovulatuvar PCOS 'ta oluşmamaktadır. Bu da GnRH salınımının düzenlenmesinde bozukluk olduğunu göstermektedir (48).

FSH salınımı direkt olarak E2 ve inhibinin selektif inhibitör etkisine ve GnRH salınımının amplitüd ve sıklığına bağlıdır. PCOS 'lu kadınlarda alfa inhibin ve dimerik inhibin A ve B erken ve mid-folliküler fazda normal kadınlar ile aynı, fakat geç folliküler fazda normale göre düşüktür.

Hiperandrojenizmin PCOS'un ayırt edici bir özelliği olduğu düşünüldüğünde, yüksek androjen sekresyonunun nöroendokrin değişikliklere katkıda bulunduğu gözlenmiştir. Güçlü kanıtlar, yüksek androjenlerin geribildirim ile GnRH / LH salgılanmasını bozduğunu göstermektedir. Bu durum PCOS'un LH hipersekresyonuna katkıda bulunacak ve ovaryan steroidlerin (östrojenler ve progesteron) azalması ile sonuçlanacaktır. Klinik veriler, androjen fazlalığına bağlı azalan progesteron ve östrojenin negatif geri beslemesinin PCOS'lu hastalarda bildirilen LH pulsatilite artışında rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, erken başlangıçlı hiperandrojenizme bağlı olarak progesteronun negatif geri beslemeye karşı afinitesinin azalması, PCOS'lu kadınlarda yüksek LH salgılanmasına mekanik olarak bağlanmıştır, ancak hastaların sadece yarısında

progesteronun olumsuz geri bildirim gösterdiği görülmüştür. Bu durumda dikkat çekilmesi gereken önemli bir nokta, GnRH nöronlarının geri besleme kontrolündeki rolü belirsiz olan östrojen reseptörü- $\beta$  (ER $\beta$ )'dir.

#### **2.3.4. Genetik**

Monozigotik ve dizigotik ikizlerle ilgili çalışmalar, PCOS'un orta derecede kalıtsal olduğunu göstermiştir. Genetik faktörler, sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesine önemli katkıda bulunmaktadır. Hiperandrojenizm, anovülasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan araştırmada PCOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde PCOS ihtimalinin normal kontrol grubundaki kadınlardan yüksek olduğu bildirilmiştir. PCOS tanısı konmuş 80 vakanın 115 kız kardeşinde yapılan bir çalışmada kardeşlerin %22'sinde PCOS görülmüştür ve ek olarak %24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur (49). PCOS'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 görülenden önemli oranda yüksek bulunmuştur (50). Bunların yanısıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir. İlave olarak tüm birinci derece yakınlarında IR ve değişik derecelerde glukoz metabolizma bozukluklarının görülme riski, yaş ve BMI eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır. PCOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.

Yakın zamana kadar, aday gen çalışmaları yetersiz sonuçlar ortaya koymaktaydı fakat sıkı istatistiksel eşiklere sahip büyük ölçekli GWAS'ın (Genom çalışmaları) ortaya çıkışı, sağlam yeni anlayışlar oluşturmuştur. PCOS için bireysel genomik sinyallerin birçoğu, patofizyolojisi hakkında yeni bilgiler sağlamış ve bu genetik bulgular, olası ovaryan etiyolojinin yanı sıra, PCOS'un ortak birincil nöroendokrin patogeneziğini göstermiştir.

Genomik verilerin bir başka güçlü kullanımı, biyolojik yolların potansiyel nedensel etkilerini gösteren sinyal kombinasyonlarını test etmek olmuştur. Bu tür Mendelian randomizasyon analizleri, daha yüksek BMI, daha yüksek IR ve daha

düşük serum SHBG konsantrasyonları için PCOS etiyolojisinde, androjenlerin veya diğer seks steroidlerinin biyoaktivitesini artırarak hareket edebilecek nedensel rollere işaret etmiştir.

## **2.4.Tanı kriterleri**

### **2.4.1. National Institute of Health (NIH) Tanı Kriterleri 1990**

1990 yılında NIH tarafından belirlenen kriterler

1) Hiperandrojenizm

2) Kronik anovulasyon

3) Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan KAH gibi PCOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin ekarte edilmesidir.

NIH kriterleri daha çok diğer hastalıkların ekarte edilmesine bağlıdır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin saptanması tanı kriterleri arasında değildir. Bunun nedeni muhtemelen 1990'lı yıllarda ultrasonografinin yaygın kullanılmayışıdır (51).

### **2.4.2. Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri 2003**

2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen toplantıda 1990 NIH tanı kriterleri yeniden gözden geçirilerek ASRM/ESHRE tabı kriterleri olarak revize edilmiştir. 1990 NIH kriterlerine benzer Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan KAH gibi durumlar ekarte edildikten sonra aşağıdaki 3 kriterden en az ikisi varlığında PCOS tanısı koyulması kararına varılmıştır (52).

1)Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon

2)Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları

3)Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması

### **2.4.3. AES Tanı Kriterleri 2006**

Rotterdam kriterlerinin 2003'te kabulü sonrası 2 tip hasta profili oluşmuştur.

1)Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olmayan ancak ovulatuvar bozukluğu ile beraber ultrasonografik olarak polikistik görünümde overleri olan hasta profili

2)Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olan ve ultrasonografik olarak polikistik görünümde overleri olan hasta profili

PCOS tanısına netlik kazandırmak amacı ile 2006 yılında Rotterdam kriterleri tekrar tartışılmış ve AES kriterleri yayınlanmıştır. AES PCOS epidemiyolojisini ve hasta gruplarını araştırmış ve subgruplar tanımlamıştır.

Sonuç olarak etiolojide esas olarak hiperandrojenizmin olduğu PCOS tanısı için aşağıdaki maddelerden en az ikisi olması gerektiği tanımlanmıştır.

1) Hiperandrojenizm (Biyokimyasal ya da hirsutizm gibi klinik yansımalar ile)

2) Ovaryen disfonksiyon (oligo/anovulasyon – polikistik over görünümü)

3) Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan KAH gibi PCOS benzeri kliniğe neden olabilecek diğer etiolojilerin ekarte edilmesidir (53).

**Şekil – 10:** PCOS tanı kriterleri

NIH/NICHD	ESHRE/ASRM 2004	AES 2006
Hepsini içerecek	2 tanesini içerecek	Hepsini içerecek
*Klinik ve/veya biyokimyasal HA	* Klinik ve/veya biyokimyasal HA	*Klinik ve/veya biyokimyasal HA
*Menstürel disfonksiyon	*Oligo/anovulasyon *PCOM	*Ovaryan disfonksiyon ve/veya PCOM

#### 2.4.4. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; hiperandrojenemi ve ovulatuvar disfonksiyon ile kendini gösteren durumlar saf dışı bırakılmalı ve göz ardı edilmelidir. Tanı koyulabilmesi için benzer klinik bulguları kapsayabilecek hastalıkların kapsam dışında bırakılması



gerekmektedir. Hastalığın ayırt edici tanısında düzeni bozuk olan menstrüasyonlar ve hirsutizme sebep olabilen sürrenal bezler ve hipofiz kaynaklı bazı hastalık durumlarının hiperandrojenizm görülmesine neden olduğu anlaşılmıştır (56).

Birtakım ilaçların (progestan, steroid, fenitoin vb.) kullanımının hiperandrojenizme neden olduğu yapılan çalışmalar sonucunda açıklanmıştır. Androjen sekresyonundan sorumlu tutulan bazı tümörler ayırt edici tanıda göz ardı edilmemelidir. Çabuk gelişim gösteren hirsutizm, erkek tipi gelişim gösteren bazı olgular, tümoral büyüme ile bağlantılı nedenlerin incelenmesi için önemli bir uyarıcı olabilmektedir. Testesteron seviyesinin > 200 ng/dL, DHEAS seviyesinin > 7,000 ng/mL olması akıllara adrenal-over tümörün bulgusunu getirmektedir. Geç dönemde başlayan ve klasik gelişimden farklı olan KAH (Konjental adrenal hiperplazi) adrenal bezlerin yeterli miktarda kortizol veya aldestoron üretemediği durumlarda aşırı miktarda androjen üretimini arttıran kalıtsal bir hastalık olduğundan, 17-OH progesteron seviyesinin pre-foliküler safhada <3 ng/mL olmasıyla göz ardı edilebilmektedir. Bu seviyenin yüksek olduğu durumlarda ACTH verilmesinden sonra 17-OH P değerinin belirgin şekilde yükselmesi ile (>15 ng/ml olması) 21-hidroksilaz eksikliği tanısı konulur.

Cushing sendromunu akıllara getiren klinik bulguların olması durumunda, 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarı ölçülür. Kortizol kaynağını tespit etmek için, ACTH testi yapılmalıdır. Serumdaki ACTH yükselmesine veya baskılanmasına bağlı olarak kortizol hormonunun artış göstermesiyle ortaya çıkan Cushing sendromu, polikistik over sendromu ile benzer klinik belirtiler göstermektedir. Bu belirtiler; Obezite, fertilizasyonun azalması, hirsutizm, akne-sivilce gibi dermatolojik problemler, hipertansiyon, amenore ve oligomenore'dir. İdeal tayin taraması için bir günlük idrardaki serbest kortizol değerinin ölçülmesidir. Ölçüm sonucunda görülmesi gereken normal değer, 100 µg'dan az olmalıdır. Anormal seviyelerde yani 100 µg'dan yüksek çıkan değerlerde ise gelişmiş görüntüleme testlerinin kullanılması gerekmektedir.

Prolaktinden kaynaklanan defektler ve tiroid hastalık bulguları ayırt edici tanıda göz önüne alınması gerekmektedir. Bazı hastaların üçte birine yakın

oranında prolaktin seviyesinde yükseklikler görülebilir. Ayrıca tiroid hastalıklarında menstruasyon döngülerinde bozukluklar gözlenebilmektedir.

17-OH progesteron testi 21-hidroksilaz eksikliğine endekli Konjental adrenal hiperplazi (KAH) taraması için kullanılır. 17-OH progesteronun başlıca üretildiği yer böbrek üstü bezleridir. Yetişkin kadınlarda; foliküler fazda 80 ng'nin altında, luteal fazda; 285 ng'nin altındadır. Menapoz sonrası ise 51 ng'nin altındadır. Ovulasyon problemin sahip kadınlarda rastgele bir zamanda alınan kanda veya düzenli şekilde menstruasyon döngüsüne sahip olan hastaların foliküler fazında alınan kanlarındaki sonuçlar 3ng/mL'nin altında ise bu değerler Konjental Adrenal Hiperplaziyi'ı saf dışı bırakır. Yüksek değerler görüldüğü zaman ACTH stimülasyon tayiniyle birlikte üst seviyelerde değerlendirme yapılması lazımdır. Bir gece açlık gerektiren bu teste genellikle kortizol ve aldesteron testleri ile bakılmaktadır. 250 µg yapay ACTH intravenöz olarak verilir. Enjeksiyon yapılmadan bir saat öncesinde ve bir saat sonrasında serum 17 –OH progesteron değerlerine bakıldıktan sonra, 10ng/mL'nin değerinin üstünde bir artış gözlenmesi 21 hidroksilaz enzim defektini bulgusunu göstermektedir.

Bazı durumlarda anrojen seviyelerinin düzeylerinin yüksek olması belirgin bir ovaryan bozuklukla birlikte görülmeyebilir. Belirtilerinde non-kistik bilateral ovaryan gelişme gözlenebilir. Eğer semptomlar da ani başlangıçlı değil de kademeli olarak ortaya çıkıyorsa bu durumda akla hipertekozis gelmelidir. Genellikle bu hastalarda şiddetli insülin direnci ve akantozis nigrikans görülür.

## **2.5. PCOS Kliniği**

Polikistik Over Sendromu, dünya çapında reproduktif dönemdeki kadınların en sık görülen endokrin bozukluğu olarak kabul edilmektedir. PCOS ile ilgili pek çok farklı görüş vardır ve tanıyı kesin olarak belirleyen sınırlar tam olarak ortaya konulmamıştır. Klinisyenlerin çoğu arasında PCOS tanısı net konulabilmektedir ancak 'idiopatik hirsutizm', 'kronik anovulasyon', 'hipotalamik amenore' gibi PCOS 'un değişik spekturumunda yer alan tanımlar tartışmalı bulunmaktadır.

Semptomlar menarş ile başlamaktadır ancak klinik seyir birçok faktörden etkilenmektedir. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesinin dikkatli olarak yapılıp klinik değerlendirme ile kombinasyonu tanı için en önemli basamaktır.

PCOS'un doğru teşhisi, ilişkili metabolik ve kardiyovasküler risklerin olasılığını etkiler ve kadının yaşına, fertilitesine ve kendi endişelerine bağlı olarak uygun müdahaleye yol açar. PCOS'lu kadınların yönetimi, üreme fonksiyonunun yanı sıra hirsutizm, alopesi ve akne tedavisini de içermelidir.

PCOS tanısının kronik anovulasyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyolojik) ve ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi durumlarından en az ikisinin varlığına dayanması gerektiği konusunda genel bir anlaşma vardır: Bu fikir birliğine rağmen, kriterlerin varlığını belirlemek zorunda olan klinisyen için pek çok şüphe bulunmaktadır.

### **2.5.1. Hiperandrojenizm**

Ovaryen androjen üretimindeki artış PCOS'un temel bir özelliğidir ve bu durum teka hücrelerindeki artan aktivite prensibine dayanır. Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte söz konusu kadınlarda sebore, akne, alopesi veya hidradenitis süpürativa da görülebilir. Hiperandrojenizmin en yaygın klinik belirtisi hirsutizm veya erkek benzeri bir modelde aşırı terminal kılların varlığıdır. Terminal kıllar, 5 mm'den daha uzun büyüyen (kesilmemişse) kılları ifade eder, medulizedirler (kompakt keratinositler merkezi bir çekirdeğine sahiptir) ve genellikle hem şekle hem de pigmente sahiptirler. Alternatif olarak, vellus kılları, modüle edilmemiş, daha yumuşak, genellikle 5 mm'den daha az uzunlukta, pigmentli olabilir veya olmayabilir ve düzgün bir şekle sahiptir. Erkek benzeri desen, erkeklerin genellikle terminal saç büyümesi geliştirdiği alanlarda saç büyümesini ifade eder. Hirsutizm kadınlarda, kıllanmanın normalde olmadığı yahut çok hafif olduğu androjene bağlı bölgelerde tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Androjene bağımlı alanlar denilince ilk olarak aklı dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs, ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge gelmektedir. Androjen fazlalığının klinik olarak en belirgin ve kozmetik olarak

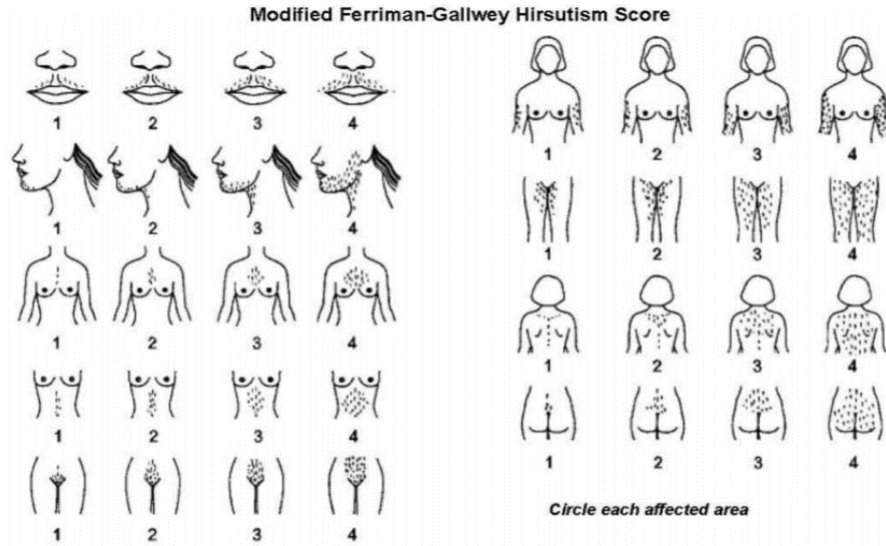
sorun olan kısmı piloseböz üniti üzerindeki etkisidir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklar ile (etnik kökne, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı) ortaya çıkmaktadır (57).

Normal kadınlarda testosteron üretimi 0,2-0,3 mg/gündür. Yaklaşık olarak testosteronun %50 si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testostere adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar ancak siklus ortasındaki overdeki üretim %10-15 daha artar. DHEAS ın hemen hemen tamamı ve DHEA nın büyük çoğunluğu adrenal glanddan üretilir. Dolaşımda ki androjenlerin yaklaşık olarak %80 i seks steroid hormon (SHBG) denen bir beta globüline ve %19 u da zayıf olarak albümine bağlanırlar. Geri kalan %1 lik kısım serbesttir. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albümine bağlı fraksiyonlara dayanır. DHEA, DHEAS, androstenedion anlamlı olarak proteinlere bağlanmazlar. Dolaşımdaki majör androjen testosteron olmakla birlikte DHT kıl folikülleri ve derideki pilosebaze birim gibi birçok duyarlı dokuda majör nükleer androjendir. Hirsutizm de dolaşımdaki testosteron sadece %25 i periferik dönüşümden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır. Biyokimyasal olarak, hiperandrojenemi en yaygın olarak serum toplam testosteron ve seks hormonu bağlayıcı proteinin ölçülmesi ve ardından sırasıyla serbest androjen indeksi veya kütle eylem denklemi ile serbest veya biyoyararlanabilen (serbest ve zayıf şekilde albümine bağlı) fraksiyonunun hesaplanmasıyla değerlendirilir. Serbest testosteronun serum konsantrasyonlarının hiperandrojeneminin en hassas ölçümü olduğu konusunda bir fikir birliğine varılmıştır. Androstenedion veya DHEAS gibi diğer serum androjenlerin konsantrasyonları, polikistik over sendromlu kadınlarda genellikle yüksektir, ancak ölçümleri ortalama klinik ortamda çok az değerlidir. Androstenedion ve DHEAS seviyelerinin ölçümlerinin total ve serbest testosteron için ek değerlendirmesinin yararlılığı tartışmalıdır.

Kadınlarda hirsutizmin asıl sebebi anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (57). Hirsutizimli kadınlarda terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Hem teşhis hemde tedavide objektif kalabilmek amacı ile bu artışın şiddet ve dağılımı bir skorlama sistemi ile kaydedilir.

Klinik olarak, erkek benzeri bölgelerdeki terminal saç büyümesinin kapsamı, görsel bir ölçek olan Ferriman-Gallwey skoru kullanılarak değerlendirilir. Modifiye edilmiş Ferriman-Gallwey skoru, dokuz vücut bölgesine bir puan atanmasıyla elde edilir (üst dudak, çene ve boyun, üst göğüs, tüm karın, üst sırt, alt sırt, üst kollar ve uyluklar). Görünür terminal kılların olmayışı halinde 0 puan ve normal bir erkeğinki ile uyumlu terminal saç büyümesi olması durumunda 4 puan verilir. Toplamda 8 ve üzeri puana sahip olan hastalar hirsutizmi olan hastalar olarak tanımlanır. Modifiye edilmiş Ferriman-Gallwey skorunun güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olmak için bir renk atlası yayınlanmıştır (58).

**Şekil – 11:** Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması



### 2.5.2. Kronik Anovülasyon

Kronik anovülasyon tanısı, hiperandrojenizm tanısından daha kolaydır, çünkü majör klinik belirtiler oligomenore veya amenoredir. Yılda sekizden az menstürasyon veya 35 günden uzun sikluslar olarak tanımlanır ve amenore, hamilelik olmadan 3 aydan fazla menstürasyon olmamasıdır. Bununla birlikte, tek başına adet öyküsü araştırılırsa yüksek oranda yanlış negatifler mümkündür. Düzenli sikluslar, menstrüel siklusun luteal fazı sırasında son ovulasyon ile tutarlı

olan serumda progesteron konsantrasyonu kanıtı olmaksızın kronik anovülasyonu dışlamaz. Kronik anovülasyon mevcut olduğunda, hiperprolaktinemiye (prolaktin > 20–30 µg / L), gonadotropin eksikliğine (LH < 2 IU / L) neden olabilecek hipotalamik ve hipofiz hastalıkları dışlamak için serum prolaktin ve luteinize edici hormon (LH) testleri yapılmalıdır. Ek olarak, polikistik over sendromuna bağlı kronik anovülasyon, aşırı kalori kısıtlama egzersizinin neden olduğu bazı fonksiyonel hipotalamik amenore formlarıyla karıştırılmamalıdır. Her iki durumda ki amenore; düşük plazma östrojeni ile ilişkilidir. Her iki durum da progesteron geri çekilmesine yanıt vermez ve normal veya düşük gonadotropin ile karakterizedir (19).

PCOS ta menstürel disfonksiyon genellikle menarş ile başlar. PCOS un tedaviye ihtiyaç gösteren tek tablosu şiddetli oligomenoredir çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik hadiselerin riski mevcuttur. Pelvik USG ile bu tip hastaların endometrial kalınlıklarını ölçerek monitorize etmek mümkün olsa da USG monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların prediksyonunda efektif olup olmadığı net değildir. Bu nedenle PCOS lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekir. PCOS ta kronik anovulasyonda anormal folikulogenezis mevcuttur. Sonuç olarak bu hastalarda infertilite şikayeti de oluşmaktadır. Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları olarak amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstürel kanama problemleri görülebilir. İnfertilite, hirsutizm, akne, endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış mevcuttur. Hiperinsulinemi olan PCOS lu kadınlarda DM riski ve kardiyovasküler risk daha da artmaktadır.

### **2.5.3. İnfertilite**

Gebe kalmak isteyen aşırı kilolu veya obez hastalarda, kilo vermeye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, prekonsepsiyonel danışmanlığın en önemli noktası olmalıdır. Vücut ağırlığının %5-7'sinin kaybı, menstürel döngünün düzenlenmesi ve spontan ovulasyonu teşvik etmek için etkili olabilir. Kadın kilo veremiyor ve ovule olamıyorsa, infertilite süresi, kadının yaşı, o sırada gebeliğin riskleri ve zorluğuyla ilgili olabilecek faktörler dikkate alınarak tedavi

kişiselleştirilmelidir. Gebelik öncesi bakım, 0.4 mg / gün dozunda folik asit takviyesi ile sigara ve alkol tüketiminin kesilmesini içerir.

İkinci tedavi yöntemi (yaşam tarzı müdahalelerinden sonra) ovulasyon indüksiyonudur. Bu adımdan önce, IVF gerektiren ve PCOS ile birlikte bulunabilen erkek faktörü veya tubal faktör gibi diğer infertilite nedenlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

Birçok çalışma, letrozolün ovulasyon indüksiyonunda birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceğini önermektedir, ancak bu kullanım endikasyon dışıdır. Doz 2,5 mg / gün artırılarak maksimum 7,5 mg / güne çıkarılabilir. Letrozolün CC'ye göre en büyük avantajı, özellikle obez hastalarda, daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranlarına dönüşen daha iyi yumurtlama uyarıcı yanıtıdır. Veriler ayrıca bir randomize klinik çalışmada klinik gebelik oranı ile değerlendirildiği üzere, letrozolün ovulasyonu indüklemek için metformin artı CC'den daha üstün olduğunu göstermektedir.

Plasebo ile karşılaştırıldığında metformin, PKOS'lu hastalarda serum testosteron düzeylerini düşürür ve spontan ovulasyonu ve düzenli menstürel siklusları artırır.

Oral ovülasyon indükleyicilerin gebeliğe ulaşmada başarısız olması durumunda, gonadotropinler, zamanlı cinsel ilişki, intrauterin inseminasyon veya IVF ile birlikte kullanılabilir. Metforminin gonadotropinlere eklenmesi, düşük karmaşıklıkta tedavilerde (zamanlı cinsel ilişki veya IUI) bir miktar fayda sağlamıştır ancak IVF'te kanıtlanmış yarar söz konusu değildir. Yine bazı çalışmalar düşük dozda liraglutidin PKOS'lu obez kadınlarda IVF tedavisinin sonucunu iyileştirmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

PCOS'lu kadınlara, mevcut olabilecek obstetrik, metabolik ve kardiyovasküler riskler dikkate alınarak gebelik için en uygun an hakkında bilgi verilmelidir. Bu nedenle, güvenli doğum kontrolü, gebeliğin ertelenmesine izin verirken yağ kütlesini kaybetmeye ve metabolik homeostazı iyileştirmeye izin verdiği için, hem anne hem de bebek açısından sağlıklı bir gebelik için entegre bakımın bir parçasıdır (59).

#### 2.5.4.Obezite

Genellikle PCOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha obezdir. Obezite batı toplumlarında giderek artan prevalansı olan bir patolojidir. ABD de toplumun %36 sı obezdir ve bu grubun %34 ü kadındır. Beden Kitle İndeksi obezitenin en yaygın kullanılan indeksidir(kg/m<sup>2</sup>). Vucut yağı ile anlamlı bir ilişkisi vardır. Total deri katlantısı kalınlığı, su altı ağırlığı, DEXA dansitometre, MR, infrared spektroskopi gibi fiziksel metodlarla değerlendirilmiştir. Yağ dokusunun dağılımının da önemli olduğu ve bu metodlarla değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Ancak en basit klinik metod bel-kalça oranı ve kısaca bel çevresi ölçümüdür. İnfertilite üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla ağırlık veya BMI ölçümüne dayanmaktadır. Vucut kompozisyonu ve dağılımına ilişkin veriler çok azdır. Bununla beraber genel tıp literatüründe periferal obezitenin de sağlığı olumsuz etkilediği şeklinde bilgiler bulunmaktadır.

Şekil – 12: Beden kitle indeksi skalası

	VKI (kg/m <sup>2</sup> )
Normalden düşük ağırlıklı	<18.5
Normal ağırlıklı	18.5-24.9
Normalden fazla ağırlıklı	>25.0
Fazla ağırlıklı	25.0-29.9
Şişman 1°	30.0-34.9
Şişman 2°	35.0-39.9
Şişman 3°	≥40

VKI:Vücut kitle indeksi.

Adipoz dokuda, aktif steroid üretimi ve metabolizması gerçekleşmekte olup önemli androjenleri östrojenlere (aromataz aktivitesi), östradiolu östrona ve DHEA yı androstenediona çevirme fonksiyonu mevcuttur. Aromataz; kemik, hipotalamus, karaciğer, kas, böbrek, meme, abdomen, omentum ile kemik iliğindeki yağ dokusunda bulunur. PCOS gibi hiperandrojenik obezitede androjenlerin artmış üretimi menstürel siklus bozuklukları ile birlikte dir. Östrona



çevrilen androstenedion miktarı total vücut ağırlığına bağlı olarak değişiklik gösterir.

Obezite dağılımına göre santral veya periferik olabilir. Santral yağ dağılımlı kadınların daha yüksek LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, LDL, apolipoprotein B seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. HDL düzeyleri ise daha düşük saptanmıştır. Yüksek bel/kalça oranının daha fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite prevalansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (60).

## **2.6.Tanısal çalışmalar**

### **2.6.1.Hormon Analizleri**

Basit hirsutizm değerlendirmesi için serum testosteron (total ve free) ve DHEAS düzeylerinin bilinmesi yeterlidir. Bunlarda elde edilen bilgiler daha ayrıntılı bir araştırmanın gerekip gerekmeyeceğini genellikle öngörür. Komplike bir hirsutizm ya da virilizasyon tablosu varsa bu durumda hiperandrojenizmin kaynağını daha kesin belirlemek amacı ile ilave testler gerekecektir.

#### **2.6.1.1.Testosteron**

Testosteron düzeyleri belirlenirken, total testosteron mu yoksa serbest testosteronun ölçümünün mü daha iyi bir test olduğu tartışmalı bir durumdur. Total testosteron ölçümü daha ucuz ve yorumlanması daha basittir. Ancak serbest testosteron hormonal anomaliler için daha duyarlı bir göstergedir. Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha potent bir metaboliti olan DHT dir. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (>80ng/dl) anovulasyonlu ve hirsutizimli kadınlarda bulunur. Total testosteron düzeyinin >200 ng/dl olduğu olgularda malignite araştırılması doğru olacaktır. Androjen üreten ovaryan malignitelerin %20 sinde adrenal malignitelerin ise %10 nunda testosteron düzeylerininin bu seviyelerin altında olduğu unutulmamalıdır.

#### **2.6.1.2. DHEAS**

Serum DHEAS tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek amacı ile kullanılır. Orta dereceli yükselmelerde hirsutizm için adrenal bir neden

düşünülür. DHEAS düzeylerinin >700 mikrog/dl (postmenapozal >400 mikrog/dl) olduğu durumlarda malignite araştırılması yapmak gerekir. Yüksek hormon düzeyleri androjen üreten bir malignitenin tespit edilmesinde oldukça değerleri bir araçtır ancak en iyi gösterde yeni başlayan ve hızlı ilerleyen virilizasyondur (61). Anovulasyonla ilişkili hirsutizm genellikle yavaş gelişir ve sıklıkla birkaç yıllık zaman alır. Öykü fizik muayene ve hormon analizleri androjen salgılayan bir malignite düşündürüyorsa bunu ortaya koymak için yürütülen deksametazon supresyon testi veya CRH stimülasyon testlerinin yanıltıcı olabileceğini akıldan çıkartmamak gerekir.

### **2.6.1.3. Androstenedion**

Adrenal glandlarda veya overlerde üretilir ve hiperandrojenizimli hastalarda genellikle yüksek seviyelerde bulunur.

### **2.6.1.4. LH**

PCOS lu kadınlarda genellikle serum LH düzeyleri yükselmiş ve FSH düzeyleri baskılanmıştır. Böylece LH/FSH oranında artış görünür fakat tanı koydurucu değildir. Geç başlayan KAH olgularında genellikle bu oran normal sınırlardadır.

### **2.6.1.5. 17-OH-Progesteron**

PCOS lu hastalarda 17-ketosteroid düzeyleri normaldir veya orta derecede yüksektir. İleri derecede artışı öncelikle sürrenal hadiseleri akla getirmelidir.

### **2.6.1.6. Anti-Müllerian Hormon (AMH)**

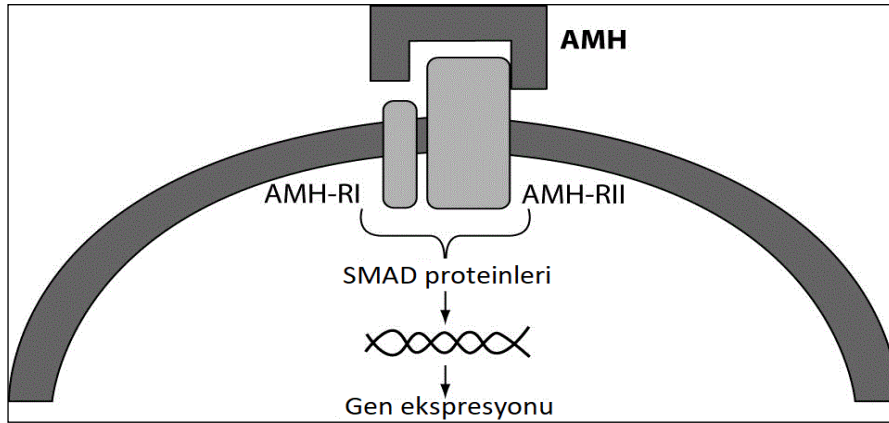
#### **2.6.1.6.1. AMH'nin Sentez ve Salınımı**

AMH; TGF-beta ailesine ait 140 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerdan oluşan homodimerik bir glikoproteindir ve 19. kromozom tarafından kodlanır (62). AMH ilk olarak erkek fetusta müllerian kanamlin regresyonuna yol açan fetal testis faktörü olarak tanımlanmıştır ancak AMH overlerde de üretilmektedir. AMH erkekte testis sertoli hücrelerinde üretilirken kadında da granüloza hücrelerinde üretilmektedir. Erkek fetüsün gelişiminde müllerian kanalın regresyonunu ve normal erkek üreme sisteminin

gelişmesini sağlar. Sertoli hücrelerinde embriyogenezle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder.

AMH, preantral ve 2-8 mm antral follikülerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir. AMH'ın 2 adet reseptörü vardır (AMHR-1 ve AMHR-2). AMH sinyalleri tip 2 transmembran serin tirozinkinaz reseptörüne bağlanıp fosforilleyerek aktif hale getirir. AMH sinyalizasyonu reseptörler tarafından regüle edilen SMAD'ların fosforilasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Fosforillenmiş R-SMAD'lar nükleus içine transloke olurlar. Bu düzenleme ile spesifik hedef genlerin ekspresyonu uyarılmış olur (63).

**Şekil - 13:** AMH sinyal iletim yolağı



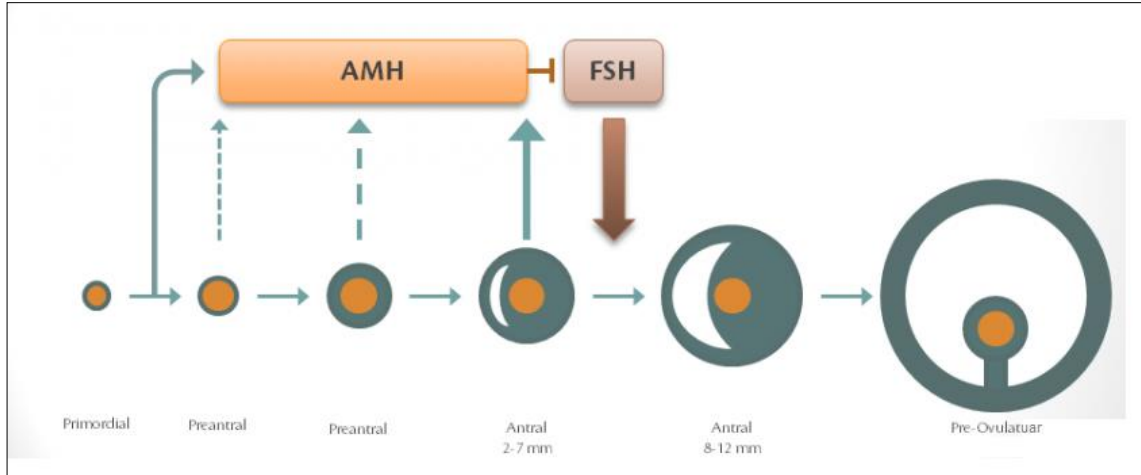
#### 2.6.1.6.2. Over Rezervi ve AMH İlişkisi

AMH'ın, folikülogenez üzerinde primordial folikülden primer foliküle geçişi inhibe edici etki yaparak primordial folikül havuzunu korumak ve FSH bağımlı folikül büyümesini engellemek olmak üzere iki önemli anahtar rolü olduğu düşünülmektedir.

AMH, gonadotropin bağımsız folikül büyümesi boyunca rol oynamaktadır (64). Primordial foliküllerin pregranüloza hücrelerinin farklılaşmasından sonra, primer foliküllerin granüloza hücrelerinde AMH ekspresyonu başlar. AMH ekspresyonu, preantral ve küçük antral foliküllerde en yüksek seviyesine

ulaşmaktadır (65). Büyük çaplı foliküllerde ise AMH ekspresyonu kaybolur ve FSH-bağımlı evreleri sırasında ekspresyon gözlenmez. (66)

**Şekil-14:** AMH sentezi gerçekleşen foliküler evreler (67)



AMH düzeyinin bu nedenle siklik olarak değişim göstermediğini savunan çalışmalar olsa da (68-70) günümüzde yapılan son çalışmalarda serum AMH düzeyinin erken luteal fazda, erken foliküler faz ile kıyaslandığında hipofizer FSH'a benzer bir patern ile daha düşük olduğu bulunmuştur (71). Menstrüel siklus içinde düzeyindeki değişimin düşük oranda olması nedeni ile over rezerv değerlendirilmesinde iyi bir öngörü sağladığı kabul edilmektedir (72).

### 2.6.1.6.3. PCOS' ta AMH

Fetüsün in-utero yüksek AMH seviyelerine maruz kalmasının, deneysel olarak elde edilen hayvan modellerinde PCOS tablosunu ortaya çıkardığı görülmüş olup AMH 'nın bozukluğun gelişiminde olası bir neden olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda AMH, primordial foliküllerin recruitment ını inhibe eder ve ovulatuvar rahatsızlıklara katkıda bulunan folikül-uyarıcı hormon (FSH) eylemini baskılayabilir. Genel olarak, serum AMH düzeyleri PCOS'lu kadınlarda normal ovulatuvar kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksektir. Bu veriler, AMH'nin PCOM saptanması veya genel PCOS tanısı için değerli bir belirteç olabileceği hipotezine yol açmıştır (73).

AMH, folikülogenezin bir düzenleyicisi olarak işlev görmektedir. Primer folikül evresinden antrum oluşumuna kadar foliküllerin granuloza hücreleri tarafından üretilir. Üretimi perinatal dönemde başlar, puberteye kadar kademeli olarak artar, reproduktif dönemde stabil kalır ve menopozdan sonra çok düşer. Çoğunlukla pre-antral ve antral foliküller (çap <4 mm) tarafından üretilir. Maturasyon ve lüteinizasyon işlemi sırasında üretim azalır. AMH, dominant folikülün seçimine katkıda bulunur (74).

AMH, büyüyen foliküllerden iki etki mekanizmasına göre üretilir: 1) Foliküllerin ilk recruitment inhibisyonu 2) FSH bağlı GH ve pre-antral ve küçük antral foliküllerin seçim inhibisyonu.

Serum AMH seviyesi, over rezervinin bir testi olarak önerilmiştir. Siklusun ilk günlerinde ölçülmesi gereken FSH ve E2 gibi diğer kan testlerinden farklı olarak, AMH siklusun tüm aşamalarında sabit kalır. Minimal seviyelere düşmesi, azalmış sayıda folikülü ile ilişkili olabilirken, anormal artışı PCOS' ta olduğu gibi erken olgunlaşma evresinde olan çok sayıda folikül ile ilişkilidir. PCOS' ta hiperandrojenizme yol açan intrinsik tekal disregülasyona ek olarak, bir granuloza hücresi (GC) düzensizliğinin meydana gelebileceği tezini destekleyen birçok bilimsel çalışma vardır. AMH'nın PCOS granuloza hücrelerinde aşırı eksprese edildiğinden şüphelenilmektedir. Foliküler sıvı (FF), çeşitli farklı proteinlerin yanı sıra büyüme faktörleri, reaktif oksijen türleri, anti-apoptotik faktörler, yağ asitleri, şekerler ve hormonları içeren kimyasal bileşenlerin bir karışımıdır. PCOS' lu hastalarda artmış küçük folikül sayısı ve bu küçük foliküllerin her birinde artmış sekresyon nedeniyle intrafoliküler ve serum AMH seviyeleri yükselir. Bu AMH fazlalığının, aromataz ekspresyonu ve FSH üzerinde olumsuz bir etki yoluyla PCOS'un karakteristik foliküler görünümünde rol oynadığından şüphelenilmektedir.

Yüksek AMH değerleri ile PCOS arasındaki pozitif korelasyon, Tomova'nın bir çalışmasında kanıtlanmıştır; buda, sendromun metabolik yönünü düzeltmek için uygulanan en çok kullanılan insülin duyarlılaştırıcı madde olan metformin ile tedaviden sonra AMH değerinin nasıl azaldığını göstermektedir (75).

Bu nedenle AMH serum seviyeleri, klinik uygulamada metformin tedavisinin prognostik bir faktörü olarak da kullanılabilir. Gerçektende, insülin PCOS' ta artmış AMH' nin nedenlerinden biridir. Hiperinsülinemi, antral foliküllerin gelişimini uyarabilir ve granuloza hücrelerinin FSH'ye duyarlılığını artırabilir, böylece folikül ve over hacmini artırabilir.

AMH; özellikle genç PCOS ergenlerinde over hacmi ve periferik folikül dizilimi ile pozitif korelasyon gösterir. İntraovaryan hiperandrojenizm foliküler arreste ve foliküllerin fazlalığına neden olabilir ve bunun sonucunda intraovaryan AMH seviyesi artar. Bu nedenle, PCOS'ta yüksek AMH, artmış her folikül üretiminden ziyade artmış folikül sayısına bağlı olabilir.

PCOS kadınlarında; serum AMH değerinin  $>35$  pmol / l (veya  $>5$  ng / mL) olması folikül sayısının  $> 19$  olmasından daha duyarlı ve spesifik gibi gözükmektedir, ancak henüz AMH eşliğini doğrulayan uluslararası bir görüş birliği yoktur.

### **2.6.2. Ultrasonografik Olarak Periferik Dağılım ve Multikistik Dağılım Sergileyen Over Tanısı**

Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Önceleri polikistik over morfolojisi (PCOM) için over stromasında kalınlaşma, subkortikal yerleşimli periferik dizilimli immatür ve atrezik foliküllerin oluşturduğu kistik yapılar içeren overler kriter olarak olarak belirlenmiş olsa da (bu tanımlama bizim çalışmamızdaki periferik dağılım gösteren grup ile uyumlu olan tanımlama), bu tanımlama her klinisyen için subjektif bir anlam taşıyacağından ultrasonografik PCOM tanısı için yeni tanımlamalar yapılmış ve 2018'deki son ESHRE kılavuzuna göre bir konsensus sağlanmıştır.

**Şekil-15:** Eski tipik periferik dağılım gösteren 'İnci dizilimi' görünümü



Polikistik overlerde tanısal özelliklerin ultrasonografi ile tanımlanması tartışmalı bir konudur çünkü yüksek frekanslı vajinal problar ve görüntü geliştirme yazılımı dahil olmak üzere teknik gelişmeler, gelişmiş çözünürlük ve ölçüm yeteneklerine sahiptir. Transabdominal ultrasonografiye dayanan önceki tanımlar artık transvajinal teknikler temelinde revize edilmiştir.

Foliküler fazda overlerde (çapı 10 mm'den büyük foliküllerin olmaması), 2-9 mm çapında 20 veya daha fazla folikülün varlığı veya artmış over hacmi (> 10 mL) polikistik over teşhisi için yeterlidir (76). Diğer karakteristik özellikler olsada, folikül sayısı ve over hacmine öncelik verilmiştir. Daha önceleri kriterler içerisinde olan tipik periferik dizilim burada anlam ifade etmemektedir. Virgo hastalarda polikistik overlerin değerlendirilmesi, transabdominal ultrasonografi ile sadece over hacmi ölçümü ile yapılmalıdır çünkü foliküllere dayalı kriter, özellikle obez bireylerde abdominal yoldan çok daha az güvenilirdir. >10 mL' olacak şekilde eşik hacmi, menarş sonrası ergenler için uygun görünmektedir.

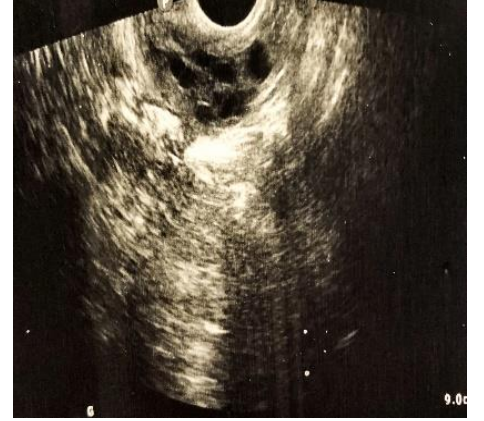
Multikistik over yapısı ise kortikal ve stromal ekojenite farkı olmaksızın random olarak dizilmiş 20 veya daha fazla sayıda 4-10 mm boyutlarında folikül bulunması olarak tanımlanmıştır. Aslında bu görünüm rezervi yeterli olan, herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda da görülebilmektedir. Bizim çalışmamızda ultrasonografik olarak bu gruba dahil ettiğimiz hastaların hepsi PCOS tanısı konulan hastalardır.

Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PCO görünümünün sıklığı çalışmalarda %8-25 olarak belirtilmiştir. Bu kadınların %10' unda PCOS tanısı koyduracak diğer semptomlar da vardır. PCO görüntüsünün yalnızca bir bulgu olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır.

**Şekil-16:** Periferik dizilimli PCO (PCOP) ve MF over USG görüntüsü



**PCOP**



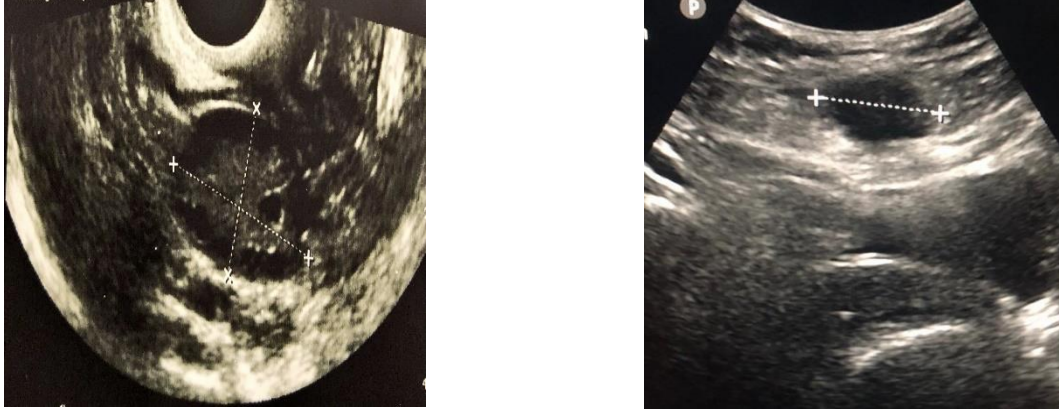
**MF**

### 2.6.2.1. Over Hacim Ölçümü

Transvajinal ultrasonografinin kullanıma girmesi ile kişiler arası yapılan ölçümler ve aynı kişinin yaptığı ölçümler arasındaki farklar minimale inmiştir. TV-USG ile belirlenen ovarian hacim elipsoid görüntü üzerinden hesaplanabilir ( $0,5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ ). Ovarian hacim ovarian rezerv ve klinik gebelik oranlarını belirleyen iyi bir parametredir. Ortalama ovaryan hacim 10 yaşlarında 0,7 ml dir. 17 yaş civarında 5,8 ml civarına çıkar. Reprodüktif dönemde ovaryan hacimde önemli değişiklikler olmaz. 40 yaşından sonra ise pariteden bağımsız olarak ovaryan hacim belirgin olarak azalır. 2002 de bu bilgilerle çelişki gösteren bir çalışma Erdem ve ark. tarafından yapılmıştır. 35-49 yaş arası fertil kadınlar üzerinde yaptıkları araştırmada bu yaş aralığında over hacim ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği ve over hacmi ile yaş arasındaki ilişkinin ancak premenapozal dönemde (45-49 yaş) belirgin olduğu sonucuna varmışlardır (77).



**Şekil-17:** Ovaryan hacim ölçümü



### 2.6.2.2. Antral Folikül sayısı

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 folliküllerin sayısında yaşla ilişkili olarak azalma olduğu bilinmektedir. 2005’de Hendriks ve ark. (78) yaptıkları meta-analizde ovaryan cevabı değerlendirmede antral folikül sayısının bazal FSH a üstün olduğunu bildirmişlerdir. Bazal inhibin B ve FSH seviyeleri, klomifen sitrat testi, over hacmi ve antral folikül sayısının 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. Sonuç olarak antral folikül sayısının over cevabını yansıtmada over hacmine göre daha etkin olduğu söylenebilir.

## GEREÇ – YÖNTEM

### 3.1.Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışma prospektif kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmada olgular Şubat 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde genel jinekoloji ve PCOS polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçildi. Totalde çalışmaya dahil edilen 273 PCOS tanılı hastanın; 226'sında periferik dizilimli folliküllerin olduğu PCO morfolojisi, 47'sinde MF morfolojisi tespit edildi. Her iki grupta bulunan hastalar kendi aralarında Rotterdam kriterlerine göre belirlenen fenotiplere ayrıldı ve not edildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onamları 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.

### 3.2.Etik Kurul İzni

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15/01/2019 tarihli ve 2019-1/25 nolu toplantısında alınan karar ile onay alındı. Çalışmamızın verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanıldı ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmadı. Çalışmanın tasarım, uygulama ve sonuçların değerlendirilmesi aşamalarında herhangi bir kurum ya da kuruluş ile çıkar ilişkisi kurulmadı.

### 3.3.Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma prospektif bir araştırma olmakla birlikte verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından kesitsel özelliği de bulunmaktadır. Araştırma kapsamı

dahilinde ilgili hastalara ait Şubat 2019-Ekim 2020 arası veriler, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili dönem için temsil edici nitelik taşımaktadır.

PCOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı. Bu kriterler 1990 NIH kriterlerine benzer Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan KAH gibi durumlar ekarte edildikten sonra; oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması durumlarından en az ikisinin varlığı idi.

Çalışma dahilinde 15-40 yaş aralığında PCOS olan hastalar değerlendirilmiş olup; AMH düzeyleri, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), FG skorları, menstrüel siklusun 3. günü bazal FSH, LH, E2 değerleri, antral follikül sayısı, serbest ve total testosteron değerleri, DHEAS, androstenedion, 17-OH-progesteron, HbA1c, TSH, PRL, progesteron, açlık kan şekeri ve ovaryan volüm gibi parametreler değerlendirildi.

Klinik hiperandrogenizm 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. 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.

### **3.4.Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri**

Çalışma insanlardan elde edilen örneklerde laboratuvar analizi yapılmasını içeren prospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar Şubat 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında B.U.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde PCOS polikliniği ve genel jinekoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi.

İki yüz yetmiş üç PCOS tanılı hastadan oluşan bu çalışmada, hastalar ultrasonografik olarak değerlendirildi ve periferik dizilimli PCO (PCOP) ve MF dizilimli PCO olarak analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 15-40 yaş aralığında olmak, polikistik over sendromu ile karışabilecek herhangi metabolik ya da sistemik rahatsızlık barındırmamak ve hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon ya da ultrasonografide polikistik over görünümü durumlarından herhangi ikisine sahip olmak olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise <15 yaş veya >40 yaşında olmak, menstürel siklus bozukluğu sebebi ile herhangi bir tedavi alıyor olmak(Oral kontraseptif, metformin, inositol), ve polikistik over sendromu ile karışabilecek herhangi metabolik ya da sistemik rahatsızlık barındırmak (Androjen salgılayan tümör, cushing sendromu, eksojen androjen maruziyeti, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, acromegali, genetik insulin defekti, primer hipotalamik amenore, prematür ovaryan yetmezlik, tiroid hastalıkları, prolaktin hastalıkları) olarak belirlendi.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, AMH, BMI, FG, AFC, siklusun 3, günü FSH, LH, E2 değerleri, siklusun 21.günü PRG değeri, Total ve serbest testosteron, DHEAS, Androstenedion,17-OH-PRG, PRL, TSH, HbA1c, Açlık kan şekeri değerleri ve bilateral over volümleri prospektif olarak kaydedildi.

### **3.5.Materyallerin Toplanması**

PCOS polikliniği ve genel jinekoloji polikliniğine başvuran hastalara menstürel siklusunun 3. günü ovaryan fonksiyon değerlendirmesi için rutin laboratuvar tetkikleri çalışılmaktadır. Polikliniğimize başvuran hastalardan rutin olarak adet siklusunun 3. günü periferik kanda FSH-LH ve E2 düzeyi endikasyon dahilinde bakılmaktadır. Diğer istenilen tetkikler ise özellikle AMH, PCOS hastalarında, hastalık değerlendirilmesi için rutin olarak bakılan endikasyon dahilinde olan siklus gününden bağımsız tetkiklerdir. AMH ve diğer hormon düzeylerinin çalışılması için alınan 5 cc periferik kan örneği EDTA içeren tüplere alınarak çalışıldı ve tetkik sonuçları hastane sistemine işlendi. Tüm bu tetkikler endikasyon dahilinde olduğundan üniversitemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Kan örneği alınmak üzere hastalara ek girişim uygulanmadı.

Hirsutizm puanlamasında mFG skalası kullanıldı ve bu sisteme göre değerlendirilen 9 anatomik bölge 0-4 arası puanlandı.8'in üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

Ultrasonografik olarak overler değerlendirilirken PCO varlığı için volümün >10 cm<sup>3</sup> olması veya over dokusunda >20 2-9 mm folikül görünümü tespit edilmesi kabul edildi. Over hacim hesabı 3 kesit ölçümü yapılarak (0,5\*uzunluk\*genişlik\*kalınlık) hesaplandı. Periferik dağılım sergileyen grup için (PCOP) eskiden kullanılan kriterler (over stromasında kalınlaşma, subkortikal yerleşimli periferik dizilimli immatür ve atrezik foliküllerin oluşturduğu kistik yapılar içeren overler) baz alındı. Multikistik dağılım sergileyen grup için ise kortikal ve stromal ekojenite farkı olmaksızın random olarak dizilmiş 20 veya daha fazla sayıda 4-10 mm boyutlarında folikül bulunması baz alındı.

Ultrasonografik değerlendirme için siklusun 2. günleri tercih edildi. Uygun hastalarda litotomi pozisyonunda transvajinal olarak değerlendirme yapılırken, virgo hastalara optimal mesane doluluğu sonrası transabdominal olarak değerlendirme yapıldı.

### **3.6.Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı**

Çalışmada veri aracı olarak dahil edilen hastaların kaydedilen verilerinden yararlanıldı. Hasta verileri veri tabanına aktarıldı ve sonrasında ".sav" uzantılı Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0 dosyaları haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirildi.

### **3.7.Verilerin Analizi**

Çalışmada verilerinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı. Hastalar periferik dizilim PCO morfolojisi gösteren (PCOP) PCOS ve MF görünümü olan PCOS olarak gruplara ayrıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için T-testi, göstermeyen değişkenler için

Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi  $p=0,05$  olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplamda 273 PCOS tanılı hasta dahil edildi. 226 hasta periferik dizilimli folliküllerin olduğu PCO morfolojisi (PCOP) sergileyen PCOS grubu ve 47 hasta da MF morfolojisi sergileyen PCOS grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Dahil edilen 273 PCOS hastası da kendi içinde Fenotip A, B, C, D olacak şekilde 4'e ayrıldı.

PCOP morfolojisinde olan grubun yaş median değeri 23 (16-37), MF morfolojisinde olan grubun yaş median değeri 29 (18-39) idi. Her iki grubun yaş median değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0.001$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun ortalama BMI 23.84, MF morfolojisinde olan grubun ortalama BMI değeri 22.92 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.273$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun mFG median değeri 8 (4-15) ve MF morfolojisinde olan grubun mFG median değeri ise yine 8 (4-14) idi ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu saptandı ( $p = 0.327$ ) (Tablo 1).

**Tablo – 1:** Grupların Yaş, BMI ve mFG değerlerinin karşılaştırılması

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
YAŞ	23 (16-37)	29 (18-39)	,000*
BMI	23,84 (16,1-54,1)	22,92 (18-40,2)	0,273
mFG	8 (4-15)	8 (4-14)	0,327

PCOP morfolojisinde olan grubun AMH ortalaması 7,66 ng/mL (0.62-39 ng/mL) ve MF morfolojisinde olan grubun AMH ortalaması 5,65 ng/mL (1.24-14,53 ng/mL) idi ve aradaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ( $p = 0.006$ ) (Tablo 2).

**Tablo – 2:** Grupların AMH değerlerinin karşılaştırılması

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
AMH	7,66 (0.62-39)	5,47 (1.24-14,53)	0,06*

FSH, LH, E2 hastalara siklusunun 2-3. günü bakıldı ve sonuçlar not edildi. PCOP morfolojisinde olan grubun FSH ortalaması 4,43 IU/L, MF morfolojisinde olan grubun FSH ortalaması ise 4.42 IU/L idi ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu saptandı (p=0.609). PCOP morfolojisinde olan grubun LH ortalaması 7,78 IU/L, MF morfolojisinde olan grubun LH ortalaması ise 6,47 IU/L idi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamsızdı (p=0.137). PCOP morfolojisinde olan grubun E2 ortalaması 65 ng/L, MF morfolojisinde olan grubun E2 ortalaması ise 60 ng/L idi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamsız olduğu saptandı (p=0.156). Progesteron ise siklusun 21. gününde bakıldı ve PCOP morfolojisinde olan grubun progesteron ortalaması 1,14 mikrog/L, MF morfolojisinde olan grubun progesteron ortalaması 1,72 mikrog/L olarak bulundu ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamlı olduğu saptandı (p=0.006) (Tablo 3).

**Tablo – 3:** Hastaların bazal hormon düzeyleri

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
FSH	4,43 (0,26-39)	4,42 (2,15-8,26)	0,609
LH	7,78 (0,12-48,4)	6,47 (1,32-21,1)	0,137
E2	65 (12-551)	60 (18-170)	0,156
PRG	1,14 (0,1-16,4)	1,72 (0,1-17,3)	0,006*

PCOP morfolojisinde olan grubun Total Testosteron ortalaması 1,17 mikrog/L, MF morfolojisinde olan grubun Total Testosteron ortalaması ise 0,54 mikrog/L idi ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı (p=0.006). PCOP morfolojisinde olan grubun Serbest Testosteron ortalaması 2,1



pg/mL, MF morfolojisinde olan grubun Serbest Testosteron ortalaması ise 1,68 pg/mL idi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamlı idi ( $p=0.013$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun DHEAS ortalaması 382,62 mg/dL, MF morfolojisinde olan grubun DHEAS ortalaması ise 314,11 mg/dL idi ve aradaki farkın yine istatistik açıdan anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.003$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun Androstenedion ortalaması 3,54 ng/mL, MF morfolojisinde olan grubun Androstenedion ortalaması ise 3,32 ng/mL idi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamsız olduğu saptandı ( $p=0.274$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun 17-OH-PRG ortalaması 2,75 ng/mL, MF morfolojisinde olan grubun 17-OH-PRG ortalaması ise 1,9 ng/mL idi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamsız olduğu saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo 4).

**Tablo – 4:** Hastaların Androjen hormon düzeyleri

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
T.TES	1,17 (0,2-2,35)	0,54 (0,17-1,06)	0,006*
S.TES	2,1 (0,17-8,82)	1,68 (0,47-4,09)	0,013*
DHEAS	382,6 (93,6-867,4)	314,11 (179,5-597,6)	0,003*
ANDRO	3,54 (1,01-9,6)	3,32 (0,47-4,09)	0,274
17-OH-PRG	1,90 (0,2-37,6)	2,75 (0,3-69)	0,001*

PCOP morfolojisinde olan grubun TSH ortalaması 2,13 mU/L, MF morfolojisinde olan grubun TSH ortalaması ise 2,62 mU/L idi ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ( $p=0.23$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun PRL ortalaması 15,14 mikrog/L, MF morfolojisinde olan grubun PRL ortalaması 14,49 mikrog/L idi ve aradaki fark istatistik açıdan yine anlamlı değildi ( $p=0.427$ ) (Tablo 5).

**Tablo – 5:** Grupların TSH ve PRL değerlerinin karşılaştırılması

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
TSH	2,13 (0,01-56,3)	2,62 (0,2-18,1)	0,23
PRL	15,14 (1,0-107,9)	14,49 (1,5-29,7)	0,427

PCOP morfolojisinde olan grubun HbA1c ortalaması 5,24 mmol, MF morfolojisinde olan grubun HbA1c ortalaması ise 5,13 mmol idi ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p=0.140$ ). PCOP morfolojisinde olan grubun Açlık Kan Şekeri ortalaması 92,49 mg/dL, MF morfolojisinde olan grubun Açlık Kan Şekeri ortalaması 79,7 mg/dL idi ve aradaki farkın istatistik açıdan anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.000$ ) (Tablo 6).

**Tablo – 6:** Hastaların HbA1c ve Açlık kan şeker seviyeleri

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
HbA1c	5,24 (4-6,9)	5,13 (4,1-6,5)	0,14
AKŞ	92,4 (57-158)	79,7 (63-99)	,000*

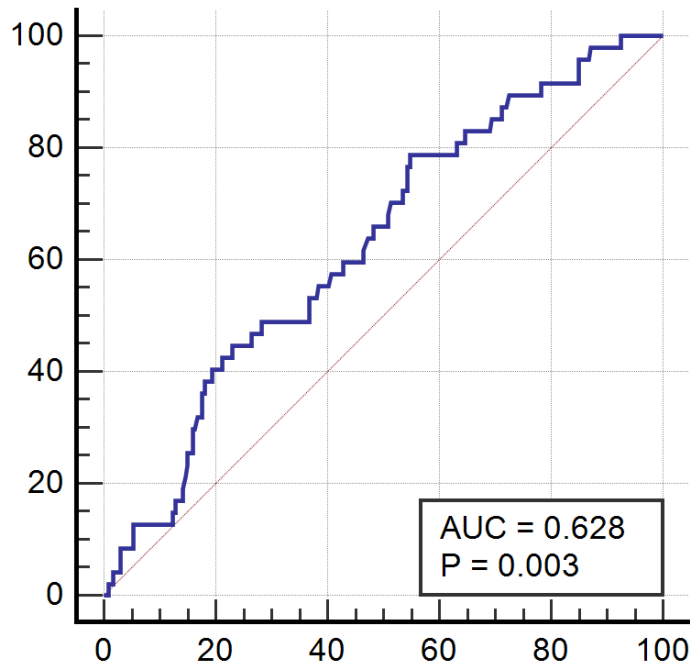
PCO morfolojisinde olan grubun sağ over volüm ortalaması 11,6 cm<sup>3</sup>, MF morfolojisinde olan grubun sağ over volüm ortalaması ise 9,39 idi ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.000$ ) ve yine aynı şekilde PCO morfolojisinde olan grubun sol over volüm ortalaması 11,3 cm<sup>3</sup>, MF morfolojisinde olan grubun sol over volüm ortalaması 9,57 idi ve bu fark da istatistik açıdan anlamlı saptandı ( $p=0.000$ ) (Tablo 7).

**Tablo –7:** Grupların Over volümlerinin karşılaştırılması

	PCOP (n=226)	MF (n=47)	P
SAĞ OVER	11,6 (6,5-16)	9,39 (6,5-13)	,000*
SOL OVER	11,3 (6,5-16)	9,57 (7-13)	,000*

Çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı olarak fark tespit ettiğimiz AMH değerlerine istinaden ROC eğrisi ile bir cut-off değeri belirlemeyi hedefledik. Elde ettiğimiz verilere göre AMH değerlerinin  $\leq 7$  ng/mL olduğu durumların MF morfolojisi ile  $>7$  ng/mL olduğu durumların PCOP morfolojisi ile uyumlu olabileceği sonucuna vardık. Elde edilen bu veri  $p=0,003$  ile yine anlamlı olarak tespit edildi. Eğrinin gücünü ifade eden 'Area Under Curve' (AUC) değeri 0,628 olarak tespit edildi. AUC değerinin sayısal olarak 1 e yakın oluşu eğrinin gücünün yükselişini ifade ederken bizim çalışmamızdaki AUC değeri mevcut cut-off değerinin gücünün orta seviyede olduğunu ifade etti.

**Grafik – 1:** PCOP ve MF gruplarının AMH Roc eğrisi



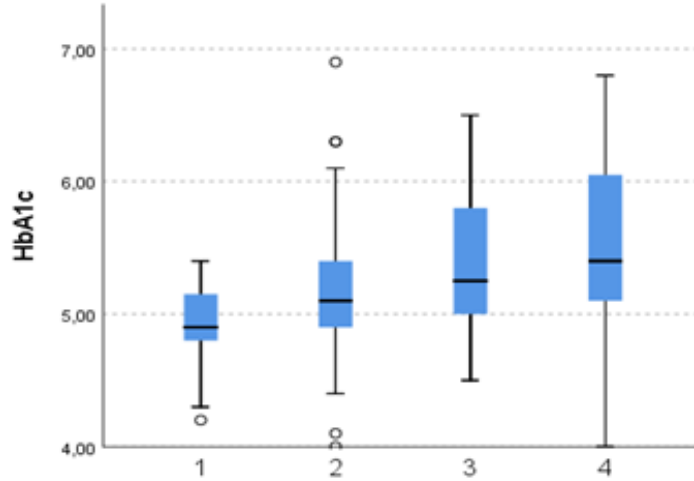
Elde ettiğimiz bu cut-off değeri PCOP ve MF grubun ortalama AMH değerleri ile uyumlu bulundu.

**Tablo –8:** Subgrupların AMH değerlerinin ortalaması

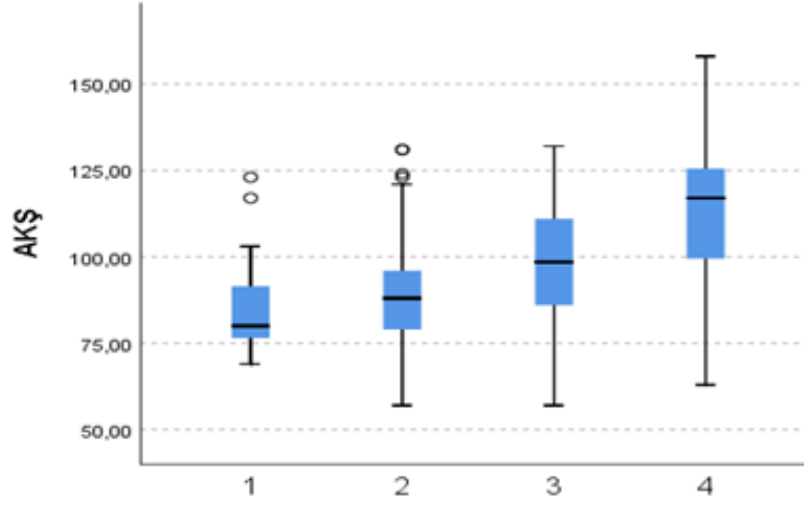
PCOS FENOTİPİ	PCOP	MF	ORTALAMA AMH
FENOTİP A	222	41	5,41/7,68
FENOTİP C	1	1	10,46/7,82
FENOTİP D	3	5	7,29/7,24

Çalışmada yaptığımız bir diğer subgrup analizi ise dahil edilen hastaların BMI larını sınıflandırarak elde ettiğimiz verilere dayalı analiz oldu. Bu verilerden yola çıkarak hastaların BMI değerlerini <20, 20-25, 25-30 ve >30 şeklinde gruplandırdık. Bu subgrup analiz sonrası toplamda 16 hasta ilk gruba, 171 hasta 2.gruba, 66 hasta 3.gruba ve 20 hastada son gruba dahil oldu. Subgrup analiz sonrası HbA1c ( $p=0.007$ ) ve Açlık Kan Şeker değerleri arasında istatistik açıdan anlamlı saptandı( $p=0.007$ ).

**Grafik –2.1:** BMI subgruplarına göre HbA1c dağılımı



**Grafik –2.2:** BMI subgruplarına göre Açlık Kan Şekeri dağılımı



Çalışmamızın temelde ki hedefi; dahil edilen her iki gruptaki hastaların ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ve PCOP ile MF olarak ayrılması ve bu iki grubun overlerinin granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunun AMH aracılığı ile saptanabilmesidir. Çalışmaya alınan olguların AMH düzeyinin çalışılan diğer parametrelerle ilişkisi ve değerlendirilen parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tablo 9-1 ve Tablo 9-2’de PCOP grubunu içeren korelasyon analizi sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir.

	YAŞ	AMH	BMI	mFG	FSH	LH	T.TES	DHEAS	ANDRO	TSH	PRL	17-OH-PRG	E2	A.TES	PRG	HbA1c	VOL1	VOL2	AKŞ
YAŞ		,041	095	,023	061	,04	247**	,137**	059	094	004	,104	039	161**	,061	060	007	051	104
AMH	,041		,001	084	045	243**	190**	056	174**	,052	064	,003	024	091	,156**	095	126	094	,003
BMI	095	,001		110	,124	,015	111	,117	061	081	,030	,028	,096	081	,004	263**	,079	,132**	326**
mFG	,023	084	110		,058	214**	181**	076	193**	003	103	080	122	141*	132**	,094	,039	,025	104
FSH	061	045	,124	,058		341**	,045	158**	004	043	001	,145**	026	,015	,114	,102	,028	065	061
LH	,04	243**	,015	214**	341**		187**	037	147**	051	097	123	172**	039	002	,057	,107	032	125
T.TES	247**	190**	111	181**	,045	187**		167**	298**	018	074	,182	047	349**	,060	078	127	027	064
DHEAS	,137**	056	,117	076	158**	037	167**		143**	049	072	166**	,018	240**	017	,005	190**	033	,005
ANDRO	059	174**	061	193**	004	147**	298**	43**		050	196**	221**	025	284**	,027	,034	089	000	086
TSH	094	,052	081	003	043	051	018	049	050		132**	065	,010	036	,035	035	,013	002	076
PRL	004	064	,030	103	001	,097	074	072	196**	132**		064	131**	,047	143**	,014	043	053	,079
17-OH-PRG	,104	,003	,028	080	,145**	123	,182	166**	221**	065	064		013	256**	076	043	018	094	109
E2	039	024	,096	122	026	172**	047	,018	025	,010	131**	013		,007	025	,040	,122	,037	,082
S.TES	161**	091	081	141**	,015	039	349**	240**	284**	036	,047	256**	,007		,059	012	074	,036	044
PRG	,061	,156**	,004	132**	,114	002	,060	017	,027	,035	143**	076	025	,059		,080	014	,072	,008
HbA1c	060	095	263**	,094	,102	,057	078	,005	,034	035	,014	043	,040	012	,080		,048	,106	,240**
VOL1	007	126	,079	,039	,028	,107	127	190**	089	,013	043	018	,122	074	014	,048		446**	,121
VOL2	051	094	,132**	,025	065	032	027	033	000	002	053	094	,037	,036	,072	,106	446**		,054
AKŞ	104	,003	326**	104	061	125	064	,005	86	076	,079	109	,082	044	,008	,240**	,121	,054	

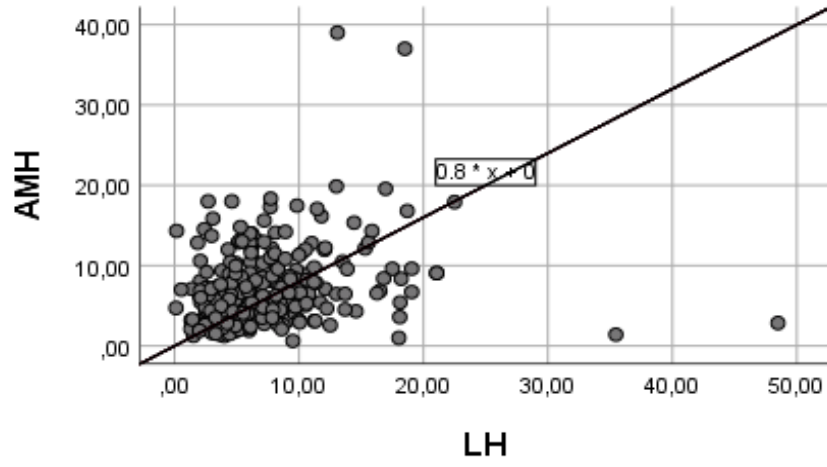
Tablo – 9.1: PCOP Grubu için değişkenlerin birbiri ile korelasyon analiz sonuçları

**Tablo – 9.2:** PCOP Grubu için değişkenlerin AMH düzeyi ile korelasyon analiz sonuçları

	r	p
YAŞ	-,041	,537
BMI	-,001	,983
mFG	,084	,210
FSH	,045	,504
LH	,243**	,000**
T.TES	,190**	,004**
DHEAS	-,056	,401
ANDRO	,174**	,009**
TSH	-,052	,434
PRL	,064	,341
17-OH-PRG	-,003	,962
E2	,024	,716
S.TES	,091	,172
PRG	-,156**	,019**
HbA1c	,095	,153
VOL 1	,126	,058
VOL2	,094	,210
AKŞ	-,003	,902

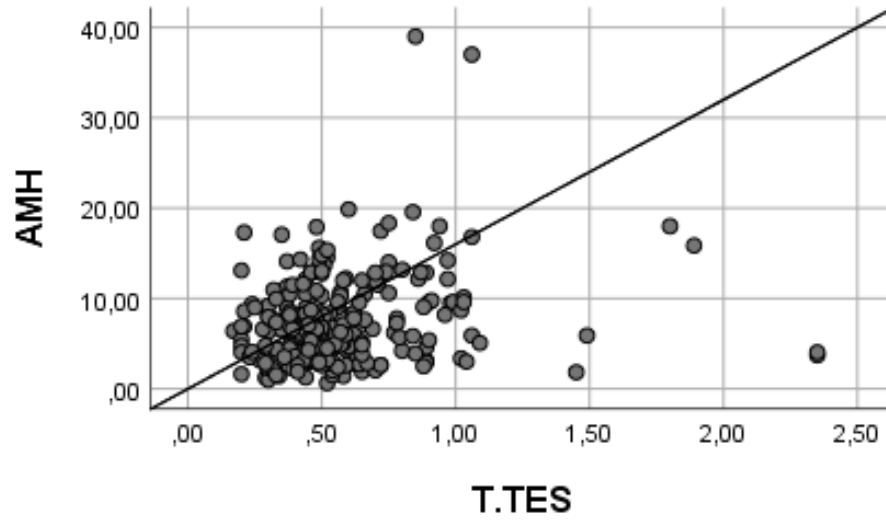
PCOP grubundaki hastaların AMH değerleri ile LH değerleri pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterdi (r:0,243-, p:0,000) ve dağılımı Grafik 1’de gösterildi.

**Grafik – 3:** PCOP Grubu için LH ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği



PCOP grubundaki hastaların AMH değerleri ile Total testosteron ( $r:0,190$ ,  $p:0,004$ ) değerlerinin yine pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edildi ve dağılımı Grafik 2’de gösterildi.

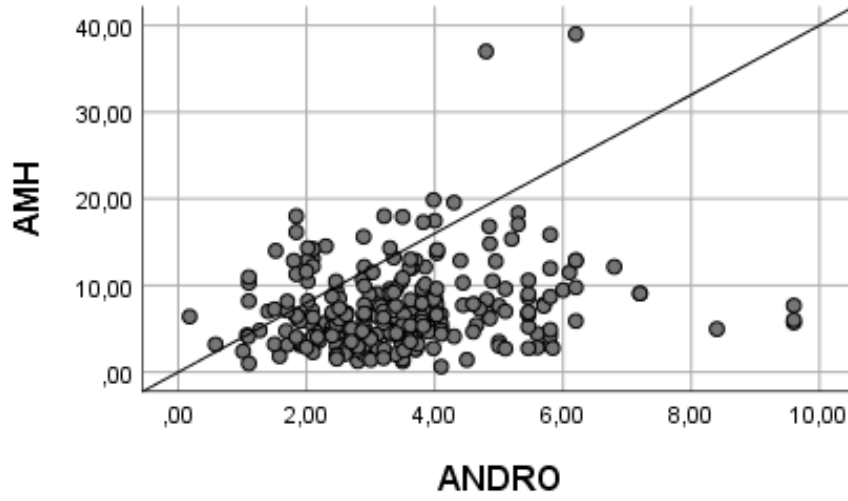
**Grafik – 4:** PCOP Grubu için Total Testosteron ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği



PCOP grubundaki hastaların AMH değerleri ile Androstenedion ( $r:0,174$ ,  $p:0,009$ ) değerleri pozitif yönlü anlamlı korelasyon gösterdi ve dağılımı Grafik 3’te gösterildi.

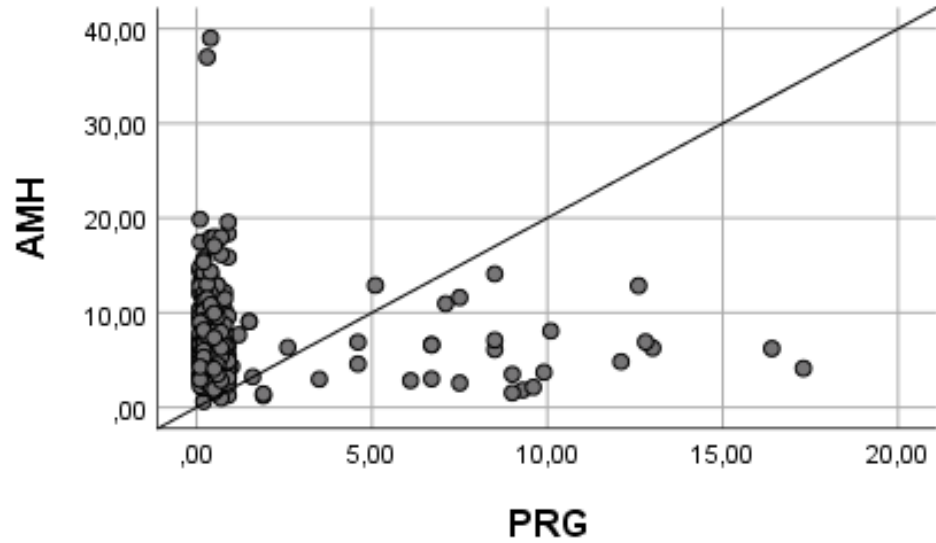


**Grafik – 5:** PCOP Grubu için Androstenedion ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği



Son olarak progesteron ( $r:-0,156$ ,  $p:0,019$ ) değerinin ise negatif yönlü anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı ve dağılımı Grafik 4'te gösterildi.

**Grafik – 6:** PCOP Grubu için Progesteron ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği



Tablo 10-1 ve Tablo 10-2'de MF grubunu içeren korelasyon analizi sonuçları ayrıntılı olarak verilmiştir. MF gruptaki AMH değerlerinin korelasyon analizlerini değerlendirmek gerekirse yine aynı şekilde LH ( $r:0,321$ ,  $p:0,030$ ) ve TSH ( $r:0,372$ ,  $p:0,010$ ) ile pozitif yönlü anlamlı korelasyon göstermiş olup buna ek olarak ovaryan volümler de anlamlı korelasyon göstermiştir ( $r:0,593/0,600$ ,

p:0,000/0,000). Progesteron (r:-0,292, p:0,046) ve E2 (r:-0,336, p:0,021) değeri ise yine negatif yönlü anlamlı korelasyon göstermiştir.

	YAŞ	AMH	BMI	mFG	FSH	LH	T.TES	DHEAS	ANDRO	TSH	PRL	17-OH-PRG	E2	S.TES	PRG	HbA1c	VOL1	VOL2	AKŞ
YAŞ		-0,214	0,113	-,323*	-0,278	-0,046	-0,155	-0,262	-0,156	-0,014	-0,005	-0,133	0,049	-0,049	-0,098	0,163	-0,111	-0,171	-0,051
AMH	-0,214		0,027	0,176	0,170	,321*	0,149	-0,192	0,267	,372*	0,063	0,006	-,336**	0,159	-,292*	-0,104	,593*	,600**	-0,133
BMI	0,113	0,027		-0,083	-0,139	-0,139	-,299**	-,314*	-0,053	-0,125	0,196	-0,042	-0,022	-0,093	0,026	-0,067	0,100	0,054	0,079
mFG	-,323**	0,176	-0,083		0,244	0,107	-,337**	0,060	,433*	0,212	0,184	-,300**	0,099	0,163	,387**	-0,106	,308*	0,248	-0,073
FSH	-0,278	0,170	-0,139	0,244		0,007	0,050	0,151	,291*	-0,167	-0,066	0,085	-0,276	0,247	0,092	-0,034	0,093	0,049	-,366**
LH	-0,046	,321*	-0,139	0,107	0,007		0,097	-0,102	0,047	,324*	,298*	-0,195	0,152	-0,047	-0,098	0,108	0,240	,311**	0,192
T.TES	-0,155	0,149	-,299**	-,337**	0,050	0,097		,420*	0,213	0,138	0,062	,367**	-0,032	0,148	0,010	-0,120	0,063	0,181	-0,079
DHEAS	-0,262	-0,192	-,314*	0,060	0,151	-0,102	,420*		0,056	0,093	-0,042	0,177	-0,211	-0,078	0,152	0,108	0,068	0,104	-0,274
ANDRO	-0,156	0,267	-0,053	,433*	,291*	0,047	0,213	0,056		0,081	,372*	,309**	-0,134	,351**	0,190	-0,041	,351*	,294*	-0,018
TSH	-0,014	,372*	-0,125	0,212	-0,167	,324*	0,138	0,093	0,081		0,111	0,244	-0,102	0,139	0,153	-0,023	,439**	,462**	-0,103
PRL	-0,005	0,063	0,196	0,184	-0,066	,298*	0,062	-0,042	,372*	0,111		0,276	0,079	-0,026	0,024	0,115	0,075	0,183	0,145
17-OH-PRG	-0,133	0,006	-0,042	,300**	0,085	-0,195	,367**	0,177	-,309**	0,244	0,276		0,168	-0,005	0,115	-0,123	0,049	0,036	-0,249
E2	0,049	-,336**	-0,022	0,099	-0,276	0,152	-0,032	-0,211	-0,134	-0,102	0,079	0,168		-0,203	,301*	0,073	-0,229	-0,245	0,143
S.TES	-0,049	0,159	-0,093	0,163	0,247	-0,047	0,148	-0,078	,351**	0,139	-0,026	-0,005	-0,203		-0,014	0,085	0,108	-0,034	0,094
PRG	-0,098	-,292**	0,026	,387**	0,092	-0,098	0,010	0,152	0,190	0,153	0,024	0,115	,301**	-0,014		0,000	-0,223	-0,211	0,036
HbA1c	0,163	-0,104	-0,067	-0,106	-0,034	0,108	-0,120	0,108	-0,041	-0,023	0,115	-0,123	0,073	0,085	0,000		0,134	0,074	0,158
VOL1	-0,111	,593*	0,100	,308*	0,093	0,240	0,063	0,068	,351**	,439**	0,075	0,049	-0,229	0,108	-0,223	0,134		,896**	-0,154
VOL2	-0,171	,600**	0,054	0,248	0,049	,311**	0,181	0,104	,294*	,462**	0,183	0,036	-0,245	-0,034	-0,211	0,074	,896**		-0,122
AKŞ	-0,051	-0,133	0,079	-0,073	-,366**	0,192	-0,079	-0,274	-0,018	-0,103	0,145	-0,249	0,143	0,094	0,036	0,158	-0,154	-0,122	

Tablo – 10.1: MF Grup için değişkenlerin birbiri ile korelasyon analiz sonuçları

**Tablo – 10.2:** MF Grubu için değişkenlerin AMH düzeyi ile korelasyon analiz sonuçları

	r	P
YAŞ	-0,214	,148
BMI	0,027	,855
mFG	0,176	,235
FSH	0,170	,254
LH	,321**	,030**
T.TES	0,149	,317
DHEAS	-0,192	,197
ANDRO	0,267	,070
TSH	,372**	,010**
PRL	0,063	,675
17-OH-PRG	0,006	,968
E2	-,336**	,021**
S.TES	0,159	,284
PRG	-,292**	,046
HbA1c	-0,104	,486
VOL 1	,593**	,000**
VOL2	,600**	,000**
AKŞ	-0,133	,373

## TARTIŞMA

Bu çalışmada temel olarak Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanısı olan kadınları ultrasonografik olarak değerlendirmek ve periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olan overlerin granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunu AMH aracılığı ile saptayabilmek amaçlandı ve elde edilen verilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Tıbbi literatüre bakıldığında henüz antral foliküllerin dizilim şekli ile doğrudan ilişki olup olmadığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak PCOS tanılı hastaları 4 fenotipte değerlendirdiğimizde 3 tanı kriterinden her 3 ünü de barındıran Fenotip A grubunda, AMH düzeylerinin daha yüksek tespit edildiğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (79). Rotterdam Kriterleri, ultrasonda antral folikül sayısını (AFC) tanı kriterlerinden biri olarak kabul eder. 2018 ESHRE kılavuzu yayınlanasıya kadar AFC haricinde PCOM diyebilmek için belirli kriterler mevcut iken, 2018 sonrası ortaya çıkabilecek subjektif tanımları yok etmek için daha standart kriterler revize edilmiştir.

Gün geçtikçe ultrasonografi teknolojisi gelişmekte ve ultrasonografi cihazlarının doğruluğu artmaktadır, bu nedenle ultrasonografide visualize edilen folikül sayısı da artmaktadır. Serum AMH, aslında ultrasonda görülen küçük antral foliküller tarafından sentezlenir. En gelişmiş ultrasonografi cihazlarıyla bile, PCO morfolojisinin, PCOS tanısı için değerlendirilmesi yüksek değişkenliğe sahiptir ve örneğin obezlerde antral folikülleri trans-abdominal olarak saymak zor olabilir. Bu nedenle, objektif parametrelere ihtiyaç vardır ve serum AMH seviyesi PCOS tanısı için faydalı olabilir (75).

Bizim bu çalışmadaki amacımız periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olan overlerin ürettikleri AMH miktarlarının farklı olduğunu belirleyebilmek buradan da yola çıkarak aslında bu farklı dizilime sahip olan foliküllerin AMH üretim fonksiyonlarının yani granüloza hücre fizyolojilerinin farklı olduğunun hipotezine ulaşabilmektir.

Biz bu çalışmada başlangıç hipotezimizle doğru orantılı olacak şekilde, PCOP ve MF grupları arasında AMH değerlerini anlamlı olarak farklı saptadık ( $p=0.006$ ). PCOS'un foliküler disregülasyonunda AMH'nin de rolü olduğu hipotezi, bu hormonun ekspresyonunun her folikül içinde arttığını ve / veya sinyal yollarının güçlendirildiğini varsayar. Bunu in vivo olarak göstermek zordur çünkü PCOS'lu kadınlarda gelişen foliküllerinin fazlalığı kafa karıştırıcı bir faktördür. Aslında, bu tek başına AMH seviyelerindeki artışı açıklayabilir çünkü AMH'yi fizyolojik olarak salgılayan foliküllerdir. Plazma AMH seviyeleri ile ultrasonda görülen artan 2-5 mm çapındaki antral folikül sayısı arasında yakın bir korelasyon gösterilmiştir. Böylelikle gelişen folikül fazlalığına bağlı olarak granüloza "kütlesindeki" artışın PCOS'lu kadınlarda plazma AMH düzeyini en azından kısmen açıkladığı kabul edilmektedir (80).

Küçük çaplı preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan AMH 'nın over fizyolojisinde folikülogenezde iki önemli fonksiyonunun olduğu gösterilmiştir. AMH, foliküler gelişimde negatif rol oynamaktadır ve foliküler arreste neden olmaktadır. Ayrıca AMH preantral ve antral foliküllerin FSH 'ya duyarlılığını azaltmaktadır (81). Birçok çalışmada PCOS hastalarında normoovulatuvar kadınlara göre serum AMH seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Yükselmiş AMH seviyeleri foliküllerin FSH 'ya yanıt vermesini engeller ve foliküller arrest ortaya çıkar (82). Polikistik overlerde bilinmeyen nedenler ile aktive olan granüloza hücrelerinde meydana gelen düzensiz, kronik AMH sekresyonu folikülogenezisi olumsuz etkilemekte ve ovulatuvar disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır. Oligoovulatuvar ve anovulatuvar kadınların serum AMH düzeylerinin ölçümü heterojen bir kliniği olan PCOS hastalarında ovulatuvar fonksiyonlarını belirlemede yardımcı olacaktır (83). AMH 'nın siklus süresince tutarlı ve stabil düzeylerde bulunması over fonksiyonlarını yansıtan diğer belirteçlere göre avantaj sağlamaktadır.

Ovulatuvar PCOS hastalarında ve anovulatuvar PCOS hastalarında AMH seviyelerinin granüloza hücre mediası, teka hücre mediası ve folikül sıvısında ölçüldüğü Pellatt ve ark tarafından yapılan bir araştırmada normal overlere oranla granüloza hücre mediasında ovulatuvar PCOS hastalarında AMH değerleri dört kat, anovulatuvar PCOS hastalarında ise yetmiş beş kat daha yüksek bulunmuştur

(84). Normal hastaların overlerinde FSH veya LH, AMH üretimine etki etmez iken PCOS hastalarının over granüloza hücrelerinde FSH önemli derecede AMH üretimini azaltmakta tersine LH ise arttırmaktadır. 9 mm' den büyük foliküllerde AMH üretiminin azalmasının dominant folikül seçiminde ve folikül büyümesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Normoovuluar kadınların overleri ile kıyaslandığında anovuluar PCOS hastalarının overlerinde AMH üretiminin artışının folikül gelişiminde ve ovulasyonda yetersizliğe neden olduğu görülmüştür (82). Bu sonuç bizim çalışmamızda da anlamlı olarak farklı saptanan, her iki grup arasındaki progesteron değerleri (0,006) ile örtüşmektedir. MF olan grupta progesteron düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve bu durum ovuluar sonuçlar ile örtüşmektedir. Menstürel siklus bozukluğu ile başvuran hastalarda 21, gün bakılan progesteron değeri ovulasyon hakkında bilgi sahibi olunması açısından yardımcı olmaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle PCOP morfolojisinde olan grupta beklenildiği üzere progesteron değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. AMH ile yapılan korelasyon analizinde de yine anlamlı olarak negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda bir diğer anlamlı fark her iki grubun median yaş değerleri arasında saptanmıştır. PCOP morfolojisi olan grupta median yaş değeri 23 olarak saptanmış olup, MF morfolojisine sahip olan grupta median yaş değeri 29 olarak saptanmıştır ve PCOP morfoloji grubunda yaş değeri anlamlı olarak MF morfoloji grubundan düşüktür. AMH değerleri arasındaki fark yaşa bağlanabilsede; Literatüre bakıldığında PCOS çalışmalarında yaşa bağlı AMH sınırını hedefleyen yayınlanmış kısıtlı sayıda çalışma vardır. Serum AMH seviyeleri, yaş ilerledikçe seçilen grup PCOS olsun ya da olmasın azalmaktadır. Lie Fong ve arkadaşlarının (90) 2012 senesinde yayınlamış oldukları bir çalışmada AMH seviyeleri 16 yaşında maximum değere ulaşmaktadır akabinde 25 yaşına kadar plato çizer ve bu aşamadan sonra da yaşla ters orantılı bir seyir izler. Bu noktada AMH'deki düşüşün ne zaman daha hızlı hale geldiğini değerlendirmek önemlidir. Bozkurt ve arkadaşlarının (91) 2016 da yayınladıkları bir çalışmada serum AMH değerinin 35 yaş üzeri kadınlarda yılda 0.2'den 0.1 ng / ml'ye düştüğü kaydedilmiştir ve bu düşüş 40 yaşından sonra yılda yaklaşık % 6'lık bir düşüş oranı ile devam etmiştir. Bizim çalışmamızda ki sonuçlar da aslında literatürdeki gibi yaş ile AMH

değerlerinin negatif korelasyon gösterdiğini destekler niteliktedir. Fakat çalışmanın primer hedefi PCOP morfolojisi ve MF morfolojisindeki overlerin granülosa hücre fizyolojilerini değerlendirmek olduğu için ortaya çıkan bu sonuç mevcut anlamlı farkın fizyolojik farklılıktan mı yoksa yaşın getirisinden mi olduğu konusunda karışıklık yaratmaktadır. Bu durum çalışmanın limitasyonudur ve karışıklığın ortadan kaldırılabilmesi için daha düzgün homojenize edilmiş yaş grupları ile çalışmak, çalışmanın gücünü arttıracaktır.

PCOS'lu kadınlarda, serum AMH ve LH seviyeleri pozitif olarak ilişkilidir. Bu korelasyonun serum androjen ve FSH seviyelerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkideki nedensel ilişki tartışma konusu olmuştur. Bizim çalışmamızda her iki grup arasındaki LH değerleri analizinde anlamlı bir fark saptanmadı. Bazı yazarlar; AMH ve LH seviyeleri arasındaki pozitif ilişki için, luteinize edilmiş GC'lerden in vitro olarak gösterildiği gibi AMH salgılanmasını ve ifadesini uyarabilen yüksek LH seviyeleri sorumludur demektedir (85). Benzer şekilde yazarlar, AMH'nin in vivo uygulamasına (intraserebroventriküler olarak) LH sekresyonunda ve pulsatilitede doza bağlı bir artış eşlik ettiğini göstermiştir. Sonunda, AMH konsantrasyonundaki artış bir zincir reaksiyonuna yol açacaktır, hipotalamik nöronlar daha fazla GnRH salgılamaya başlayacak ve bu da daha sonra ön hipofiz bezi tarafından LH'nin üretimini ve pulsatilitesini arttıracaktır. Bu sonuçlar, AMH'nin ekstra gonadal etkisinin PCOS'ta karşılaşılan nöroendokrin ve gonadal düzensizliğin kısır döngüsünün kökeninde olabileceği veya katkıda bulunabileceği hipotezini ortaya çıkarmaktadır.

Androjen hormon değerlerini göz önüne almak gerekirse çalışmada beklenen bir diğer anlamlı sonuç ise her iki grup arasında Total Testosteron ( $p=0,006^*$ ), Serbest Testosteron ( $p=0,013^*$ ), DHEAS ( $p=0,003^*$ ) ve 17-OH-PRG ( $p=0,001^*$ ) değerleri arasındaki sonuçtu. Periferik dizilimli Polikistik over morfolojisi (PCOP) olan normal kadınların yaklaşık yarısında fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm (FOH) ile ilişkili steroidojenik kusurlar vardır. Klasik PCOS hastalarının polikistik overlerinden alınan teka hücreleri, FOH'ye özgü steroidojenik anormallikleri açıklayabilen içsel bir steroidojenik düzensizliğe sahiptir. Bu hücreler, steroidojenik enzimlerin çoğunu, özellikle sitokrom P450c17'yi aşırı eksprese eder (40). PCOP hastalardan elde edilen kültürlerde ki



tekal hücreler, semptomları ne olursa olsun, normal overlere sahip kadınlardan elde edilen hücrelerden elde edilen kültürlerle göre yaklaşık 20 kat daha fazla androstenedion üretir. Artmış steroidojenik aktivite, androjen üretimi ile sınırlı değildir. Steroidojenik yolun tüm aşamaları ki buna progesteron üretimi dahil, PCOP olan tekal hücrelerde amplifiye olmuş gibi görünmektedir. Bu sonuçlar, daha sonra da yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır (86).

Yine açlık kan şekeri ortalaması anlamlı olarak PCOP grubunda MF grubuna göre yüksek saptandı ( $p=0,000$ ).

Son olarak ise ovaryan volümler PCOP olan grupta MF grubuna nazaran anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,000$ ). Son zamanlarda yapılan çalışmalar artan over hacmine paralel olarak yüksek AMH seviyelerinin de karşımıza çıktığını göstermektedir. Serum AMH konsantrasyonları, çok sayıda küçük folikül ve dolayısıyla PCOS 'ta görülen artmış ovaryan hacim ile güçlü bir ilişki içerisindedir. Artmış AMH seviyeleri, FSH antagonize edici faktör olarak işlev görebilir ve muhtemelen foliküllerinin FSH'ye ve ovulatuvar ilaçlara duyarlılığını azaltabilir. Ayrıca ovulasyon döngüsünde anovülasyona neden olan folikül seçimini önleyebilir. Bizim çalışmamızda MF grupta klasik PCOP yoktur ve over hacmi, polikistik over için tipik olarak kabul edilen eşiğin altındadır. Bu bağlamda, tipik over morfolojisine sahip fenotipler için tarif edilenlerin, ovaryan hacmi ile AMH seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı dair net bir kanıt yoktur (87).

Roc eğrisi ile elde ettiğimiz cut-off değeri ile AMH değerlerinin  $\leq 7$  ng/mL olduğu durumların MF morfolojisi ile  $>7$  ng/mL olduğu durumların PCOP morfolojisi ile uyumlu olabileceği sonucuna vardık. Bu değerın gücü çok yüksek olmasa da istatistiki olarak anlamlı saptandı ( $p=0,003$  / AUC:0,628). Bu veri bize uzun vadede ultrasonografinin subjektif oluşunun ortaya çıkarttığı sayısal kargaşanın by-pass edilebileceği konusunda fikir vermiştir. Elde edilen cut-off değeri ve ultrasonografik olarak sadece dağılım paterninin belirlenebilmesi, ileride PCOS tanısı koymada AFC'nin önemini ortadan kaldıracak gibi görünmektedir.

Folikülogenez; merkezi sinir sistemi, hipofiz bezi ve overlerin içinde olduğu hormonal düzenleme gerektiren karmaşık bir süreçtir. Doğurganlıktaki önemi

nedeniyle folikülogenez sırasında ortaya çıkan herhangi bir bozukluk infertiliteye neden olabilir. Sonunda infertiliteye yol açan en yaygın folikülogenez bozukluğu tipi, folikülün olgunlaşmadığı ve ovulasyonun gerçekleşemediği PCOS'dur. Bu sendroma neden olabilecek faktörlerden biri de granüloza salgılanan hücrelerin işlevinin bozulmasıdır. Granüloza hücreleri, oositler ve dişi cinsiyet hormonlarının üretimi ile yakından ilişkilidir. Steroidogenez, oogenez, folikülogenez, atrezi ve lüteinizasyonda önemli rol oynarlar. Bu nedenle, GC'ler hem normal hem de anormal folikülogenez süreçlerinde etkili oyuncular olarak kabul edilir (88).

Çalışma sonuçlarımıza göre polikistik over sendromlu kadınları ultrasonografik olarak değerlendirilip, periferik foliküler dizilim ile multifoliküler dizilimli olanların granüloza hücre fizyolojilerini AMH üzerinden değerlendirip karşılaştırdığımızda her iki grup arasında anlamlı olarak fark tespit ettik. Granüloza hücrelerinin ve dolayısı ile AMH'nin PCOS'ta oynadığı patofizyolojik rolü tam olarak anlamak için hala kazanılması gereken çok fazla bilgi vardır. GC'lerdeki aşırı AMH'nin otokrin etkisi, muhtemelen folikülogenezdeki sorunların ve anovulasyonun ana unsurudur. Mevcut çalışmamızın gücünün artması ve bu çalışma ışığında yanıt bulamadığımız diğer soruların cevabı için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Seema Patel. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 182:27-36.
2. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J. ASRM/ESHRE consensus document. *Fert Steril* 2004; 18:19-5.
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223-36.
4. Héctor F Escobar-Morreale. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(5):270-284.
5. Gurkan Bozdogan, Sezcan Mumusoglu, Dila Zengin, Erdem Karabulut, Bulent Okan Yildiz. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31(12):2841-2855.
6. Daniilidis A, Dina K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia* 2009; 13:90-92.
7. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(2):77-83.
8. Durlinger AL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 2002; 124(5):601-9.
9. Dorota Szydlarska, Małgorzata Machaj, Artur Jakimiuk. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(3):555-558.
10. Chereau, Achilles. *Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries*. Paris 1844; Fortin, Masson & Cie.
11. Bulius G, Kretschmar C. *Angiodystrophia*. Stuttgart: Verlag von Ferdinand Enke; 1897.
12. Tait L. Removal of normal ovaries. *Br Med J*. 1879; 813: 284.
13. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935; 29: 181–191.
14. Stein IF, Cohen MR, Elson RE. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *Am J Obstet Gynecol*. 1948; 58: 267–273.
15. McArthur JW, Ingersoll FW, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with disease of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958; 18: 1202–1215.

16. Yen SSC. The polycysticovary sendrome. Clin Endocrino 1980; 12: 177-207.
17. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. J Clin Ultrasound. 1981; 9: 219–222.
18. Ricardo Azziz, Keslie S. Woods, Rosario Reyna, Timothy J. Key, Eric S. Knochenhauer, Bulent O. Yıldız. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (6): 2745-9.
19. Selma Feldman Witchel, Sharon E. Oberfield, and Alexia S. Peña. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. J Endocr Soc 2019; 3(8):1545-1573.
20. Liu YX. Advanced studies on ovary physiology in China in the past 30 years. Sheng Li Xue Bao 2016; 68(4):366-84.
21. Sanchez F, Smitz J. Molecular control of oogenesis. Biochim Biophys Acta 2012; 1822(12):1896-912.
22. Merchant-Larios H, Centeno B. Morphogenesis of the ovary from the sterile W/W<sup>v</sup> mouse. Prog Clin Biol Res 1981; 59B:383-92.
23. Mescher AL. Junqueira's Temel Histoloji Atlası. Dişı Üreme Sistemi. İstanbul Nobel Tıp Kitap Evi 2015; s. 449-478.
24. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update 2002; 8(2):141-54.
25. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. Hum Reprod Update 2005; 11(5):461-71.
26. Sadler TW. Gametogenez: Germ Hücrelerinin Erkek ve Dişı Gametlere Dönüşmesi. Langman's Medical Embriyoloji. Ankara Palme Yayıncılık 2011; s. 13-27.
27. Junqueira LC, Carneiro J. Dişı üreme sistemi Temel Histoloji Atlası. İstanbul Nobel Tıp Kitap Evi 2009; s.435-42.
28. Chowdhury I, Thomas K, Thompson WE. Prohibitin (PHB) roles in granulosa cell physiology. Cell Tissue Res 2016; 363(1):19-29.
29. Ross MH, Pawlina W. Dişı üreme sistemi Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. İstanbul Palme Yayıncılık 2013; s. 830-895.
30. Yding AC. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. Mol Hum Reprod. 2017; 23(1):16-24.
31. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T, Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 288(6410):7-9.

32. Banerjee S, Banerjee S, Saraswat G, Bandyopadhyay SA, Kabir SN. Female reproductive aging is master-planned at the level of ovary. *PLoS One* 2014; 9(5): e96210.
33. Hutt KJ. The role of BH3-only proteins in apoptosis within the ovary. *Reprod* 2015; 149(2): R81-9.
34. Koçyiğit A, Çevik M. Memeli. Reprodüktif Dokuları, Gamet Hücreleri ve Embriyolarında Apoptozis. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2011; 8(1):33-41.
35. Ozden-Akkaya O, Altunbas K, Yagci A. Effects of methoxychlor on IGF-I signaling pathway in rat ovary. *Biotech Histochem* 2017; 92(3):230-42.
36. Visser JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234(1-2):81-6.37.
37. Johnson AL, Bridgham JT. Caspase-mediated apoptosis in the vertebrate ovary. *Reprod* 2002; 124(1):19-27.
38. Didier Dewailly , Geoffroy Robin , Maëliiss Peigne , Christine Decanter , Pascal Pigny , Sophie Catteau-Jonard. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update* 2016; 22(6):709-724
39. Nikola Sekulovski , Allison E Whorton , Mingxin Shi , Kanako Hayashi , James A MacLean. Periovulatory insulin signaling is essential for ovulation, granulosa cell differentiation, and female fertility. *FASEB J* 2020; 34(2):2376-2391.
40. Robert L Rosenfield , David A Ehrmann. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016 ;37(5):467-520.
41. Witchel, Selma F., Burghard, Anne Claire, Tao, Rachel H., Oberfield, Sharon E. The diagnosis and treatment of PCOS in adolescents: an update. *Current Opinion in Pediatrics*,2019; 31(4):562-569.
42. Paolo Moghetti. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm* 2016; 22(36):5526-5534.
43. Djuro Macut, Jelica BjekicMacut, Dario Rahelic, Mirjana Doknic. Insulin and the polycystic ovary syndrom. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 130:163-170.
44. K. Polak. A. Czyzyk. T. Simoncini. B. Meczekalski. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(1):1-8.
45. Nirja Chaudhari , Mitali Dawalbhakta , Laxmipriya Nampoothiri. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1):37.

46. L L Burger, D J Haisenleder, A C Dalkin and J C Marshall. Regulation of gonadotropin subunit gene transcription. *Journal of Molecular Endocrinology* 2004; 33: 559–584.
47. Christophe Coyle, Rebecca E. Campbell. Pathological pulses in PCOS. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2019; 110561.
48. Eulalia A Coutinho , Alexander S Kauffman. The Role of the Brain in the Pathogenesis and Physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Med Sci (Basel)* 2019; 7(8):84.
49. 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*. 1998; 95(25): 14956–14960.
50. 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* 1999; 84: 38-43
51. R.J. Norman, T. Hickey, L. Moran, J. Boyle, J. Wang, M. Davie S. Polycystic ovary syndrome—diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004; 1266: 225–232.
52. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19(1):41-7.
53. Ricardo Azziz , Enrico Carmina, Didier Dewailly, Evanthia Diamanti-Kandarakis, Hector F Escobar-Morreale, Walter Futterweit, Onno E Janssen, Richard S Legro, Robert J Norman, Ann E Taylor, Selma F Witchel, Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237-45.
54. El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, et al. Expression of the genes encoding the insulinlike 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* 1994; 78:1488-1496.
55. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
56. Adriana Catharina Helena Neven, BSC, MSC, Joop Laven, MD, PhD Helena J. Teede, MBBS, FRACP, PhD Jacqueline A. Boyle. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med* 2018; 36(1):5-12.
57. Dimitrios Panidis , Konstantinos Tziomalos, Efstathios Papadakis, Panagiotis Chatzis, Eleni A Kandaraki, Elena A Tsourdi, Christos Vosnakis, Ilias Katsikis. The clinical significance and primary determinants of hirsutism in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(6):871-7.

58. D ferriman, J D gallwey. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-7.
59. Susan M Sirmans and Kristen A Pate. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 1–13.
60. Richard S. Legro, M.D. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med*. 2012; 30(6): 496–506.
61. Fernando Cordera MD, Clive Grant MD, Jonvan Heerden MD, Geoffrey Thompson MD, William Young MD. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery* 2003; 874-880
62. Peluso C, Fonseca FL, Rodart IF, Cavalcanti V, Gastaldo G, Christofolini DM, Barbosa CP, Bianco B. AMH: An ovarian reserve biomarker in assisted reproduction. *Clin Chim* 2014; 437:175-82.
63. Ivana Z, Dubravka T, Zeljka B, Ivana K. An ti-Müllerian hormone: A unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans. *Biochemia Medica* 2011; 21(3):219–30.
64. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20(3):370-8.
65. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment, *Mol Hum Reprod* 2004; 10:77.
66. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of antiMullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22:1837.
67. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update* 2010; 16(2): 113–30.
68. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol* 2013; 2013:959487.
69. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(10):4057-63.
70. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007; 22(7):1837-40.
71. Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown SJ, Matson PL. Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may

change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril.* 2013; 99(6):1791-7.

72. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. AntiMullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2007; 22(3):76671.

73. Helena Teede , Marie Misso , Eliza C Tassone , Didier Dewailly , Ernest Hy Ng , Ricardo Azziz , Robert J Norman , Marianne Andersen , Stephen Franks , Kathleen Hoeger , Samantha Hutchison , Sharon Oberfield , Duru Shah , Femke Hohmann, Sasha Ottey , Preeti Dabadghao , Joop S E Laven. Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30(7):467-478.

74. Majid Bani Mohammad, Abbas Majdi Seghinsara. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(1): 17–21.

75. Budi Wiweko, Indra Indra, Cynthia Susanto, Muharam Natadisastra and Andon Hestiantoro. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes* 2018; 11:114.

76. Monash Centre for Health Research and Implementation (MCHRI). International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2018.

77. M. Erdem, A. Erdem, K. Biberoglu & M. Arslan. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(3):199-205.

78. Dave J. Hendriks, A Ben-Willem J. Mol , László F. J. M. M. Bancsi, Egbert R. te Velde, Frank J. M. Broekmans. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal folliclestimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; ,Volume 83, Issue 2, P 291-301.

79. Gurkan Bozdog , Sezcan Mumusoglu , Zuhail Yapici Coskun , Hakan Yarali , Bulent Okan Yildiz. Anti-Müllerian hormone as a diagnostic tool for PCOS under different diagnostic criteria in an unselected population. *Reprod Biomed* 2019; 39(3):522-529.

80. Didier Dewailly, Anne-Laure Barbotin, Agathe Dumont, Sophie Catteau-Jonard and Geoffroy Robin. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology* 2020.

81. Frank J. Broekmans, Jenny A. Visser, Joop S. E. Laven, Simone L. Broer, Axel P. N. Themmen, Bart C. Fauser. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:9-25.

82. Christine L Cook M.D., Yong Siow Ph.D., Amy G Brenne r M.D., Mary E Fallat M.D. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other



reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002; 7:141-6.

83. C. Meyer, B. P. McGrath, J. Cameron, D. Kotsopoulos, H. J. Teede. Vascular Dysfunction and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; Volume 90, Issue 8, P 4630–4635.

84. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007; 92:240–5.

85. Das M, Gillott DJ, Saridogan E, Djahanbakhch O. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.* 2008; 23:2122–6.

86. Stephen Franks, Imperial College, London, United Kingdom; Hammersmith Hospital, London, United Kingdom. Polycystic Ovary Syndrome. Reference Module in Biomedical Sciences 2018; Volume 2, P 451-455.

87. Pierluigi Giampaolino, Luigi Della Corte, Nicoletta De Rosa, Antonio Mercorio, Dario Bruzzese & Giuseppe Bifulco. Ovarian volume and pcos: a controversial issue. *Gynecological Endocrinology* 2018; Volume 34, Issue 3, P 229–232.

88. Zohreh Hashemian, Parvaneh Afsharian, Parvaneh Farzaneh, Poopak Eftekhari-Yazdi, Faezeh Vakhshiteh, Abdolreza Daneshvar Amoli, Ahmad Nasimian. Establishment and characterization of a PCOS and a normal human granulosa cell line. *Cytotechnology* 2020; 72(6):833-845.

88. Xin Zeng, Yuan-jie Xie, Ya-ting Liu, Shuang-lian Long, Zhong-cheng Mo. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta* 2020; Volume 502, P 214-221.

89. Sezai Sahmaya, Begum Aydogan Mathykb, Nigar Sofiyevad, Nil Atakulc, Asli Azemia, Tamer Erel. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018; Volume 224, P 159-164.

90. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJC, Broekmans FJ, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels in Healthy Females: A Nomogram Ranging from Infancy to Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2012:4650–5.

91. Banu Bozkurt, Mehmet Erdem, Mehmet Firat Mutlu, Ahmet Erdem, Ismail Guler, Ilknur Mutlu, Mesut Oktem. Comparison of age-related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve tests between healthy fertile and infertile population. *Human Fertil* 2016;19(3):192-8.

## 7.EKLER

### 7.1. Şekiller Dizini

**Şekil-1:** PCOS Fenotipleri

**Şekil-2:** PCOS bileşenleri prevalansı

**Şekil-3:** Dünyada tanı kriterlerine göre PCOS prevalansı

**Şekil-4:** PCOS fenotipine katkıda bulunan ve PCOS patofizyolojisini potansiyel olarak etkileyen faktörler

**Şekil-5:** Androjen biyosentezi için klasik / non-klasik, alternatif backdoor ve 11-oksi steroid yolları

**Şekil-6:** Embriyonik genital kabartıdan over ve testislerin farklılanması

**Şekil-7:** Ovarian foliküllerin gelişim döngüsü

**Şekil-8:** Prenatal / Postnatal ovarian foliküllerin gelişim döngüsü

**Şekil-9:** İnsülin direnci ve hiperinsülineminin PCOS 'taki rolü

**Şekil-10:** PCOS Tanı Kriterleri

**Şekil-11:** Modifiye Ferriman - Gallwey Skorlaması

**Şekil-12:** Beden Kitle İndeksi Skalası

**Şekil-13:** AMH sinyal iletim yolağı

**Şekil-14:** AMH sentezi gerçekleşen foliküler evreler

**Şekil-15:** Eski tipik periferik dağılım gösteren 'İnci dizilimi' görünümü

**Şekil-16:** Periferik dizilimli PCO (PCOP) ve MF over USG görüntüsü

**Şekil-17:** Ovaryan Hacim ölçümü

## 7.2.Tablolar Dizini

**Tablo-1:** Grupların Yaş, BMI ve mFG değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-2:** Grupların AMH değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-3:** Hastaların bazal hormon düzeyleri

**Tablo-4:** Hastaların Androjen hormon düzeyleri

**Tablo-5:** Grupların TSH ve PRL değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-6:** Hastaların HbA1c ve Açlık kan şekeri seviyeleri

**Tablo-7:** Grupların Over volümlerinin karşılaştırılması

**Tablo-8:** Subgrupların AMH değerlerinin ortalaması

**Tablo-9.1:** PCOM Grubu için değişkenlerin birbiri ile korelasyon analizi sonuçları

**Tablo-9.2:** PCOM Grubu için değişkenlerin AMH düzeyi ile korelasyon analiz sonuçları

**Tablo-10.1:** MF Grup için değişkenlerin birbiri ile korelasyon analiz sonuçları

**Tablo-10.2:** MF Grubu için değişkenlerin AMH düzeyi ile korelasyon analiz sonuçları

### 7.3.Grafikler Dizini

**Grafik-1:** PCOP ve MF gruplarının AMH Roc eğrisi

**Grafik-2.1:** BMI subgruplarına göre HbA1c dağılımı

**Grafik-2.2:** BMI subgruplarına göre Açlık Kan Şekeri dağılımı

**Grafik-3:** PCOM Grubu için LH ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği

**Grafik-4:** PCOM Grubu için Total Testosteron ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği

**Grafik-5:** PCOM Grubu için Androstenedion ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği

**Grafik-6:** PCOM Grubu için Progesteron ile serum AMH düzeylerinin dağılım grafiği

#### **7.4.Kısaltmalar**

**AMH:** Anti Müllerian Hormon

**AFC:** Antral Folikül Sayısı

**PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**PCOP:** Periferik dizilimli Polikistik Over orfolojisi

**MF:** Multifoliküler

**FSH:** Folikül Stimülan Hormon

**LH:** Luteinizan Hormon

**E2:** Estradiol

**DHEAS:** Dihidroepiandrostenedionslfat

**FG:** Ferriman Galleway

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, küçüklüğümde beni bu mesleğe özendiren, idolüm olan değerli hocam **Prof. Dr. Gürkan UNCU** 'ya,

Cerrahi bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıları olan, cerrahisini her zaman hayranlıkla izlediğim kıymetli hocam **Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN** 'a,

Obstetriye olan sevgimi şavka çıkartan ve minik kızıma beni kavuşturan kıymetli hocam **Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR** 'e,

Sayın hocam **Prof. Dr. Hakan OZAN**'a,

Çalışma disiplini ve becerileri ile her zaman bana örnek olan kıymetli tez danışmanım ve ablam **Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU** 'na ve asistanlık sürecim boyunca cerrahi tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, sabırla bana mesleği öğreten, sorularımdan asla yılmayan ve her daim çalışma prensiplerini örnek aldığım kıymetli ağabeyim **Doç. Dr. Adnan ORHAN** 'a, bir diğer ağabeyim **Op. Dr. Kiper Aslan**'a,

Eğitim hayatımın ilk günlerinden itibaren bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, mesleki hayatımın ilklerini yaşatan sevgili kıdemlilerim **Op. Dr. İlknur S. KINGİR** ve **Op. Dr. Nergis DÜZOK** 'a

Bu zorlu süreçte bana olan desteğini asla eksik etmeyen, iyi ki var dediğim her an yanımda olan can yoldaşım, en yakın arkadaşım **Dr. Özge ALBAYRAK** 'a

Çok değerli sorumlu hemşirelerim **Gökçen ALADAĞ**, **Pervin MUTLU** ve birlikte keyifle çalıştığımız tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

En önemlisi de bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteğini her an hissettiren **CANIM AİLEM** 'e, her koşulda sabırla yanımda olan değerli eşim **Sezer SÜER** 'e ve biricik kızım, ilköğretimim **İNCİ SÜER** 'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ebru SÜER**

**BURSA – 2021**

## ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ yılında ■■■■■■■■■■'de doğdum. İlköğrenimimi Atatürk İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başlangıç yaptım ve 2013-2014 yılları arasında Almanya Humboldt Üniversitesi CHARİTE 'de 1 sene eğitim gördüm akabinde 2015 yılında 6 yıllık tıp eğitimimi tamamladım. 2015 yılında İvrindi Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmete başladım. 2016 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim boyunca ulusal kongrelere katıldım.