

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR VE BİRİNCİ
DERECE YAKINLARINDA OVERYAN MORFOLOJİ,
ANDROJEN PROFİLİ VE ANTI-MÜLLERIAN HORMON
DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ZEYNEP BANU GÜLER

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE 2012

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALAR VE BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA OVERYAN MORFOLOJİ, ANDROJEN PROFİLİ VE
ANTİ-MÜLLERIAN HORMON DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEYNEP BANU GÜLER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYLİN PELİN ÇİL

**Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2010/26
proje
numarası ile desteklenmiştir.**

KIRIKKALE 2012

ONAY SAYFASI

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14.03.2012

Prof. Dr. Nevin SAĞSÖZ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Aylin Pelin Çil

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

Doç. Dr. Zeynep Özcan Dağ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan tez hocam Doç. Dr. Aylin Pelin ÇİL'e, eğitimime katkıda bulunan Bölüm Başkanım Prof. Dr. Nevin SAĞSÖZ ve bölüm hocalarım Doç. Dr. Volkan Noyan, Doç. Dr. Aykan Yücel ile Yard. Doç. Dr. Zeynep Özcan Dağ'a;

Laboratuar desteği konusunda beni kendi bölüm asistanından ayırmayan, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Üçler Kısa'ya;

Tez çalışmam sırasında bana destekte bulunan ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşire, laborant ve tüm hastane personeline;

İstatistiksel analizlerdeki destekleri için Salih Ergöçen ve GATA Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Cengiz Açıkeli'e;

Hayatım boyunca bana destek ve sevgisini esirgemeyen, ben eğer bugün bensem onlar sayesinde olan başta canım anneme, babama, kız kardeşime, erkek kardeşime;

Hayatları boyunca bana hep enerji ve sevgilerini veren dünyalar güzeli canım çocuklarıma ve sevgili eşime;

Sonsuz kere teşekkür ederim

ÖZET

GÜLER Z.B., Polikistik over sendromlu hastalar ve birinci derece yakınlarında overyan morfoloji, androjen profili ve anti-müllerian hormon düzeyinin araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012

Bu çalışmada, Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış hastalarla, onların anne ve kızkardeşlerinin serum anti-müllerian hormon (AMH), androjen seviyeleri ve overyan morfolojilerinin incelenmesi ve AMH ve androjen hormonlarının salınımının ailesel bir geçişinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine Haziran 2010 – Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran, PKOS tanısı almış hastalar (n=75), bu hastaların kızkardeşleri (n=22), anneleri (n=21) ve kontrol grubu olarak da sağlıklı bireyler (n=38) dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireylerden adet 2-5. günleri arasında AMH, FSH, LH, E2, DHEAS, A, TT, sT, SHBG ölçümü için kan alınmış ve aynı gün ultrasonografi ile overyan morfoloji değerlendirilmiştir. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırılmıştır. Kızkardeş-kızkardeş ve anne-kızkardeş arasındaki ailesel korelasyonlar FICOR programı ile incelenmiştir. Çalışmamızda kızkardeşlerin %55, annelerin %28.5'i PKOS'dan etkilenmiş olarak tespit edilmiştir. PKOS'lu hastaların serum TT, sT, ortalama over hacmi ve folikül sayıları kızkardeş ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Etkilenmiş kızkardeşlerin ise serum AMH seviyesi, ortalama over hacmi ve ortalama folikül sayıları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, serum androjenleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Kızkardeşlerde etkilenmişliği belirleyen en önemli özellik AMH yüksekliği ve Polikistik over morfolojisinin (PKOM) varlığı gibi gözükmektedir. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları PKOM (+) olan kontrol grubu ile benzerken buna korele olarak AMH seviyeleri de benzer bulunmuştur. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları PKOM (-) grubundan anlamlı olarak yüksekken AMH seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç, serum AMH ölçümünün folikül sayısına göre daha anlamlı bir marker olabileceğine işaret etmektedir. Ailesel korelasyon incelemesinde kızkardeş-kızkardeş arasında hiçbir

parametre için anlamlı korelasyon bulunmazken, anne-kız incelemesinde serum DHEAS ve A seviyeleri için PKOS`lu hastalar ve anneleri arasında anlamlı korelasyon bulunması PKOS`daki androjen üretiminin regülasyonunda familyal bir komponentin olduğu hipotezini desteklemektedir. Bulduğumuz anlamlı sonuçların daha fazla hastanın dahil olduğu çalışmalarla desteklenmesi PKOS etyolojisi ve tanısına büyük katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over, anne, kızkardeş, genetik, anti-müllerian hormon, hiperandrojenemi

ABSTRACT

GULER Z.B., Assessment of ovarian morphology, androgen profile and anti-mullerian hormone levels in patients with polycystic over syndrome and their first-degree relatives, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology Postgraduate Thesis, 2012.

The objective of the study was to evaluate ovarian morphology, androgen profile and anti-mullerian hormone (AMH) levels in patients with polycystic ovary syndrome and their first-degree relatives, and assess whether there is a familial component in the regulation of AMH and androgen hormones. The study group composed of 75 PCOS patients, 22 sisters, 21 mothers and 38 healthy individuals who were evaluated at Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology between June 2010 and December 2011. The blood samples were drawn between the 2nd – 5th days of their menstrüel period from all the individuals participating in the study for the measurement of AMH, FSH, LH, E2, DHEAS, A, TT, fT, SHBG. On the same day ovarian morphology was evaluated by ultrasound. Groups were compared in terms of these parameters. The familial correlations between sister-sister and mother-sister were examined by FICOR programme. In our study, 55% of sisters and 28.5% of mothers were identified as affected by PCOS. The serum TT, fT, LH levels, ratio of LH/FSH, mean ovarian volume and follicle number of patients with PCOS were significantly higher than the sister and control groups. The serum AMH levels, mean ovarian volume and follicle number of affected sisters were significantly higher, but serum androgen hormones were similar to the controls. The most important feature that determines the affectedness in sisters of PCOS, seems to be the presence of high AMH levels and polycystic ovarian morphology (PKOM). Mean follicle numbers of unaffected sisters were significantly higher than the control group having PCOM. However there were no significant difference between AMH levels between these groups. This result reveals that the measurement of AMH may be a more significant marker than follicle number, for determining patients with PCOS. In familial correlation analysis there was no significant correlation for the parameters between sister-sister groups, but in the examination of the mother-daughter relationship, the correlations of serum DHEAS

and A were significant between mothers and daughters. These findings will significantly contribute to the etiology and diagnosis of PCOS. However more studies involving more patients are needed to support our findings.

Keywords: Polycystic ovary, mother, sister, genetic, anti-müllerian hormone, hyperandrogenaemia.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTIMA LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
TABLO LİSTESİ	xiv
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Prevalans	4
2.3 Patofizyoloji	5
2.3.1 Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon	6
2.3.2 Abartılmış Adrenarş	6
2.3.3 İntraoveryan Faktörler	6
2.3.4 İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi	7
2.3.5 Genetik Faktörler	8
2.3.6 Enzimatik Defektler	9
2.3.7 Normal Folikülogenez	9
2.3.8 PKOS'da Folikülogenez	10
2.4 Klinik	12
2.4.1 Kronik Anovulasyon	12
2.4.2 Hiperandrojenizm	13
2.4.3 Obezite	15
2.4.4 İnfertilite	16

2.4.5	Hiperinsülinemi	16
2.5	Tanısal Çalışmalar	19
2.5.1	Hormon Analizleri	19
2.5.2	Görüntüleme Çalışmaları	21
2.6	PKOS ve Genetik Geçiş	22
2.6.1	Kromozom Anomalileri	23
2.6.2	Moleküler Anormallikleri.....	23
2.7	Antimüllerian Hormon ve PKOS İlişkisi.....	24
3	GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1	Hasta Seçimi	28
3.2	Biyokimyasal Testler.....	29
3.2.1	AMH Ölçümü	30
3.3	Ultrasonografik Değerlendirme	30
3.4	İstatistiksel Analiz	30
3.4.1	Ailesel korelasyon analizi.....	31
4	BULGULAR.....	32
4.1	PKOS, kızkardeş ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar.....	34
4.2	PKOS, kızkardeş ve kontrol gruplarının kendi içlerinde AMH, androjen hormon seviyeleri ve overyan morfolojileri arasındaki ilişkileri.....	46
4.3	PKOS, kızkardeş ve anneler arasında ailesel korelasyon analizi sonuçları....	46
5	TARTIŞMA	48
6	SONUÇLAR	54
7	KAYNAKLAR.....	56

KISALTMA LİSTESİ

1. A: Androstenedion
2. AKŞ: Açlık kan şekeri
3. ACTH: Adrenokortikotropik hormon
4. AMH: Anti-Müllerian Hormon
5. AEPS: Androgen Excess and PCOS Society
6. AFS: Antral folikül sayısı
7. BKO: Bel kalça oranı
8. VKİ: Vücut kitle indeksi
9. KÜTF: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
10. DM: Diabetes Mellitus
11. DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
12. DHT: Dihidrotestosteron
13. DEXA: Dual enerji x-ışını absorpsiyometresi
14. E1: Estron
15. E2: Estradiol
16. ESHRE/ASRM: European Society for Human Reproduction / American Society of Reproductive Medicine
17. FAİ: Free Androgen Index (Serbest Androjen İndeksi)
18. FSH: Folikül Stimulan Hormon
19. FM: Fizik Muayene
20. FGS: Ferriman-Gallwey skorlaması
21. GH: Growth Hormon
22. GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon
23. HA: Hiperandrojenemi
24. HAIRAN: Hiperandrojenizm, insulin rezistansı, akantozis nigrikans
25. HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
26. HT: Hipertansiyon
27. HLA: Human Lökosit Antijen
28. IGF: İnsülin Like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
29. IU: International Unit (Uluslararası Ünite)
30. KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

31. K-PKOM (+): Kontrol grubunda polikistik over görünümü olanlar
32. K-PKOM (-): Kontrol grubunda polikistik over görünümü olmayanlar
33. LH: Luteinizan Hormon
34. MR: Magnetik Rezonans
35. MİF: Müllerian İnhibitör Faktör
36. NIH: National institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
37. OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
38. Ort-Vol: Ortalama Over Volümü
39. Ort-K.fol: Over başına düşen küçük folikül sayısı
40. Ort-T.fol: Over başına düşen toplam folikül sayısı
41. PKO: Polikistik Over
42. PKOid: Polikistik over görünümüne sahip
43. PKOS: Polikistik Over Sendromu
44. PKOM (+): Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olanlar
45. PKOM (-): Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü olmayanlar
46. PKOS-a: Polikistik Over Sendromlu hastaların anneleri
47. PKOS-k: Polikistik Over Sendromlu hastaların kızkardeşleri
48. PRL: Prolaktin
49. P: Progesteron
50. SHBG: Seks Hormonu Bağlayan Globülin
51. sT: Serbest Testosteron
52. USG: Ultrasonografi
53. T: Testosteron
54. TT: Total Testosteron
55. TG: Trigliserit
56. TGF-beta: Transforming growth factor-beta
57. TSH: Tiroid Stimulan Hormon
58. 17 OHP: 17 hidroksiprogesteron

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa
Şekil 4.1	PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının AMH düzeyleri, ortalama over hacimleri ve toplam folikül sayıları	36
Şekil 4.2	PKOS, PKOS-k Etkilenen, PKOS-k Etkilenmeyen, K-PKOM (-) ve K-PKOM (+) gruplarının AMH düzeyleri, ortalama over hacimleri ve toplam folikül sayıları	44

TABLO LİSTESİ

		Sayfa
Tablo 4.1	PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol gruplarının demografik özellikler	32
Tablo 4.2	PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol gruplarında PKOS karakteristikleri	33
Tablo 4.3	PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol gruplarının PKOS fenotiplerine göre dağılımı	34
Tablo 4.4	PKOS, PKOS-k, Kontrol gruplarının serum androjen hormon seviyelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.5	PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının AMH, reproduktif hormon seviyeleri ve overyan morfolojileri açısından karşılaştırılması	35
Tablo 4.6	PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin gruplar arasında yapılan Conover'in Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçlarına ait p değerleri	36
Tablo 4.7	PKOS, PKOS-k ve kontrol grupları ve altgruplarının demografik verileri	38
Tablo 4.8	PKOS, PKOS-k ve kontrol grup ve altgruplarının serum androjen hormon verileri	39
Tablo 4.9	PKOS, PKOS-k ve kontrol grup ve altgruplarının AMH, reproduktif hormon ve overyan morfolojilerine ait verileri	40
Tablo 4.10	PKOS, PKOS-k, kontrol grupları ve altgruplarının çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin gruplar arasında yapılan Conover'in Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçlarına ait p değerleri	42
Tablo 4.11	PKOS, PKOS-k, kontrol grupları ve altgruplarının çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin gruplar arasında yapılan Conover'in Çoklu Karşılaştırma Testi	43

	sonuçlarına ait p değerleri- devamı	
Tablo 4.12	Yaş ve VKİ'ye Göre Düzeltme Yapıldığında Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analiziyle Kontrol Grubuna Göre Diğer Grupların AMH Üzerindeki Birlikte Etkilerinin İncelenmesi	45
Tablo 4.13	PKOS, kızkardeş ve anneleri arasında ailesel korelasyon incelemesi sonuçları	47

1 GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif çağdaki kadınların %4-8'ini etkileyen, en sık görülen endokrinolojik hastalıktır. Bu sendrom, hiperandrojenizm, infertilite, hirsütizm, kronik oligo-anovulasyon, insülin direnci ve ultrasonda polikistik over görünümü ile karakterizedir (1,2,3). Daha çok peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşılaşılmaktadır. Multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır (4).

PKOS'un bu klinik önemine rağmen, etyolojisi net değildir. Bu kompleks hastalıkta hormonlardaki artış ve overyan morfolojideki değişiklikler için birbiriyle ilişkilendirilmiş birçok mekanizma öne sürülmüştür. Androjen üretimindeki artışın hem adrenal, hem overyan kökenli mekanizmalar, overyan morfolojideki değişikliklerin de ya hiperandrojenemiye (HA) sekonder ya da primer overdeki intrinsik patolojiler sonucu ortaya çıktığı öngörülerden sadece birkaçıdır (5). Ayrıca aile içinde etkilenen vakaların yaygın olması da sendromun genetik bir kökeni olduğunu da düşündürmektedir (6). Yayınlanan klinik genetik çalışmaların çoğu kalıtımın büyük olasılıkla otozomal dominant olduğunu göstermişlerdir (7). Ancak son yapılan çalışmalar PKOS ile çevresel ve özellikle beslenme ile ilgili az sayıdaki genle arasında kompleks bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (6).

PKOS'ta genetik bir köken olup olmadığı daha önce anne-kız, kardeşler, ikiz eşleri arasında yapılan çalışmalarla araştırılmıştır (8,9). Yapılan aile bazlı çalışmalarda PKOS' un ailesel geçiş gösteren otozomal dominant bir hastalık olduğunun öne sürülmesiyle birlikte multifaktöryel, X'e bağlı, modifiye dominant bir kalıtımı olabileceği önerilmektedir (10,11). Tüm bunlara rağmen geçiş tam aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu hastaların annelerinde %24, kızkardeşlerinde %32 oranında PKOS'a rastlanmıştır (1). Ancak yapılan hiçbir

çalışmada, reproduktif dönemdeki PKOS'lu hastaların kızkardeşlerinde overyan morfoloji ve serum androjen düzeyleri ile Anti-Müllerian Hormon (AMH) ilişkisi araştırılmamıştır. Yakın dönemde yapılan iki çalışmada, PKOS'lu hastaların çocukluk ve peripubertal dönemdeki kızlarında bakılan AMH seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin bu kızlardaki erken gelişim döneminde başlayan ve gonadal axisin tam aktivasyonuna kadar devam eden artmış folikül havuzunun bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, bu kızların postpubertal dönemde PKOS geliştirip geliştirmeyeceği araştırılması gereken bir konu olarak sunulmuştur (12). Yıldız ve arkadaşları PKOS'lu hastalar ve onların kızkardeşleriyle yaptıkları bir çalışmada, PKOS'lu hastalar ve kızkardeşlerinin serum Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğunu ve bunun da PKOS'daki adrenal androjen üretiminin regülasyonunda familial bir komponentin olduğunu düşündürdüğünü öne sürmüşlerdir (13). Ancak hiçbir çalışmada anne-kız arası ailesel korelasyonlar değerlendirilmemiştir.

Transforming growth factor-beta (TGF-beta) ailesinden olan AMH gelişmekte olan foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilmektedir ve overdeki antral folikül sayısı (AFS) ile korelasyon gösteren en önemli belirteçtir (14). Yapılan pek çok çalışmada normal menstüriyel sikluslu kadınlarla karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda serum AMH düzeylerinde yükseklik olduğu görülmüştür (15,16). Yakın zamanda yapılan çalışmalar AMH seviyesinin diğer reproduktif hormonlardan ve menstrüel siklustan etkilenmediğini göstermektedir (17,18). Bir diğer çalışmada, artmış serum AMH düzeyinin PKOS'lu ve polikistik over görünümüne sahip (PKOid) overleri olan hastalarda artmış over rezervini gösterdiği belirtilmektedir (19). Tüm bunlar bu hormonu güvenilir bir belirteç yapmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında, PKOS'da overyan morfolojideki değişiklikler ve androjen sekresyonundaki bozukluğun kalıtsal bir komponenti olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışma ile de PKOS tanısı almış hastalarla, onların anne ve kızkardeşlerinin serum AMH, androjen profilleri ve overyan morfolojilerini inceleyerek gruplar arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamaktayız.

2 GENEL BİLGİLER

Polikistik Over Sendromu (PKOS), ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından yayınlanan «Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries» başlıklı makalelerinde tanımlanmıştır. Amenore, hirsütizm ve büyümüş overleri olan dördü obez yedi hastanın tarif edildiği ve wedge rezeksiyon sonrası sonuçlarının bildirildiği çalışma sonrasında uzun yıllar sendrom çalışmacıların adlarıyla anılmıştır (20). Daha sonraki yıllarda bu sendromla ilgili araştırmalar, büyük ilgiyle devam etmiştir. 1970'li yıllarda radyoimmünassay yöntemiyle gerçek anlamda hormon düzeylerinin ölçülmesiyle, hastalığın Luteinizan Hormon (LH), Testosteron (T) ve diğer hormonlarla olan yakın ilişkisi ortaya konmuştur.

Polikistik over sendromu, merkezi sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağıının herhangi bir döneminde ortaya çıkan kronik seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (21).

2.1 Tanım

PKOS tanımı, 1990 yılında U.S. National Institutes of Health (NIH) 'e bağlı National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD) konsensusunda kararlaştırılmıştır (22). Buna göre polikistik over sendromunun majör kriterleri (önem sırasına göre) şunlardır:

- i. hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- ii. oligo-anovulasyon
- iii. ve diğer bilinen hastalıkların ekarte edilmesi

Diğer tanım 2003'de European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından Rotterdam kentinde yapılan sempozyumda, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı polikistik over sendromu olarak ifade edilmiştir (23).

- i. Oligo-anovulasyon
- ii. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi

- iii. Ultrasonda polikistik over görünümü (over hacmi >10ml ya da overde ≥ 12 folikül (2-9mm))

Ancak etyolojideki diğer hastalıkların (Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu) ekarte edilmesi gerekmektedir. Polikistik overlerin ultrasonografik (USG) tanımı her overde 2-9mm çaplı 12 folikül olması ve/veya >10ml over hacmi olarak belirlenmiştir. Stromal volümün artması veya ekojenite gibi bulgular subjektif tarif olarak tanımlanmış ve tanıda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir.

En son yapılan geniş katımlı konsensus 2006 yılında Androgen Excess PCOS Society Phenotype (AEPS) Task Force raporu ile açıklanmıştır (24). Sendromun özellikleri için;

- i. Overyan disfoksiyon (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- ii. Hiperandrojenizm (hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi)
- iii. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, şiddetli insülin rezistansı sendromları ve androjen üreten neoplaziler; idiyopatik hirsütizm vakaları; ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamıştır ve raporda da bunun tersini savunan kanıta rastlanmadığı belirtilmiştir.

Ultrasonografi de PKOS görüntüsü tanıyı destekleyen bir kriter olmakla birlikte gerekliliği mutlak değildir (23). Ultrasonografide polikistik over görünümü kadınların yaklaşık %20 - 25'inde görülür (25, 26). Oral kontraseptif kullanan hastaların dahi yaklaşık %14'ünde bu görünüm izlenmektedir (27).

2.2 Prevalans

Polikistik over sendromu, en sık görülen endokrin/ metabolik bozukluklar arasında tanımlanmaktadır. Tüm kadınların yaklaşık %6.5 ile %8'ni etkilemektedir (28). Prevalansı aslında tanı için hangi kriterlerin kullanıldığına göre değişmektedir.

Örnek olarak, Dünya Sağlık Örgütü Klas II oligo-ovulasyon (östrojenik normogonadotropik disfonksiyon) grubuna giren 827 kadından oluşan bir çalışmada Ulusal Sağlık Enstitüsü 1990 kriterleri kullanıldığında 456 (%55) hasta PKOS tanısı alırken, Rotterdam 2003 kriterleri kullanıldığında 754 (%91) hastanın PKOS tanısı aldığı saptanmıştır (28). AEPS kriterlerine göre belirlenen prevalans ise bu iki değer arasında yer almaktadır. PKOS'un tahmini sıklığı, çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntüsünün tanı kriterlerine dahil edilip edilmesine göre değişebilir (29). Tipik klinik görünümün varlığında ultrasonografik olarak polikistik overlerin görülme oranı sendromun tanısını desteklemektedir. Morfolojik olarak bu görüntünün görüldüğü hasta oranı %70'dir. Yapılan çalışmalarda hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuvar kadınların %20'sinde de polikistik over görünümü bulunabileceği gösterilmiştir (30, 31, 32).

Polikistik over sendromu ile polikistik overler (PKO) karıştırılmamalıdır. Polikistik over sendromu; amenore, oligomenore, hirsütizm, anovulasyon, akne ve yağlı cilt gibi androjen fazlalığının diğer bulgularını içeren semptom topluluğu bulunan kadınlarda polikistik overlerin bulunmasıdır. PKO prevalansı %23 olarak rapor edilmiştir. Daha sonra yapılan üç prevalans çalışmalarında oran %16-%30 arasında bildirilmiştir (33, 34, 35).

Kadınlar üreme çağının herhangi bir döneminde PKOS ile karşılaşabilirler. Bu hastalarda oligomenore/amenore, hirsütizm, infertilite, obezite bulunabilmektedir. Karakteristik biyokimyasal bulgular olarak serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken midfoliküler faz plazma estradiol (E2) tespiti ve artmış estron (E1) konsantrasyonudur. Pituitar gonadotropinlerin konsantrasyonları, puls sıklığı veya amplitüdü normal sıklıta olduğundan farklıdır.

2.3 Patofizyoloji

PKOS' un patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS birkaç sistemin çalışmasındaki bozukluğun birbiri ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel hastalık olarak düşünülebilir. Bu bozukluklar;

2.3.1 Hipotalamo-hipofizer Disfonksiyon

PKOS olgularında, %35 oranında artmış LH seviyeleri ile kendini gösteren anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Bu artış Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/Folikül Stimulan Hormon (FSH) oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu overyan androjenlerdeki artış, LH'nin etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir. Teka hücreleri, granüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan çok miktarda androstenedion (A) ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatisasyonla östron ve estradiol dönüşürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti, teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş Estradiol, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını artırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir (36, 37, 38).

2.3.2 Abartılmış Adrenarş

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu abartılı adrenarşik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17, 20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artarak androjenlerdeki artış oluşur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini artırırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'ya duyarlılığı artarak LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feedback ile azalır (39).

2.3.3 İntraoveryan Faktörler

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüşürler. Yüksek androjenik seviyede aromatisasyon yerine 5 alfa redüktaz

yoluna kayarlar. Serbest E₂ ve andostenedion'un (A) periferik dönüşümünden oluşan estron'un negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS' lularda FSH'nın tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta, fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamamaktadırlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi overyan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku, LH uyarımı ile Androstenedion ve Testosteron sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atrezi indüklenir. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovuluar siklusları geri döndürebilmektedir (36).

2.3.4 İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi

Non-obez PKOS'lu kadınların %30'u, obez PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (39, 40). İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikör veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (41). PKOS' daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu hastalarda beta hücre defekti de görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (42).

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır (39). İnsülin, overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overyan gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-I reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1, LH reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'nın bağlanma kapasitesini artırır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir. IGFBP-1 IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılıyarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesi artarak, overyan androjen salımını artar (36,41). İnsülin karaciğerden Seks Hormon Bağlayıcı

Globulin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (36).

PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'si obezdir. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'daki obezite android tipte obezitedir. Bu tip obezitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, Diabetes Mellitus (DM) görülme sıklığı ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve E2 düzeylerinde artışa neden olmaktadır (36, 42, 43).

Zayıf PKOS'lularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (43).

2.3.5 Genetik Faktörler

PKOS'da ailesel geçiş de düşünülmektedir. Bir çalışmada Human Lökosit Antijen (HLA) Drw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (44). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (45). Yapılan bir çalışmada, PKOS olgularının folikülleri yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (46).

Hiperandrojenizm, anovulasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan birkaç çalışmada PKOS'un birinci derece akrabalar arasındaki sıklığı araştırılmış ve sonunda etkilenmiş kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin normal kontrol kadınlarinkinden yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada normal kadınların kız kardeşlerinin %22'sinde PKOS, %24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur. PKOS'lu kadınların analizinde ise kız kardeşlerin %66'sının, annelerin %52'sinin sendromdan etkilendiği belirlenmiştir ki, bu oranların kontrol ailesinde görülenden önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir

(31). Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökenine kanıt oluşturur. Gen bağlantı analizleri kromozom 19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgeye işaret etmektedir. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu öngörülmektedir (32). Sonuç olarak yapılan diğer benzer çalışmalar da değerlendirildiğinde bu bulgular göstermektedir ki PKOS'lu kadınların birinci derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir

2.3.6 Enzimatik Defektler

İnsan overyan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda, androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450c17 alfa enzim sisteminde intrinsek bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (47).

2.3.7 Normal Folikülogenez

Normal folikülogenezde, başlangıç dişi cinsiyet hücrelerinin (primordiyal germ hücreleri) gelişip olgunlaşmasına “oogenezis” denir. Oogenezisi doğum öncesi (prenatal maturation) ve doğum sonrası (postnatal maturation) dönemi olarak iki döneme ayırmak mümkündür. Primordiyal germ hücreleri, embriyonik yaşamın 1.ayından sonra, vitellus kesesinin endodermi içerisinde, hücrelerin farklılaşması ile ortaya çıkarlar. Genetik olarak Primordiyal germ hücreleri dişi gonadlara ulaştınca oogoniumlara dönüşürler(35).

Oogoniumların büyük bir kısmı mitoz ile bölünürken bir kısmı da büyüyerek primer oositleri oluştururlar. Doğumda primer oositlerin tüm sayısı 700.000 - 2.000.000 arasındadır. Menarşda overlerde ortalama 380.000 oosit mevcuttur. Belli bir primordial folikülün ovulasyon veya atreziye gitmesini saptayan faktörler bilinmemektedir. Pubertedeki toplam oosit sayısı ve atretik sürecin verimliliği, menopoz yaşını belirler. Doğumda overlerde var olan primordial foliküller, ovulasyon veya foliküler atrezi sonucunda tükenir.

Atrezi doğumdan sonra, çocukluk döneminde de devam eder. Atrezinin anlamı, folikülün granuloza hücrelerinde mitozun durması ve bu hücrelerin bazal laminadan ayrılması, giderek oositin ölümü ve fagositozudur. Puberteye gelindiğinde bir genç kızın iki ovaryumunda primordiyal foliküler içinde toplam 400.000 primer oosit bulunur (35). Her siklusta FSH etkisiyle 5-15 adet primordiyal folikül gelişip büyümeye başlar. Folikül gelişimi ve büyümesi, esas olarak granuloza hücrelerinin ölçü ve sayısındaki artış ile olur. Granuloza hücreleri, plazmanın özelliklerine sahip foliküler sıvıyı salgırlar. Sıvıyı içeren boşluklar birleşerek, antrum denilen boşluk oluşur. Folikülün bu haline sekonder folikül adı verilmektedir. Sekonder foliküllerin çoğu, üreme siklusunun 14. gününde atreziye uğrar. Ancak baskın olan bir sekonder folikül, büyümesini sürdürür ve 15-20 mm'ye ulaşır. İçinde sekonder oosit bulunan bu foliküle olgun ya da graaf folikülü denir. Olgunlaşma süresince, büyüyen oositin beslenmesi folikül epitelinden diffüzyonla olur.

2.3.8 PKOS'da Folikülogenez

Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek ortalama LH konsantrasyonları fakat düşük veya normal alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur. LH düzeylerindeki yükselme kısmen, hipofizin Releasing Hormon uyarısına duyarlılığındaki artışa bağlıdır. LH pulslarının amplitüd ve frekanslarındaki artış, bu duyarlılığın fazlaşması sonucunda oluşmaktadır. Bu düşünce, yüksek östrojen düzeylerinin ön hipofizden LH salgısında artış ve FSH salgısında baskılanmaya yol açtığı şeklindeki görüşleri desteklemektedir (48). LH miktarındaki artışın yanısıra biyoaktif LH oranında da artış olduğu vurgulanmaya değer bir noktadır. Yüksek LH ve düşük FSH şeklindeki gonadotropin tablosunun GnRH salgısının frekansındaki artış sonucunda hipofizde kısmi duyarlılık kaybına bağlı olması da mümkündür. Bu durumda dolaşımdaki östrojen miktarına paralel olarak LH salgısının amplitüd ve frekansında artış gerçekleşmektedir. Bu aktivite artışı muhtemelen hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde olmaktadır (48). Hipofiz ve hipotalamustaki duyarlılık artışına östrojen düzeylerindeki yükselmenin neden olduğu düşünülmele birlikte, son zamanlarda SHBG konsantrasyonundaki azalmanın da bu konuda etkin bir faktör olduğu bildirilmektedir. Ösradiol salgısında hiç artış olmamasına rağmen, SHBG'de önemli

miktarda azalma olduğundan serbest estradiol düzeyleri yükselmektedir. LH/FSH oranının artmasına yol açan LH salgısındaki artış serbest estradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bir bağlantı göstermektedir. Daha düşük FSH düzeyleri, serbest estradiol'de ve androstenedion'un periferde dönüştüğü östron'daki artışın FSH üzerinde oluşturduğu negatif feedback etkiyi yansıtmaktadır. Buna ilaveten GnRH salgısının düzeyindeki değişiklik de bu tipik LH/FSH oranına katkıda bulunabilmektedir. Karşı konulamayan östrojen uyarısıyla klinik olarak ortaya çıkan problemler (endometrial ve belki de meme kanseri) ve LH'daki yükselme, östron ve serbest estradioldeki artış nedeniyle oluşmaktadır (48). FSH düzeyleri tam bir süpresyona uğramadığından sürekli olarak yeni folikül büyümesi uyarılmakta, fakat foliküller tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Tüm büyüme potansiyeli belirlenememesine rağmen, foliküllerin yaşam süresi 2-10 mm çapında (bazen 15mm'ye kadar büyüebilmekte) çok sayıda folikül kistleri şeklinde birkaç aya kadar uzayabilmektedir (49). Gelişmenin çeşitli dönemlerinde foliküler doku birikimi, gonadotropin uyarısına karşılık artmış ve nispeten sabit bir steroid cevabı oluşmasına yol açmaktadır. Bu durum süreklilik göstermekte bazı foliküller atreziye uğrarken, benzer şekilde sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni foliküller hemen bunların yerini almaktadır (48). Folikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku da overin stroma bölümünde bulunmaktadır. Folikülde steroid sentezine ilişkin iki hücre teorisine göre atrezi sırasında granüloza tabakasında dejenerasyon olmakta ve sonuçta overin stroma bölümüne katkıda bulunan teka hücreleri varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle, fonksiyon gören bu stroma dokusunun, normal olarak teka hücrelerinin ürünleri olan androstenedion ve testosteron salgılaması olağandır. Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraglandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, SHBG sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten, SHBG'deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır. Artmış androjenler, over içerisinde normal folikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Gerçekten kısır döngünün bir başka yönü olan lokal androjen bloğu, sürekli anovulasyonun devam etmesinin ana nedenlerinden biridir. Overlerde cerrahi olarak wedge rezeksiyon uygulandıktan

sonra ovulatuvar siklusların geri dönmesi, over içerisindeki androjen etkisinin normal siklusu engelleyen en önemli faktör olduğunu göstermektedir. Buna ilaveten testosteron, hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde doğrudan inhibe edici etki yapabilmektedir (48). Bu şekilde polikistik overin gelişmesinin erken döneminde olan ya da atreziye uğramış çok sayıda folikül yoğun stroma dokusundan ibaret olan klasik görüntüsü ortaya çıkmaktadır. Normalde bir siklusun bitmesinden sonra yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmakta, bu da, nedeni artmış androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyona neden olmaktadır.

Polikistik over genelde normalden büyük olup, sedefi beyaz bir kapsül ile karakterizedir. Overin bu özellikleri de fonksiyon bozukluğunu yansıtmaktadır:

1. Yüzey alanı iki kat, ortalama hacmi 2-8 kat artmıştır.
2. Aynı sayıda primordial folikül mevcuttur. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış folikül (sekonder folikül dönemine kadar) sayısı normalin iki katıdır.
3. En dıştaki tunikanın kalınlığı %50 artmıştır.
4. Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır. Stromadaki artış hem teka hücrelerinin hiperplazisine, hem de aşırı sayıda folikül matürasyonu atrezisine bağlıdır.
5. Over hilus hücre toplulukları (hiperplazi) normalden 4 kat fazladır (48,50).

2.4 Klinik

2.4.1 Kronik Anovulasyon

Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, irregüler menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir. PKOS'da menstrüel disfonksiyon genellikle menarş ile başlamaktadır (51). PKOS'un tedaviye ihtiyaç gösteren tek tablosu şiddetli oligomenoredir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski mevcuttur. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastaların endometrial kalınlıklarını ölçerek monitörize etmek mümkün olsa da ultrason monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların öngörülmesinde

efektif olup olmadığı net değildir. Bu nedenle, PKOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekir. PKOS'da kronik anovulasyonda anormal follikulogenezis meydana gelmektedir. Sonuç olarak bu hastalarda infertilite şikayeti mevcuttur ancak bu sendromda spontan gebelik ve ovulasyon meydana gelebilmektedir (20, 52). Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları olarak infertilite, amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri, hirsütizm, akne, endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış, kardiovasküler sistem hastalıklarında artış şeklinde olabilmektedir ve hiperinsülinemi mevcut olan kadınlarda Diabetes Mellitus riskinde artış vardır (53).

2.4.2 Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsütizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidradenitis süpürativa da görülebilir. Hirsütizm, kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarında tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge ifade edilmektedir. Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebasöz ünit üzerindeki etkisidir. Hirsütizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. Kadınların ortalama olarak %70'i hirsütizm sergilerken, daha azında ise akne mevcuttur. Primer olarak etkilenen alanlar; fasiyal bölge ve vücudun suprapubik alanlarıdır. Sık olmamakla birlikte PKOS'da, virilizasyon (örn; maskülinizasyon, temporal saç açılması, kliteromegali) oluşabilir. Klinik hiperandrojenizm hızlı ve şiddetli gelişmişse; androjen üreten tümör oluşumunu ekarte etmek için ileri inceleme yapılmalıdır. Birçok kadın anti-androjen tedavinin bir tamamlayıcısı olarak kıl giderici tüm kozmetik metodlardan fayda görmektedirler ve bu yöntemlerle yeniden kıllanma tekrarlamamaktadır. Bunun aksine antiandrojenler kıl sayısını azaltmayıp gelişim oranını azaltmaktadır (54). Normal kadınlarda testosteron üretimi 0,2-0,3mg/gün'dür. Yaklaşık olarak Testosteronun

%50'si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testosterona adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. Dehidroepiandrosteron sülfatın hemen hemen tamamı, dehidroepiandrosteronun büyük çoğunluğu adrenal glanddan üretilmektedir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık olarak %80'i, seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) denen bir beta -globuline, yaklaşık olarak %19'da zayıf olarak albumine bağlanır, geriye kalan %1'lik kadarı serbesttir. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albumine bağlı fraksiyonlara bağlıdır. Dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEAS ve A anlamı olarak proteinlere bağlanmazlar. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl folikülleri ve derideki pilosebace birim gibi birçok duyarlı dokuda major nükleer androjendir. Hirsütizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşünden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanmaktadır. Kadınlarda hirsütizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir. Hirsütizmlili hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılabilir (55). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir. Bu bölgeler yüz (özellikle bıyık ve sakal bölgesi), göğüs, meme areolası, linea alba, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam 6'nin üzerindeki değerler hirsütizm olarak değerlendirilmektedir. Hirsütizm hafif, orta, şiddetli olarak gruba ayrılabilir. Hafif hirsüt kadınlarda tek alan skoru 0-2 olup tipik olarak, yüzde, göğüs ve alt abdomende, ince, renkli kıllar bulunmaktadır. Orta derecede hirsütizmde, tek alanda 1-3 skorlarına rastlanmaktadır. Bu grupta kol-bacakta, yüzde göğüste, abdomende ve perinede kaba, renkli, uzayabilen kıllar vardır. Şiddetli hirsütizmde ise skor 3-4 ve üstü olup tüm sakal bölgesinde ve geri kalan androjene duyarlı alanlarda kalın ve renkli kılların varlığıdır.

PKOS, androjen fazlalığının ve hirsütizmin en sık rastlanan sebebidir. Bu hastalar tüm hirsütizmlilerin %65-85 gibi bir çoğunluğunu oluşturmaktadırlar (56, 57). Üreme dönemdeki kadınların yaklaşık %5'inde PKOS vardır (58). Her ne kadar

'polikistik' olarak isimlendirilse de tüm olgularda overler polikistik olarak izlenmemektedir. Patolojik olarak PKOS tanısı konmuş olguların %40-60'ı obez, %60-90'ı hirsütik , %50-90'ı amenoreiktir. %55-70'inde infertilite sorunu vardır. %7-16'sında düzenli menstürel sikluslar izlenir. PKOS'lu hastalarda virilizasyon veya maskulinizasyon yoktur veya minimaldir. PKOS'un diğer özellikleri arasında hiperinsülinemi ve bazen glukoz intoleransı da yer alır (59). Hiperinsülineminin overlerin fazla androjen üretmesini uyarıcı bir rol oynadığına inanılmaktadır. Serum androjen düzeyleri orta derecede artmıştır, LH/FSH oranı genellikle 3'ün üzerindedir bu oran hastaların ancak %60'ında izlenebilir.

2.4.3 Obezite

Genellikle PKOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha obezdirler. Obezite ile PKOS'un semptomlarının daha kötüleştiği genel bir tecrübedir. Obezite, batı toplumlarında giderek artan sıklığı olan bir patolojidir. ABD'de toplumunun %33'ü obezdir. Bunların %34'ü kadındır. Vücut kitle indeksi (VKİ) obezitenin en yaygın kullanılan indeksidir (kg/m²) (63). Vücut yağı ile anlamlı bir ilişkisi mevcuttur. Total vücut yağ kitlesi fiziksel metodlarla da değerlendirilmiştir (deri katlantısı kalınlığı, su altı ağırlığı, Dual enerji X-ışını Absorbsiyometresi (DEXA), Manyetik rezonans (MR) infrared spektroskopisi gibi). Yağ dokusunun dağılımının da önemli olduğu ve bu metodlarla değerlendirilebileceği bildirilmektedir. Ancak en basit klinik metod bel kalça oranı (BKO) ve kısaca bel çevresi ölçümüdür. İnfertilite üzerine çalışmalar çoğunlukla ağırlık veya VKİ'ne dayanmaktadır. Vücut dağılımı ve buna ilişkin veriler çok azdır. Bununla beraber genel tıp literatüründe periferik obezitenin de sağlığı olumsuz etkilediği şeklinde bilgiler bulunmaktadır.

Kadınların yağ rezervleri erkeklerden daha fazladır fakat yağ dağılımı abdominalden çok periferaldir (android yerine jinekoid). Obez ve yüksek kilolu kadınlar jinekolojik ve reproduktif tıp kliniklerinde oldukça sıktır. VKİ aralıkları genellikle şu şekilde tanımlanmıştır; normal ağırlıkta (19.1-24.9 kg/m²), yüksek kilolu (25-25.9kg/m²) ve obez (>30kg/m²) (60).

Adipoz dokuda, aktif steroid üretimi ve metabolizması gerçekleşmekte olup önemli androjenleri östrojenlere (aromataz aktivitesi), estradiolü estrona ve

dehidroepiandrostenedionu androstenediole çevirme fonksiyonları mevcuttur. Aromataz enzimi; kemik, hipotalamus, karaciğer, kas, böbrek, meme, abdomen, omentum ile kemik iliğindeki yağ dokusunda mevcuttur. PKOS gibi hiperandrojenik obezitede, androjenlerin artmış üretimi menstrüel düzensizlikle birlikte. Estrona çevrilen androstenedion miktarı total vücut ağırlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (61). Adipositler tarafından sentezlenen ve salınan 16 kd'luk bir protein hormon olan Leptin ob geni ürünüdür. Beyindeki enerji depolarının miktarını düzenler. Obez insanlarda leptin seviyesi yüksektir. Leptin, anti-obezite etkisine ek olarak hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gibi pek çok nöroendokrin fonksiyonu etkiliyebilmektedir. Obezite ve aşırı kilonun menstrüel disfonksiyona anlamlı bir katkıda bulunduğu görülmektedir. Her ne kadar polikistik overi olan kadınlar, normal overi olanlara göre kiloya bağlı menstrüel disfonksiyondan daha çok sorun yaşasalar da ayırım için yeterli veri mevcut değildir.

2.4.4 İnfertilite

Klasik olarak PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyon'a neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha karmaşıktır. LH ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkilendirilebilir (62, 63). Ovulasyon indüksiyonundaki ve yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmelere rağmen PKOS'lu infertil hastalar hakkındaki gerçekler çok fazla değişmemiştir. Kilo vermeye direnç gösteren hastalarda ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemi azaltıcı akut bir diyet kısıtlaması tedavinin etkinliğini artırmaktadır (64, 65, 66, 67, 68).

2.4.5 Hiperinsülinemi

PKOS endokrin ve metabolik bir hastalıktır (69). İnsülin direnci; endojen ve ekzojen insüline normal biyolojik cevabın verilememesi diye tanımlanmaktadır. PKOS'lu vakaların %43-76'sında insülin direnci görülmüştür. Bu vakalarda Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal popülasyona nazaran daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Çoğu çalışma, obez ve non-obez PKOS'lu kadınların, aynı yaş ve kilolu normal kadınlara göre daha fazla insülin rezistansı ve

hiperinsülinemi gösterdiğini ortaya koymaktadır. Azalmış insülin sensitivitesinin yanısıra, PKOS'lu obez kadınlarda rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut insülin rezistansını kompanze edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle olamamaktadır. Bu defekt, ailede DM hikayesi olan PKOS'lu hastalarda daha fazla görülmektedir. PKOS'lu kadınların kilo vermesi insülin rezistansını önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PKOS'da primer anormallik olabileceğini desteklemektedir. Tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğunda periferik insülin direnci mevcuttur. Hedef organlardaki bu defekt sebebiyle gelişen kompensatuvar hiperinsülinemiye bağlı olarak plazma yağ asiti düzeylerinde değişiklikler oluşmaktadır. Plazma serbest yağ asitlerini baskılayabilecek insülin seviyeleri sağlanamadığı durumlarda serbest yağ asitleri düzeyindeki artış karaciğerde glukoz yapımını arttırmakta ve hiperglisemiye neden olmaktadır, bu da Trigliserit (TG) seviyesinde yükselme, HDL kolesterol seviyesinde düşme ve yüksek tansiyon ile ortaya çıkmaktadır (70). İnsülin reseptöründe hali hazırda önemli derecede fosforilasyon mevcuttur. Fakat insülin reseptörüne bağlandığında ek bir fosforilasyon oluşmamaktadır. Bazal stimule edilmemiş fosforilasyon serin kalıntılarında oluşmakta ve normal tirozin fosforilasyonu azalmış gibi görünmektedir. Polikistik over sendromunda hiperandrojenemi kaynağı overlerdir (71, 72). Şişman hiperandrojenemik polikistik over sendromlu vakaların %50'sinde insülin direncinin dermatolojik bir bulgusu olan Akantosis Nigrikansa rastlanmaktadır. Polikistik over sendromlu vakalarda artan over kökenli androjen artışından P450c17 alfa sitokrom enzim sisteminde bozukluk suçlanmaktadır. Bu enzim sistemindeki bozukluğun; uygunsuz LH uyarısı sebebiyle olduğu ileri sürülmüşse de, insülin benzeri büyüme faktörlerinin (İGF) etkisiyle teka hücrelerinden LH artması olabileceği de ileri sürülmektedir (73). Obez hiperinsülinemik ve insülin direnci bulunan kadınların tümünde hiperandrojenemi bulunmaması sebebiyle insülinin sitokrom P450c17 alfa kompleksini kalıtsal yolla uyarabildiğini akla getirmektedir.

Son yıllarda serin fosforilasyonunun androjen yapımında anahtar rol oynayan P450c17 alfa enzim kompleksinin çalışmasını düzenlediği tespit edilmiş olup polikistik over sendromlu hastalarda tek bir bozukluğun hem insülin direnci

hem de hiperandrojenemiye neden olabileceği düşünülse de polikistik over sendromlu vakaların yarısında tirozin otofosforilasyonunun normal olması bu kadınlarda insülin direncinin mekanizmasının multifaktoriyel olabileceğini düşündürmektedir (70). PKOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir. İnsülin stimülasyonuna cevap olarak, adipozitlerde insülin bağlanması da normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi gelişen olaylarda azalma saptanması defektin postreseptör seviyede olduğunu düşündürmektedir. PKOS'lu obez kadınların yaklaşık yarısında insülin reseptörü otofosforilasyonunda defekt olduğu görülmüştür. Bu kadınlarda stimüle edilmemiş insülin reseptöründe hali hazırda önemli derecede fosforilasyon mevcuttur. Fakat insülin reseptörüne bağlandığında ek bir fosforilasyon oluşmamaktadır. Bazal stimüle edilmemiş fosforilasyon serin kalıntılarında oluşmakta ve normal tirozin fosforilasyonu azalmış gibi gözükmektedir. Polikistik over sendromunda hiperandrojenemi kaynağı overlerdir (71, 72). Şişman hiperandrojenemik polikistik over sendromlu vakaların %50'sinde insülin direncinin dermatolojik bir bulgusu olan Akantosis nigrikansa görülmektedir. Polikistik over sendromlu vakalarda artan over kökenli androjen artışından P450c17alfa sitokrom enzim sisteminde bozukluk suçlanmaktadır (73). Bu enzim sistemindeki bozukluğun; uygunsuz LH uyarısı sebebiyle olduğu ileri sürülmüşse de, IGF etkisiyle teka hücrelerinden LH artması olabileceği de iddia edilmektedir (74). Obez hiperinsülinemik ve insülin direnci bulunan kadınların tümünde hiperandrojenemi bulunmaması sebebiyle insülinin sitokrom P450c17alfa kompleksini kalıtsal yolla uyarabildiğini düşündürmektedir.

Hiperinsülineminin oranı ve hiperandrojenizm arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Yüksek konsantrasyonlarda insülin IGF -1 reseptörlerine bağlanır. Böylece insülin reseptörlerinin bloke edildiği veya yetersiz olduğu durumlarda insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanır (75, 76). Bunun yanında hiperinsülineminin hiperandrojenemiye neden olmasını açıklayan iki mekanizma daha vardır (77, 78).

1-Hepatik SHBG sentezinin inhibisyonu.

2-IGFBP-1 sentezinin inhibisyonu.

İnsülin, IGFBP-1'in intrafoliküler seviyesini azaltarak indirekt etki ile serbest IGF-1'in intrafoliküler konsantrasyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. IGF-1 overyan intersitisyel hücrelerince LH'nın indüklediği androjen sentezinin potent stimulatörüdür (79, 80).

2.5 Tanısal Çalışmalar

2.5.1 Hormon Analizleri

Basit hirsütizmin değerlendirilmesi için serum T ve DHEAS düzeylerinin bilinmesi yeterlidir. Bunlarda elde edilen bilgiler daha ayrıntılı bir araştırmanın gerekip gerekmeyeceğini genellikle göstermektedir. Komplike hirsütizm veya virilizm tablosu varsa hiperandrojenizmin kaynağını daha kesin belirlemek amacıyla ilave testler gerekmektedir.

a) Testosteron: Serum T düzeyleri belirlenirken, total Testosteron (TT) mu yoksa serbest testosteron ölçümünün mü daha iyi bir test olduğu tartışmalı bir durumdur. Serum TT ölçümü daha ucuz ve yorumlanması daha basittir; öte yandan, sT hormonal anormallikler için daha duyarlı bir göstergedir.

Serum T düzeyleri ile hirsütizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur, çünkü hirsütizme neden olan T değil onun daha potent bir metaboliti olan DHT'dir. Yüksek sT düzeyleri (80 ng/dl'den fazla) anovulasyonlu ve hirsütizimli kadınlarda bulunur. Serum TT düzeyinin 200 ng/dl'den fazla olduğu olgularda tümör araştırması yapmak gerekir. Androjen üreten over tümörlerinin %20'sinde adrenal tümörlerinin ise % 10'unda T düzeylerinin bu seviyenin altında olduğu da unutulmamalıdır (80, 81).

b) Dehidroepiandrosteron sulfat: Serum DHEAS tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek için kullanılmaktadır. Orta dereceli yükselmelerde hirsütizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEAS düzeylerinin 700 ug/dl'den (postmenozopausal kadınlarda 400 ug/dl) fazla olduğu olguların çoğunda tümör araştırması yapmak gerekmektedir.

Yüksek hormon düzeyleri androjen üreten bir tümörün tespit edilmesinde elbetteki çok değerli bir araçtır, ancak en iyi gösterge yeni başlayan ve hızlı ilerleyen virilizasyondur. Öykü, fizik muayene (FM) ve hormon analizleri androjen salgılayan bir tümörün varlığını düşündürüyorsa bunu ortaya koymak için yürütülen supresyon veya stimülasyon testlerinin yanıltıcı olabileceğini akıldan çıkarmamalıdır.

HAIRAN sendromundan şüphelenilen durumlarda tanıyı kesinleştirmek için bazal insülin düzeyini ve oral glukoz yüklenmesine iki saat sonra alınan cevabı ölçmek yeterlidir. Bazal düzeyin 80ug/ml'den, postprandial düzeyin ise 500ug/ml'den yüksek olması HAIRAN sendromu için tanı koydurur (81, 82). İnsülin rezistansının olduğu durumlarda hiperinsülineminin görülmesi için öncelikle pankreas fonksiyonlarının sağlıklı olması gerekmektedir.

Pankreastan insülin sekresyonunun bozulduğunu düşündüren hiperglisemili olgularda insülin düzeylerinin ölçülmesi yanıltıcı olabilir. Bu hastaların pek çoğunda ciddi derecede dislipidemi de bulunduğundan tanı konduğu anda serum lipid profilinin de değerlendirilmesi ve periyodik olarak bunun tekrarlanması uygun olur. Bu kadınlarda hemogloblin A1C düzeylerindeki yükselme, anormal glukoz toleransının erken bir habercisi olabilir. PKOS'lu olgularda metabolik anormallikler olabileceğinden bunlarda bu testlerin yapılması önerilmektedir.

c) Androstenedion: Adrenal glandlarda veya overlerde üretilir ve hiperandrojenizimli hastalarda genellikle düzeyleri yükselir.

d) Luteinizan Hormon: PKOS'lu kadınlarda, sıklıkla, serum LH düzeyleri yükselmiş, FSH düzeyleri baskılanmıştır. Böylece LH/FSH oranı artar. Geç başlayan KAH'li kadınlar genellikle normal bir LH/FSH oranına sahiptir. 17 hidroksiprogesteron (17OHP) düzeyleri PKOS'lu hastalarda normal veya orta derecede yükselmiştir.

e) Prolaktin (PRL): PKOS'lu vakaların %10-%30'unda PRL yükselmiş olabilir (30 ng/ml'den fazla).

Eğer hasta oligomenoreik ise LH, FSH, PRL ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) ölçümü yararlı olur. Hırşut ancak adetleri düzenli olan kadınlarda bazal vücut

ısısı takibi veya midluteal progesteron tayini gibi yöntemlerle ovulatuvar fonksiyon ortaya konabilmektedir.

2.5.2 Görüntüleme Çalışmaları

Klinik olarak; PKO'da önceki yıllarda en önemli tanı aracı olarak kullanılması önerilen laparoskopik değerlendirilmenin yerini ultrasonografi almıştır. Transvajinal endosonografideki gelişmelerle overlerin boyut ve şekli ile birlikte folikül ve stromanın da görüntülenmesine olanak sağlanıp, anatomik kesite yakın görüntü elde edilmiştir.

PKO'da overler overyan kütlenin kalınlaşması sonucu ovoidal yapıdan çok sferik yapıdadır. Bu overyan kalınlaşma hiperplastik, fibrotik stroma ve fazla sayıda antral foliküle (2-6mm çaplı) bağlıdır.

Multikistik overler ile polikistik overler bazen birbirleriyle karıştırılmaktadır. Teorik olarak PKO, normal ve multifoliküler overlerden daha büyük olması, daha fazla folikül içermesi ve hipertrofik stroması ile ayrılmaktadır.

Polikistik over sendromunun tanısında kullanılan ultrasonografik kriterler

A-Eksternal Morfolojik Bulgular

- Artmış overyan alan veya volüm
- Artmış yuvarlak index (overyan genişlik/overyan uzunluk)
- Azalmış uterin genişlik/overyan uzunluk oranı(U/O)

B-İnternal Morfolojik Bulgular

- Çok sayıda mikrokist (<10mm)
- Mikrokistlerin periferal dağılımı
- Overyan stromanın artmış ekojenitesi
- Kesitsel kesimde overyan stromanın artmış yüzeyi (komputerize ölçüm)

Artmış overyan boyut ve normal uterin genişlikten dolayı, PKOS'da uterin genişlik/overyan uzunluk oranı azalmıştır (<1). Gerek normal gerek multifoliküler overde her iki overin alan toplamı <11 cm² olarak gösterilmiştir (82, 83). Stromal hipertrofi ve hiperekojenite PKO ve multifoliküler over ayırmada en güvenilir ultrasonografik belirti olarak kabul edilmektedir (80, 83). Ancak 2003 Rotterdam

kriterlerinde ultrasonda polikistik over görünümü en az bir over hacminin $>10\text{ml}$ ya da overde ≥ 12 folikül (2-9mm) bulunması olarak tanımlanmıştır (23).

2.6 PKOS ve Genetik Geçiş

1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından PKOS ilk açıklamasının yapılmasından bu yana patofizyolojisinin poligenik ve multifaktöriyel olması nedeniyle, bu sendromun etyolojisi hala spekülatifliğini korumaktadır. PCOS'lu kadınlarda belirti ve bulgular oldukça heterojendir ve bu zaman içinde değişebilirler. Aslında, PKOS'u çeşitli etyolojiler ve klinik bulgular ile kalıcı anovulasyon olarak dikkate almak çok daha akıllıca olacaktır (20, 84, 85, 86).

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar PKOS etyolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (87, 88). Ancak, PKOS'un nasıl kalıtıldığı net bilinmemektedir ve son çalışmalar bu bozukluğun karmaşık bir özelliği olduğunu göstermektedir (89). Bu, çok sayıda genin fenotipi aktive etmek için çevresel faktörler ile etkileşim içinde olduğu anlamına gelir (90). Buna karşın, açlık insülin düzeyleri veya hiperandrojenemi de dahil olmak üzere bazı biyokimyasal parametreler, bazı klinik belirtiler ve semptomlar bu geçişin Mendelian otozomal dominant veya X'e bağlı olarak kalıtılabileceğini göstermiştir ancak genetik çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır (91, 92, 93).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, polikistik over sendromunun kalıtımının otozomal veya X'e bağlı dominant olduğunu ispatlamaktan çok uzaktır. Kalıtımı muhtemelen tip 2 Diabetes Mellitus veya kardiyovasküler hastalık gibi karmaşıktır. Ancak, pozitif aile öyküsü, polikistik over sendromu gelişimi için büyük risk faktörü olarak görünmektedir. Ayrıca, çevresel faktörler PKOS genetik yatkınlığı olan kişilerde klinik ve biyokimyasal görünümü değiştirmektedirler. PKOS'la ilgili genetik çalışmaları gerçekleştirilmede belirgin sorunlar mevcuttur. Heterojenite ve evrensel olarak kabul edilebilir klinik veya biyokimyasal tanı kriterlerinin eksikliği tartışılmaktadır. PKOS öncelikle üreme çağındaki kadınları etkileyen ve bu nedenle birden fazla generasyonda çalışılması gereken zor bir hastalıktır. Yaygın olarak kabul edilen herhangi bir erkek fenotipi yoktur. Ailesel PKOS çalışmalarında erkek akrabalarda bu fenotip, erkek tipi erken saç dökülmesi olarak gösterilmiştir (92).

2.6.1 Kromozom Anomalileri

Sitogenetik anormalliklere ek olarak başka X kromozomu anöploidileri ve polyploidileri ile PKOS arasında bir ilişki, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bazı PKOS vakaları Turner sendromundaki streak gonadlardan normal overlere değişen geniş bir yelpazeye sahiptir. En azından bazı PKOS vakalarında X kromozomuna bağlı anormal foliküller olduğu gösterilmiştir (92). Buna ek olarak, bazı PKOS vakalarında 11. kromozomun uzun kolunda geniş bir delesyon görülmüştür (93). Ancak, karyotip anormallikleri tespit edecek büyük sitogenetik çalışmalar henüz yapılmamıştır.

2.6.2 Moleküler Anormallikleri

Gonadotropin aktivasyonu ve regülasyonu ile ilgili genler, steroid hormon sentezi ve aktivasyonunda yer alan, karbonhidrat metabolizması ve yakıt homeostazisi ilgili genler gibi ve major histokompatibilite bölgelerindeki PKOS özelliklerine sebep olan genler gibi PKOS'a neden olarak farklı aday genler vardır. PKOS'lu kadınlarda, artmış androjen sekresyonu ve insülin direnci, sırasıyla teka hücreleri ve deri fibroblastlarında görülmektedir, bu da sorunun muhtemelen genetik ve intrinsek nedenlere bağlı olduğunu göstermektedir

Farklı çalışmalar PKOS'un da genetik yatkınlık olduğunu göstermiştir. Etkilenen kadınların kız kardeşin polikistik over ve hiperandrojeneminin mevcut olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden neden olabileceği düşünülen genlere analiz yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda PKOS'da az sayıda anahtar genin, özellikle beslenme ve çevresel faktörlerle etkileşimiyle aktive olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hiperandrojenemi ailesel genetik çalışmaların sonucu olarak belirlenen dominant genetik bir özelliktir. Anovulasyon ve polikistik overleri bulunan kadınlarda yapılan öncül genetik çalışmalarda insülin geni ve P450SCC (CYPL1) geni üzerinde bir lokus tesbit edilmiş fakat P450c17 (CYF17) üzerinde lokus bulunmamıştır (94, 95). Ancak, PKOS'daki hiperandrojenemi, CYP17 veya CYP11a gibi, tek bir steroidojenik enzim aktivitesi kodlayan genlerin polimorfizmleri veya mutasyonları gibi belirlenmemektedir (96, 97). Buna ek olarak, PKOS'daki mRNA artışının 17 α -hidroksilaz ekspresyon eden aldehit dehidrogenaz-6 ve retinol

dehidrogenaz-2 genleri ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (98). Son çalışmalar PKOS'larda, PKOS fenotipini taklit eden 21-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP21geninde mutasyon olduğunu göstermiştir (96). İnsülin reseptör genindeki mutasyonlar PKOS ile ilişkili ciddi insülin direncine (tip A sendromu) neden olabilir. Bağlantıları inceleyen bir çalışma, PKOS ve insülin reseptör gen (19p13.3 az D19S884) arasında bir ilişki bulmuştur. Bu lokus varsayılan PKOS genin belirlenmesi için detaylı incelemeyi hak etmektedir (97). Sonunda gonadotropin salgılanmasındaki sorunlar, özellikle PKOS'da karakteristik olan LH'daki, LH biyoaktivitesinin ve sekresyonun düzenlenmesi ile ilişkili genleri araştırmayı teşvik etmektedir.

PKOS etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin önemi net değildir. Son çalışmalar genetik faktörlerin önemi üzerinde odaklanmıştır çünkü moleküler genetik yaklaşımlar karmaşık genetik bozuklukları olan genleri değerlendirmelidir. PKOS vakalarında gözlenen otozomal ve X-linked ailesel kalıtım PKOS'un aile içindeki sıklığını açıklamaktadır. Hassas diagnostik markerların eksikliği aile içindeki sendromun ortaya çıkarılmasını zorlaştırmaktadır. Overyan ultrason sadece sendromun semptomları veya biyokimyasal parametreler dikkate alınarak fenotipi tanımının daha doğru bir şekilde gerçekleştirilmesi sağlar ve böylece durumun daha doğru bir şekilde belirlemek için kullanılabilir.

2.7 Antimüllerian Hormon ve PKOS İlişkisi

AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu transforming growth faktör-B ailesinden 140kDa büyüklüğünde, disulfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerden oluşan dimerik glikoprotein yapıdadır (98). Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinden, dişilerde daha az miktarda granüloza hücrelerinden doğumdan menapoza kadar sentezlenmektedir (99). Müllerian İnhibitör Faktör (MİF) olarak da bilinmektedir. AMH'un tek etkisinin reproduktif organlara olduğu düşünülmektedir. En önemli ve belirgin etkisi mülleryan kanalın regresyonunu ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlamaktır. Yokluğunda müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajenin üst 1/3' ü gelişmektedir (100, 101). AMH overyan granüloza hücrelerinden preantral ve küçük antral foliküllerden, pitüiter FSH'nın etkisiyle dominant folikül için

seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşmaya ulaşıncaya kadar sentezlenmektedir. İnsanlarda bu olay folikül 4-6 mm büyüklüğe ulaşıncaya kadar gerçekleşmektedir. AMH teka ve atretik foliküllerden sentezlenmemektedir (102, 103). Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovulatar foliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiği, AMH'nın intra ve inter-foliküler koordinasyonda önemli görevleri olduğu gösterilmiştir (104). AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmekle beraber granüloza hücreleri üzerinde AMH reseptörleri tespit edilmesi overyan fizyolojide rolü olduğunu düşündürmektedir (105). AMH'nın serine theronine kinaz reseptörlerini kullanan iki farklı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip1, AMHR Tip 2). AMHR2 mülleryan kanal mezenkiminde bulunmaktadır. Bu reseptörün fonksiyon bozukluğu tıpkı AMH yokluğu gibi kalıcı mülleryan kanal sendromuna yol açabilmektedir. Ratlarda AMHR2 granüloza ve teka hücrelerinde de izlenmektedir (105, 106, 107). AMHR 1 özellikleri ve işlevi günümüze kadar tam olarak tespit edilememiştir. Primordial foliküllerin gelişmesi negatif ve pozitif faktörlerin etkisi altındadır. AMH erken foliküler gelişim üzerine negatif etkileri olan bir faktördür. Homozigot AMH dişi ratlarda daha fazla sayıda büyüyen preantral ve küçük antral folikül saptanmış ancak bu ratlarda primordial folikül stoklarının daha erken yaşta tükendiği gözlenmiştir.

AMH etkilerinin direkt primordial hücreler üzerinden olup olmadığını göstermek için yapılan bir çalışmada AMH bulunmayan rat overini AMH bulunan yapay ortama bıraktıktan 2 gün sonra yapılan incelemede büyüyen folikül sayısının %50 azaldığı, AMH'nın primordial oositleri direkt olarak etkilediği gözlemlenmiş ve AMH'nın primordial folikül gelişiminin aktivasyonunu, preantral foliküllerin büyümesini azalttığı sonucu çıkarılmıştır (108)

İnvivo ve invitro çalışmalar AMH eksikliğinde foliküllerin FSH ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. AMH'dan yoksun farelerde düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alınmış olduğu gözlenmiştir (108). Di Clemente ve ark. ekzojen AMH'un kültür ortamında granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını göstermişlerdir (109). Başka bir çalışmada AMH'nın farelerde birinci mayoz bölünmeyi inhibe ettiği

gösterilmiştir (110). Bu çalışmalara bakarak AMH'nın overyan foliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkartılmıştır. AMH insan granüloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke etmekte ve foliküler sıvıda konsantrasyonu granüloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı bulunmaktadır (110, 111). Hayat boyunca AMH düzeyi kadınlarda erkeklerden daha düşük düzeydedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tesbit edilemeyecek kadar düşüktür, 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, sonrasında ergenliğe kadar stabil seyretmektedir (112). Yaş ilerledikçe foliküler rezerv azalmasına bağlı olarak serum düzeyi düşer, menopozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeye geriler (113). Serum AMH menstural siklus sırasında fluktuasyon göstermemektedir. Bu özelliği diğer over rezerv testlerinden farklı olarak siklusun herhangi bir gününde değerlendirme yapma avantajı sağlamaktadır (114, 115). Minimal fluktuasyonlar siklik olmayan küçük folikül büyümesinden dolayı oluşabilmektedir. Overyan folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle yaşla beraber üreme fonksiyonları azalmaktadır. AMH son zamanlarda over rezervini göstermek amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Spontan menapoz sonrasında, ooferektomi sonrasında AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir (116, 117, 118). Siklusun 3.gününde saptanan AMH seviyeleri yaşla beraber düşmektedir. De Vet ve ark. yaptığı çalışmada 1.1 - 7 yıl boyunca takip edilen olgularda AMH seviyelerinin ortalama %38 düştüğünü buna karşın aynı sürantral folikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve İnhibin B düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (118). Over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı oosit / folikül rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir ve yaş artıkça diğer parametrelerde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeyleri azalmaktadır (119, 120, 121). AMH düzeyleri kontrollü overyan stimülasyon sırasında azalmaktadır (118, 117). Bunun nedeninin FSH'nın AMH sekresyonuna olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Baarends ve ark. tarafından ratlarda FSH'nın AMH ve AMHR 2 ekspresyonunu azalttığını gösterilmiştir (103). Alternatif olarak suprafizyolojik Estradiol seviyelerinin overde AMH ve AMHR 2 mRNA sentezini azaltmasının da AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (108). Yine başka bir çalışmada kontrollü overyan hiperstimülasyon sırasında AMH seviyeleri küçük antral folikül sayısı ile korelasyon göstermekte ve multiple foliküler

maturasyon sonrası küçük antral folikül sayısında azalmaya bağlı olarak ve daha büyük foliküllerden oldukça az salgılanması nedeniyle azalmakta olduğu sonucuna ulaşılmıştır (121). Foliküller, antral folikül gelişinceye kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmektedir (122, 123). Hipofizektomize, hipopituiterizm olan olgularda antral folikül basamağına kadar gelişim olmaktadır. AMH sekonder amenore tanısında hipogonadotropik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayırımında yardımcı olabilmektedir. Gebelikte gonadotropin düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen gebelik öncesi AMH düzeylerinde değişiklik olmadığı görülmektedir. AMH plasentadan sentezlenmemekte, gebelik boyunca ve puerperiumda düzeyleri değişmemektedir (15). AMH düzeyleri polikistik over sendromunda, kontroller ile karşılaştırdığında artmış bulunmaktadır. PKOS tanımlanmasında sensitivitesi %92, spesifitesi %67 olarak bulunmuştur (125, 126, 127). Literatürde tanısal kriter olarak folikül sayısının yerine kullanılabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bir diğer çalışmada, artmış serum AMH düzeyinin PKOS'lu ve PKOid morfolojiye sahip overleri olan hastalarda artmış over rezervini gösterdiği belirtilmektedir (19). Amenoreik ve oligomenoreik PKOS hastaları karşılaştırıldığında amenoreik grupta AMH seviyelerinin oligomenoreik gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmekte ve AMH'nın anovulasyon etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünölmektedir (127). Tüm bunlar bu hormonu güvenilir bir belirteç yapmaktadır.

3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Haziran 2010 – Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran hastalarla prospektif, kesitsel ve tek merkezli olarak yürütüldü. Çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulunun 22.04.2010 tarih ve 2010/B023 numaralı kararı ile onaylandı ve finansal destek Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Merkezi tarafından 2010/26 proje destek numarası ile sağlandı.

3.1 Hasta Seçimi

Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine hirsütizm, oligomenore, sekonder amenore, infertilite nedeniyle başvuran ve yapılan incelemeler sonrasında Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan, 16-35 yaş arası ardışık 75 hasta ve bu hastaların çalışmaya katılmayı kabul eden 22 kızkardeş (PKOS-k) ve 21 annesi (PKOS-a) çalışma grubu olarak alındı. Menstrüel düzensizliği ve klinik hiperandrojenemi bulguları olmayan, aynı yaş aralığındaki 38 sağlıklı birey de ardışık olarak kontrol grubuna dahil edildi.

PKOS tanısı 3 Rotterdam kriterinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Hastalar 34 günden uzun süredir adet görmüyorsa oligomenoreik, 6 aydan uzun süredir ya da ardışık 3 siklus adet görmemişse amenoreik kabul edildi. Klinik hiperandrojenemi tanısı, hirsütizm (modifiye Ferriman–Gallway skoru (FGS) >6), akne ve androjenik alopesi varlığı ile konuldu. Kontrol grubunun DHEAS, TT veya sT ortalama değerlerinden herhangi birinin +2 standart sapma düzeyinin üzerinde değere sahip olan olgulara biyokimyasal hiperandrojenemi tanısı konuldu (DHEAS > 404 µg/dL, TT > 0.61 ng/mL veya sT > 2.12 pg/mL). Ultrasonda PKO görünümü ya da PKO morfoloji (PKOM) varlığı, en az bir over hacminin 10 ml'den fazla ya da en az bir overde 12 veya üzerinde 2-9 mm folikül bulunması olarak tanımlandı.

Tüm olgulara çalışmanın ayrıntılarıyla ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılmak isteyenlere onam formu imzalatıldı. Hastaların öyküleri, boy, kilo ölçümleri, hiperandrojenik bulgular açısından ve ultrasonografik muayeneleri

yapılarak çalışma formuna kaydedildi. Olguların VKİ [Vücut ağırlığı (kg)/boy(m²)] formülüne göre hesaplandı.

Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, akut yada kronik karaciğer hastalığı olanlar, tiroid disfonksiyonu, adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, cushing sendromu gibi herhangi bir endokrin bozukluğu, over kisti, endometrioma, myom veya polip ile uyumlu ultrasonografik bulguları, son 3 ay içinde herhangi bir medikal tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Anne ya da kızkardeşler hormonal ilaç kullanıyorlarsa, DM ve hipertansiyon tanıları varsa bunlar çalışmadan çıkarıldı. Kızkardeşler ve 40 yaş altı anneler PKOS kriterlerini sağlıyorsa, 40 yaş üzeri anneler hikayelerinde hiperandrojenemi veya oligomenore varsa sendromdan etkilenmiş olarak kabul edildi. Katılmayı kabul etmiş ancak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi geçirmiş ya da menapozda olan anneler çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Biyokimyasal Testler

Tüm olgulardan adetinin 2-5. günleri arasında AMH, FSH, LH, E2, DHEAS, A, TT, sT, SHBG ölçümü için sabah 08:00-10:00 saatleri arasında kan alındı. Alınan kanlar 3000/dk devirde 5 dakika santrüfuj edildikten sonra ayrılan serumlar -80 ° C de çalışılana kadar saklandı. Tüm kanlar KÜTF Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı.

Hormon parametrelerinden A, SHBG, sT Dia.Metra (Dia.Metra Italy) marka kitler kullanılarak “Enzyme-linked immunosorbent assay” (ELİSA) yöntemi ile manuel olarak (μ -Quant Bio-Tek Instruments Inc. USA) μ -Quant Bio-Tek cihazı kullanılarak çalışıldı. sT için ölçülebilir en düşük değer 0,06 pg/ml olarak tespit edilmiş olup intra-assay değişkenlik \leq % 10, inter-assay değişkenlik \leq % 10 olarak, A için ölçülebilir en düşük değer 0.01 ng/ml olarak tespit edilmiş olup intra-assay değişkenlik \leq % 10.0, inter-assay değişkenlik \leq % 9.5 olarak bildirilmiştir.

Hormon parametrelerinden, LH, FSH, E2, DHEAS, TT elektrokemilüminesan yöntemiyle Roche e Cobas 601 (Roche e Cobas 601, GERMANY) cihazı ile aynı marka kitler kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analizde bu parametreler dışında FSH/LH oranı ve FAI kullanıldı. FAI hesaplanması için öncelikle TT nmol/L'den ng/mL'ye $TT \text{ (nmol/L)} = TT \text{ (ng/mL)} \times 3.47$ formülü ile dönüştürülüp ardından aşağıdaki formül ile FAI hesaplandı.

$$FAI = [TT \text{ (nmol/L)} / SHBG \text{ (nmol/L)}] \times 100$$

3.2.1 AMH Ölçümü

AMH ölçümleri kantitatif olarak Beckman Coulter AMH Gen 2 ELISA marka kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle (Beckman Coulter Inc. U.S.A) yapıldı. Ölçülebilir en düşük AMH değeri 0,08 ng/ml olarak tespit edildi.

3.3 Ultrasonografik Değerlendirme

Tüm olgular adetin 2-5. günleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde kullanılan Siemens Accuson Antares USA marka cihaz ile, virjin olan olgular pelvik (CH6-2 MHz. Abdominal Probe USA) ve virjin olmayanlar transvajinal prob (EC9-4 MHz. Transvajinal Probe USA) kullanılarak değerlendirildi. Hastalar arası farklılıkları en aza indirgeyebilmek için ultrasonografik ölçümler standardize bir protokole göre, gerçek zamanlı olarak alındı. Mümkün olan en yüksek büyütmede overler incelendi. Overin uzun eksenini belirlendikten sonra, boy ve yüksekliği ölçülüp daha sonra prob 90 derece çevrilerek eni ölçüldü. Over hacmi $0,5 \times \text{en} \times \text{boy} \times \text{yükseklik}$ formülü kullanılarak hesaplandı. Her bir over medialden laterale ya da aşağıdan yukarıya taranarak, çapı 2-5mm (küçük) ve 6-9mm (büyük) olan foliküller sayıldı.

İstatistiksel analizde karşılaştırmalarda kullanılan over başına düşen volüm (Ort-Vol) ve over başına düşen küçük (Ort-K.fol) ve toplam folikül (Ort-T.fol) sayıları iki over hacmi ve folikül sayıları ortalamaları hesaplanarak bulundu.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile varyansların homojenliği ise Levene testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler

sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük olarak gösterildi.

PKOS, PKOS-k ve kontrol grubu arasında yaş, beden kitle indeksi yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile overyan morfoloji, androjen profilleri, AMH ve diğer laboratuvar ölçümleri yönünden farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla post hoc Tukey veya Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı.

Yaş ve beden kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında kontrol grubuna göre diğer grupların AMH üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. AMH, over hacmi, overdeki küçük folikül sayısı ve overdeki toplam folikül sayısı verileri normal dağılmadığı için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4.1 Ailesel korelasyon analizi

Kızkardeş-kızkardeş ve anne kız arası ailesel korelasyon analizleri "r" SAGE release 5.0 içindeki FİCOR programı kullanılarak hesaplandı (128). FİCOR programı tüm farklı akraba çiftleri arasındaki ailesel korelasyonları hesaplamak için dizayn edilmiş bir programdır. Korelasyonların anlamlılığını test etmek için ise "r" değerleri intraclass korelasyonlar için Fisher transformasyon ile z-istatistiğine çevrilerek denk gelen korelasyonun p değeri hesaplandı. Korelasyonlar $\pm SD$ şeklinde verildi.

4 BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına Haziran 2010 – Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran 75 PKOS hastası, bu hastaların çalışmaya katılmayı kabul eden kızkardeş ve anneleri ve 38 kontrol hastası çalışma kapsamına alındı. PKOS’lu hastaların annelerinin 26’sı (%34.6) ve kızkardeşi olan 54 PKOS’lu hastanın 22’si (%40.7) çalışmaya katılmayı kabul etti. Annelerden 2 tanesi total abdominal histerektomi+bilateral salpingohisterektomi geçirmiş, 3’ü de doğal menapozda olduğundan çalışma dışı bırakıldı. PKOS özelliklerinin yaşla değişiklik göstermesi nedeniyle annelerle diğer gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılmadı. Anne verileri ailesel korelasyon analizinde kullanıldı.

PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol grubunun yaş ve VKİ ortalamaları Tablo 4.1’de verilmiştir. PKOS’lu hastalar, kızkardeşleri ve kontrol grubunun arasında yapılan karşılaştırmada, üç grubun yaşları anlamlı olarak farklı iken ($p=0.004$), VKİ açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.424$). Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunması nedeniyle yapılan ikili karşılaştırmalarda PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.002$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	PKOS	PKOS-k	PKOS-a	Kontrol
Yaş (yıl)				
Ortalama±SD	22.72±4.75	23.64±7.47	42.14±4.41	26.39±5.17
Ortanca	22.00	22.00	42.00	25.50
Min-Max	16.00-35.00	14.00-37.00	32.00-49.00	17.00-34.00
VKİ				
Ortalama±SD	23.93±4.48	22.53±4.86	30.16±3.53	23.67±4.00
Ortanca	23.73	21.43	29.43	23.05
Min-Max	16.23-35.49	16.26-37.58	23.53-37.04	16.23-34.16

Grupların PKOS karakteristikleri açısından ayrıntılı incelemeleri Tablo 4.2’de verilmiştir. Çalışma grubumuzda PKOS’lu hastaların %98’inde PKOM mevcuttu. Bu bulguyu sırasıyla oligo-amenore (%74.7) ve hiperandrojenemi (%70.7) izlemekteydi.

Kızkardeşlerde PKOS karakteristiklerinden sırasıyla en sık PKOM, hiperandrojenemi ve oligomenore izlendi. Kontrol grubunun %34.2'sinde PKOM'ya rastlandı ve 3 katılımcıda biyokimyasal hiperandrojenemi tespit edildi ancak bu çalışmamızda biyokimyasal hiperandrojenemi varlığının kontrol grubunun DHEAS, TT, sT değerlerinin ortalama değerlerinin +2 standart sapma düzeyinin üzerinde değerlerin olması olarak tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Bu 3 katılımcının serum androjen değerleri +2 standart sapma düzeyinin üzerinde kaldığından bu hastalarda biyokimyasal hiperandrojenemi tespit edilmiştir. Oysa ki bu hastalarda PKOS'un diğer karakteristik özellikleri yoktu ve o nedenle bu hastalar çalışma dışı bırakılmamıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol gruplarında PKOS karakteristikleri

	PKOS	PKOS-k	PKOS-a	Kontrol
PKO morfoloji	74 (98.70)	16 (72.70)	6 (28.60)	13 (34.20)
Hiperandrojenemi	53 (70.70)	9 (40.90)	4 (19.00)	3 (7.90)
Klinik HA	46 (61.30)	8 (36.40)	4 (19.00)	0 (0.00)
Biyokimyasal HA	27 (36.00)	2 (9.10)	1 (4.80)	3 (7.90)
Oligo-amenore	56 (74.70)	6 (27.30)	8 (38.10)	0 (0.00)
PKOS özelliği yok	0 (0.00)	5 (22.70)	10 (47.60)	23 (60.50)

Parantez içindeki sayılar yüzdeleri göstermektedir.

Tüm grupların PKOS fenotiplerine göre dört altgrup halinde sınıflandırılması Tablo 4.3'de verilmiştir. Kızkardeşlerin %45.5, annelerin %71.4'ünde PKOS özelliklerinin birlikteliği izlenmedi. Tablo 4.2'de de görüldüğü üzere kızkardeşlerin %22.7 ve annelerin %47.6'sında hiçbir PKOS karakteristik özelliği bulunmamaktaydı. Kızkardeşlerin 12'si (%55.5) ve annelerin 6'sı (%38.6) PKOS fenotiplerinden birine uymaktaydı ve bu katılımcılar PKOS'dan etkilenmiş olarak kabul edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 PKOS, PKOS-k, PKOS-a ve kontrol gruplarının PKOS fenotiplerine göre dağılımı

	PKOS değil	HA Oligomenore PKOM	HA Oligomenore	HA PKOM	Oligomenore PKOM
PKOS	0 (0.00)	33 (44.00)	1 (1.30)	19 (25.30)	22 (29.30)
PKOS-k	10 (45.50)	3 (13.60)	1 (4.50)	5 (22.70)	3 (13.60)
PKOS-a	15 (71.40)	1 (4.80)	2 (9.50)	0 (0.00)	3 (14.30)

Parantez içindeki sayılar yüzdeleri göstermektedir.

4.1 PKOS, kızkardeş ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar

PKOS, PKOS-k ve kontrol gruplarının serum androjen, AMH, reproduktif hormon seviyeleri ve overyan morfolojileri açısından karşılaştırılmaları sırasıyla Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te verilmiştir.

Üç grup arasında yapılan karşılaştırmalarda TT, sT, FAI, AMH, LH seviyeleri, LH/FSH oranı, ortalama over hacmi ve folikül sayıları anlamlı olarak farklı bulundu.

Tablo 4.4. PKOS, PKOS-k, Kontrol gruplarının serum androjen hormon seviyelerinin karşılaştırılması

	PKOS	PKOS-k	Kontrol	p değeri
DHEAS(ug/dL)				
Ortalama±SD	256.21±131.49	208.21±81.83	234.29±96.52	0.453
Ortanca	231.00	211.30	213.70	
Min-Max	67.28-662.40	77.46-416.30	68.93-499.90	
TT(ng/mL)				
Ortalama±SD	0.43±0.24	0.29±0.20	0.30±0.14	<0.001
Ortanca	0.40	0.27	0.28	
Min-Max	0.07-1.51	0.03-1.05	0.03-0.63	
sT(pg/mL)				
Ortalama±SD	1.65±1.18	1.04±0.75	0.97±0.62	0.003
Ortanca	1.21	1.03	0.81	
Min-Max	0.16-5.54	0.19-3.40	0.22-2.86	
FAI				
Ortalama±SD	7.00±8.45	4.37±6.56	3.11±2.55	<0.001
Ortanca	4.48	2.02	2.63	
Min-Max	0.51-61.49	0.71-31.02	0.23-13.52	
SHBG (nmol/L)				
Ortalama±SD	37.72±24.81	44.67±35.30	44.85±26.77	0.286
Ortanca	33.48	33.00	38.26	
Min-Max	2.28-112.42	4.34-127.73	14.02-148.49	
A (ng/mL)				
Ortalama±SD	4.17±2.95	3.60±2.08	3.33±3.03	0.093
Ortanca	3.27	3.56	2.22	
Min-Max	0.30-12.22	0.66-7.86	0.75-13.08	

Tablo 4.5. PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının AMH, reproduktif hormon Seviyeleri ve overyan morfolojileri açısından karşılaştırılması

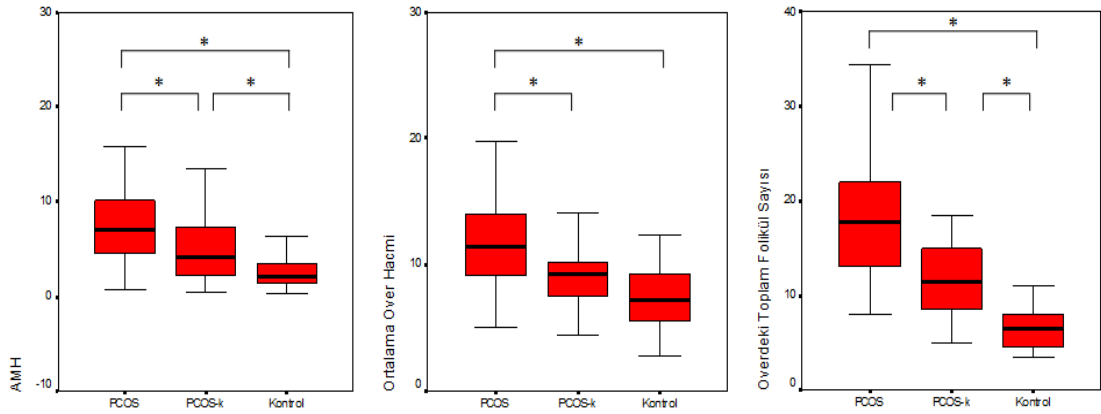
	PKOS	PKOS-k	Kontrol	p değeri
AMH (ng/ml)				
Ortalama±SD	7.66±4.62	4.88±3.48	2.57±1.90	<0.001
Ortanca	7.04	4.11	2.10	
Min-Max	0.69-19.66	0.36-13.49	0.25-7.58	
Ort. Vol.				
Ortalama±SD	11.68±3.82	9.41±3.05	7.66±2.76	<0.001
Ortanca	11.44	9.28	7.22	
Min-Max	5.01-23.52	4.37-19.18	2.77-15.43	
Ort. K. Fol.				
Ortalama±SD	19.14±9.12	13.20±7.73	6.59±3.63	<0.001
Ortanca	16.50	11.50	5.75	
Min-Max	7.50-52.50	5.00-34.00	3.50-19.00	
Ort. T. Fol.				
Ortalama±SD	19.43±9.11	13.34±7.62	7.22±3.52	<0.001
Ortanca	17.75	11.50	6.50	
Min-Max	8.00-52.50	5.00-34.00	3.50-19.00	
FSH (mIU/ml)				
Ortalama±SD	6.38±1.69	5.57±1.58	6.46±1.88	0.250
Ortanca	6.31	5.80	6.38	
Min-Max	2.12-13.68	2.31-7.82	2.71-12.20	
LH (mIU/ml)				
Ortalama±SD	9.60±6.03	6.20±3.29	5.47±2.99	<0.001
Ortanca	8.85	5.39	4.46	
Min-Max	1.48-25.08	2.59-16.16	0.71-13.36	
LH/FSH				
Ortalama±SD	1.51±0.91	1.18±0.63	0.84±0.39	<0.001
Ortanca	1.35	1.01	0.73	
Min-Max	0.27-4.35	0.49-2.87	0.26-1.89	
E2 (pg/ml)				
Ortalama±SD	41.68±16.19	45.62±39.67	40.20±16.51	0.509
Ortanca	41.44	34.00	38.02	
Min-Max	13.59-94.34	10.60-160.70	14.93-82.58	

Çoklu karşılaştırmalarda anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.6'da verilmiştir. PKOS'lu hastaların TT, sT, FAI, AMH, LH seviyeleri, ortalama over hacmi ve folikül sayıları kızkardeş ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kızkardeşlerin FAI, TT ve sT seviyeleri kontrol grubu ile benzerken, AMH, ortalama küçük ve total folikül sayıları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 4.6. PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin gruplar arasında yapılan Conover'ın Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçlarına ait p değerleri

	PKOS vs PKOS-k	PKOS vs Kontrol	PKOS-k vs Kontrol
TTest (ng/mL)	p<0.001	p<0.001	p=0.562
FAI	p=0.006	p<0.001	p=0.926
sTest (pg/mL)	p=0.019	p<0.001	p=0.755
AMH (ng/ml)	p=0.013	p<0.001	p=0.011
Ort-vol	p=0.006	p<0.001	p=0.059
Ort-K.fol	p=0.002	p<0.001	p<0.001
Ort-T.fol	p<0.001	p<0.001	p<0.001
LH (mIU/ml)	p=0.031	p<0.001	p=0.390
LH/FSH	p=0.198	p<0.001	p=0.038

PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının AMH düzeyleri, ortalama over hacimleri ve toplam folikül sayıları Şekil 4.1'de verilmiş, gruplar arasında anlamlı farklılıklar işaretlenmiştir.



* p < 0.05

Şekil 4.1. PKOS, PKOS-k ve Kontrol gruplarının AMH düzeyleri, ortalama over hacimleri ve toplam folikül sayıları

Çalışmamızda kontrol grubumuzun %34'ünün PKOM'a sahip (Tablo 4.2), kızkardeşlerin de %55.5'inin PKOS'dan etkilenmiş yani PKOS'lu olduğu tespit edildiğinden (Tablo 4.3), kontrol grubu kendi içinde overyan morfoloji özelliklerini taşıyanlar [K-PKOM (+)] ve taşımayanlar [K-PKOM (-)], kızkardeşler de etkilenmiş [PKOS-k Etkilenen] ve etkilenmemiş [PKOS-k Etkilenmeyen] olarak altgruplara ayrıldı.

Çoklu karşılaştırmalar önce PKOS, PKOS-k, K-PKOM (-) ve K-PKOM (+) grupları, daha sonra da PKOS, PKOS-k Etkilenen, PKOS-k Etkilenmeyen, K-PKOM (-) ve K-PKOM (+) grupları arasında tekrarlandı.

PKOS, PKOS-k, kontrol grupları ve altgruplarına ait demografik veriler, serum androjen, AMH, reproduktif hormon seviyeleri, ortalama over hacim ve ortalama küçük ve toplam folikül sayıları sırasıyla Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.7. PKOS, PKOS-k ve kontrol grupları ve altgruplarının demografik verileri

	PKOS	PKOS-k	PKOS-k- Etkilenen	PKOS-k- Etkilenmeyen	Kontrol	K-PKOM (-)	K-PKOM (+)
Yaş (yıl)							
Ortalama±SD	22.72±4.75	23.64±7.47	25.30±7.24	21.60±7.59	26.39±5.17	27.10±5.19	25.10±5.07
Ortanca	22.00	22.00	23.50	20.00	25.50	28.00	23.00
Min-Max	16.00-35.00	14.00-37.00	17.00-35.00	14.00-37.00	17.00-34.00	17.00-34.00	18.00-34.00
Vki							
Ortalama±SD	23.93±4.48	22.53±4.86	22.90±5.91	22.10±3.45	23.67±4.00	24.40±4.52	22.20±2.21
Ortanca	23.73	21.43	21.40	21.50	23.05	24.00	22.10
Min-Max	16.23-35.49	16.26-37.58	16.50-37.60	16.30-26.10	16.23-34.16	16.20-34.20	19.50-26.10

Tablo 4.8. PKOS, PKOS-k ve kontrol grup ve altgruplarının serum androjen hormon verileri

	PKOS	PKOS-k	PKOS-k- Etkilenen	PKOS-k- Etkilenmeyen	Kontrol	K-PKOM (-)	K-PKOM (+)
DHEAS(ug/dL)							
Ortalama±SD	256.21±131.49	208.21±81.83	233.36±90.75	178.03±60.86	234.29±96.52	222.54±97.31	256.88±94.58
Ortanca	231.00	211.30	214.60	180.85	213.70	198.40	246.70
Min-Max	67.28-662.40	77.46-416.30	88.96-416.30	77.46-244.30	68.93-499.90	68.93-499.90	128.50-399.00
TT(ng/mL)							
Ortalama±SD	0.43±0.24	0.29±0.20	0.38±0.23	0.19±0.09	0.30±0.14	0.30±0.14	0.33±0.16
Ortanca	0.40	0.27	0.35	0.23	0.28	0.24	0.32
Min-Max	0.07-1.51	0.03-1.05	0.15-1.05	0.03-0.30	0.03-0.63	0.03-0.61	0.14-0.63
sT (pg/mL)							
Ortalama±SD	1.65±1.18	1.04±0.75	1.39±0.82	0.65±0.44	0.97±0.62	0.99±0.67	0.91±0.54
Ortanca	1.21	1.03	1.20	0.45	0.81	0.81	0.83
Min-Max	0.16-5.54	0.19-3.40	0.32-3.40	0.19-1.29	0.22-2.86	0.25-2.86	0.22-1.96
FAI							
Ortalama±SD	7.00±8.45	4.37±6.56	5.82±8.63	2.62±1.78	3.11±2.55	2.87±1.91	3.58±3.52
Ortanca	4.48	2.02	2.02	2.03	2.63	2.60	2.64
Min-Max	0.51-61.49	0.71-31.02	0.71-31.02	0.74-5.41	0.23-13.52	0.23-7.18	0.71-13.52
SHBG (nmol/L)							
Ortalama±SD	37.72±24.81	44.67±35.30	53.93±42.15	33.57±22.04	44.85±26.77	45.57±30.78	43.48±17.78
Ortanca	33.48	33.00	34.52	24.69	38.26	38.44	38.12
Min-Max	2.28-112.42	4.34-127.73	4.34-127.73	10.20-75.70	14.02-148.49	14.02-148.49	16.17-73.11
A (ng /mL)							
Ortalama±SD	4.17±2.95	3.60±2.08	3.47±2.18	3.74±2.08	3.33±3.03	2.99±2.65	3.98±3.68
Ortanca	3.27	3.56	3.56	3.69	2.22	1.96	2.40
Min-Max	0.30-12.22	0.66-7.86	0.85-7.86	0.66-6.53	0.75-13.08	0.79-13.08	0.75-13.08

Tablo 4.9. PKOS, PKOS-k ve kontrol grup ve altgruplarının AMH, reproduktif hormon ve overyan morfolojilerine ait verileri

	PKOS	PKOS-k	PKOS-k- Etkilenen	PKOS-k- Etkilenmeyen	Kontrol	K-PKOM (-)	K-PKOM (+)
AMH (ng/ml)							
Ortalama±SD	7.66±4.62	4.88±3.48	6.26±3.77	3.04±2.03	2.57±1.90	2.47±1.84	2.77±2.09
Ortanca	7.04	4.11	6.67	2.76	2.10	2.01	2.14
Min-Max	0.69-19.66	0.36-13.49	0.78-13.49	0.36-7.04	0.25-7.58	0.25-6.77	0.26-7.58
Ort-Vol.							
Ortalama±SD	11.68±3.82	9.41±3.05	10.70±3.31	7.80±1.75	7.66±2.76	6.34±1.81	10.21±2.51
Ortanca	11.44	9.28	9.8	7.70	7.22	6.45	10.55
Min-Max	5.01-23.52	4.37-19.18	6.10-19.18	4.37-10.20	2.77-15.43	2.77-9.20	5.58-15.43
Ort.-K. Fol.							
Ortalama±SD	19.14±9.12	13.20±7.73	15.8±9.37	10.20±3.62	6.59±3.63	5.48±1.88	8.73±5.12
Ortanca	16.50	11.50	13.30	10.0	5.75	5.00	7.00
Min-Max	7.50-52.50	5.00-34.00	5.50-34.00	5.00-14.50	3.50-19.00	3.50-11.00	3.50-19.00
Ort- T. Fol.							
Ortalama±SD	19.43±9.11	13.34±7.62	15.90±9.25	10.30±3.45	7.22±3.52	6.08±1.87	9.42±4.81
Ortanca	17.75	11.50	13.3	10.30	6.50	6.00	7.50
Min-Max	8.00-52.50	5.00-34.00	6.0-34.00	5.00-14.50	3.50-19.00	3.50-11.00	4.50-19.0
FSH(mIU/ml)							
Ortalama±SD	6.38±1.69	5.57±1.58	5.97±1.69	5.13±1.41	6.46±1.88	6.55±1.98	6.30±1.74
Ortanca	6.31	5.80	6.20	5.63	6.38	6.33	6.94
Min-Max	2.12-13.68	2.31-7.82	2.31-7.82	2.68-6.84	2.71-12.20	2.71-12.20	3.33-8.16
LH (mIU/ml)							
Ortalama±SD	9.60±6.03	6.20±3.29	6.45±3.67	5.92±3.00	5.47±2.99	5.06±2.90	6.26±3.11
Ortanca	8.85	5.39	5.51	5.39	4.46	3.93	4.90
Min-Max	1.48-25.08	2.59-16.16	3.44-16.16	2.59-12.28	0.71-13.36	0.71-13.36	2.70-12.32
LH/FSH							
Ortalama±SD	1.51±0.91	1.18±0.63	1.19±0.76	1.17±0.51	0.84±0.39	0.77±0.39	0.99±0.38
Ortanca	1.35	1.01	0.94	1.01	0.73	0.68	0.79
Min-Max	0.27-4.35	0.49-2.87	0.49-2.87	0.58-2.06	0.26-1.89	0.26-1.89	0.58-1.58
E2 (pg/ml)							
Ortalama±SD	41.68±16.19	45.62±39.67	47.28±42.81	43.78±38.37	40.20±16.51	42.85±19.30	35.12±7.29
Ortanca	41.44	34.00	37.55	26.21	38.02	42.86	37.46
Min-Max	13.59-94.34	10.60-160.70	10.60-160.70	18.06-138.00	14.93-82.58	14.93-82.58	20.40-48.00

Çoklu karşılaştırmalarda anlamlı fark görülen TT, sT, FAI, AMH, LH seviyeleri, LH/FSH oranı, ortalama over hacmi ve folikül sayılarına ilişkin gruplar arasında Conover'in Çoklu Karşılaştırma Testi ile yapılan ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.10 ve 4.11'de sunulmuştur.

PKOS'lu hastalarla K-PCOM(-) grubundaki hastaların yaşları arasında anlamlı fark varken, diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

PKOS'lu hastaların TT, sT ve FAI değerleri, AMH seviyeleri, overyan volüm ve folikül ortalamaları K-PKOM (-) grubu sonuçlarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. PKOS'lu hastalar K-PKOM (+) grubu ile karşılaştırıldığında ise TT dışındaki parametreler için anlamlı farkın devam ettiği görüldü. Yani kontrol grubunda PKOM'un olup olmamasından bağımsız olarak sT, AMH ve over folikül ortalamaları PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.9).

Kızkardeşler ve her iki kontrol altgrubu arasında androjen seviyeleri açısından anlamlı fark yoktu. PKOS-k grubunun AMH değerleri, ortalama overyan volüm ve folikül sayıları K-PKOM (-) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken K-PKOM (+) grubu ile aralarında fark izlenmedi. (Tablo 4.10) Yani PKOS-k grubu ile tüm kontrol grubu arasında bu parametrelerde bulunan anlamlı fark PKOM'un olup olmamasına göre değişmekteydi.

PKOS'dan etkilenen kızkardeşlerin TT, sT, AMH seviyeleri ve ortalama over hacimleri etkilenmeyen kızkardeşlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Etkilenen ve etkilenmeyen kızkardeş grupları PKOM olan ve olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise etkilenmiş kızkardeşlerin AMH seviyeleri, ortalama küçük ve total folikül sayıları aynen PKOS'lu hastalarda olduğu gibi PKOM'un olup olmamasından bağımsız olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Etkilenmeyen kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları K-PKOM (+) grubu ile benzerken buna korele olarak AMH seviyeleri de benzerdi. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları K-PKOM (-) grubundan anlamlı olarak yüksekken, AMH seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.11) (Şekil 4.2).

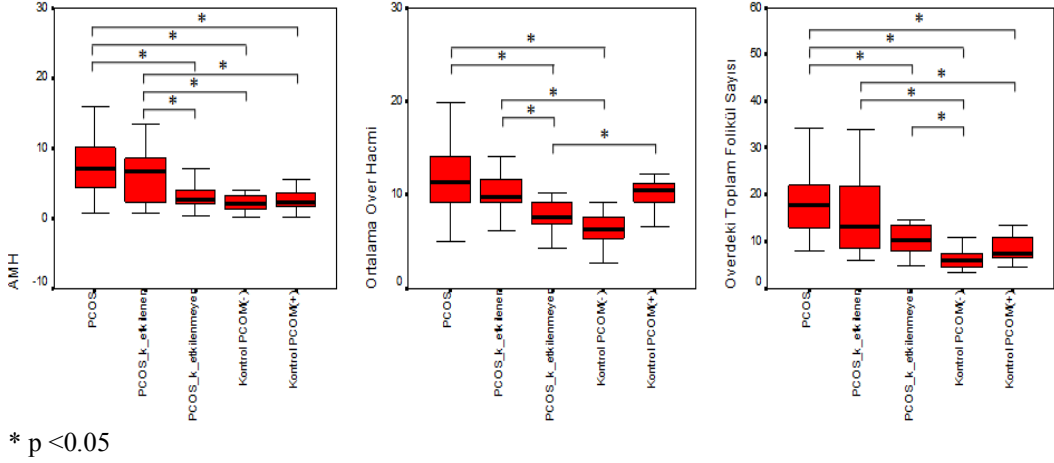
Tablo 4.10 PKOS, PKOS-k, kontrol grupları ve altgruplarının çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin gruplar arasında yapılan Conover'ın Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçlarına ait p değerleri

	PKOS vs PKOS-k	PKOS vs Kontrol	PKOS vs K-PKOM(-)	PKOS vs K-PKOM(+)	PKOS -k vs Kontrol	PKOS-k vs K-PKOM(-)	PKOS-k vs K-PKOM(+)	K-PKOM(+) vs K-PKOM (-)
Yaş (yıl)	p=0.763	p=0.002	p=0.003	p=0.466	p=0.140	p=0.132	p=0.870	p=0.697
TT (ng/mL)	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.082	p=0.562	p=0.845	p=0.328	p=0.404
FAI	p=0.006	p<0.001	p=0.002	p=0.048	p=0.926	p=0.824	p=0.881	p=0.736
FTest (pg/mL)	p=0.019	p<0.001	p=0.006	p=0.020	p=0.755	p=0.828	p=0.730	p=0.868
AMH (ng/ml)	p=0.013	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.011	p=0.014	p=0.084	p=0.722
Ort-vol	p=0.006	p<0.001	p<0.001	p=0.300	p=0.059	p<0.001	p=0.299	p<0.001
Ort-K.fol	p=0.002	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.082	p=0.082
Ort-T.fol	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.125	p=0.068
LH (mlU/ml)	p=0.031	p<0.001	p<0.001	p=0.075	p=0.390	p=0.219	p=0.962	p=0.253
LH/FSH	p=0.198	p<0.001	p<0.001	p=0.048	p=0.038	p=0.015	p=0.456	p=0.159

Tablo 4.11 PKOS, PKOS-k, kontrol grupları ve altgruplarının çoklu karşılaştırılmasında anlamlı fark görülen parametrelere ilişkin gruplar arasında yapılan Conover'in Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçlarına ait p değerleri- devamı

	PCOS vs PCOS-k Etkilenen	PCOS vs PCOS-k Etkilenmeyen	PCOS-k Etkilenen vs PCOS-k Etkilenmeyen	PKOS-k Etkilenen vs K-PKOM(-)	PKOS-k Etkilenen vs K-PKOM(+)	PKOS-k Etkilenmeyen vs K-PKOM(-)	PKOS-k Etkilenmeyen vs K-PKOM(+)
Yaş (yıl)	p=0.519	p=0.971	p=0.481	p=0.885	p=1.000	p=0.054	p=0.535
TT (ng/mL)	p=0.187	p<0.001	p=0.021	p=0.260	p=0.781	p=0.110	p=0.037
FAI	p=0.096	p=0.013	p=0.443	p=0.545	p=0.814	p=0.765	p=0.587
sT (pg/mL)	p=0.834	p<0.001	p=0.015	p=0.115	p=0.123	p=0.186	p=0.294
AMH (ng/ml)	p=0.452	p=0.002	p=0.043	p=0.002	p=0.014	p=0.573	p=0.821
Ort-vol	p=0.398	p<0.001	p=0.037	p<0.001	p=0.906	p=0.215	p=0.044
Ort-K.fol	p=0.132	p<0.001	p=0.140	p<0.001	p=0.026	p=0.023	p=0.532
Ort-T.fol	p=0.104	p<0.001	p=0.138	p<0.001	p=0.040	p=0.031	p=0.653
LH (mIU/ml)	p=0.157	p=0.073	p=0.730	p=0.232	p=0.890	p=0.456	p=0.816
LH/FSH	p=0.246	p=0.463	p=0.773	p=0.068	p=0.626	p=0.037	p=0.437

PKOS, PKOS-k Etkilenen, PKOS-k Etkilenmeyen, K-PKOM (-) ve K-PKOM (+) gruplarının AMH düzeyleri, ortalama over hacimleri ve toplam folikül sayıları Şekil 4.1’de verilmiş, gruplar arasında anlamlı farklılıklar işaretlenmiştir.



Şekil 4.2. PKOS, PKOS-k Etkilenen, PKOS-k Etkilenmeyen, K-PKOM (-) ve K-PKOM (+) gruplarının AMH düzeyleri, ortalama over hacimleri ve toplam folikül sayıları

PKOS ve Kontrol grubu yaşları arasında anlamlı farklılık olduğu ve AMH yaşdan etkilenen bir marker olduğu için AMH açısından karşılaştırmalar yaş ve VKİ’ye göre düzeltilerek tekrarlandı (Tablo 4.12).

1. Modelde yaş ve VKİ’ye göre düzeltme yapıldığında tüm kontrol grubuna göre sırasıyla; PCOS ve PCOS-k gruplarında AMH düzeyi anlamlı yüksek bulunmaya devam etmekteydi (p<0.001 ve p=0.014).

2. Modelde yaş ve VKİ’ye göre düzeltme yapıldığında Kontrol PKOM (-) grubuna göre sırasıyla; PCOS ve PCOS-k gruplarında AMH düzeyi anlamlı yüksek bulunmaya devam ederken (p<0.001 ve p=0.022), Kontrol PKOM (+) grubu ile Kontrol PKOM (-) grupları arasında AMH yönünden anlamlı fark bulunmamaktaydı (p=0.915).

3. Modelde yaş ve VKİ’ye göre düzeltme yapıldığında tüm kontrol grubuna göre sırasıyla; PCOS ve PCOS-k Etkilenen gruplarında AMH düzeyi anlamlı yüksek bulunmaya devam etmekteydi (p<0.001 ve p<0.001). Kontrol grubu ile PCOS-k etkilenmeyen grupları arasında AMH düzeyleri farklılık göstermemekteydi (p=0.856).

4. Modelde yaş ve VKİ'ye göre düzeltme yapıldığında Kontrol PCOM (-) grubuna göre sırasıyla; PCOS ve PCOS-k Etkilenen gruplarında AMH düzeyi anlamlı yüksek bulunmaya devam ederken ($p < 0.001$ ve $p = 0.004$), Kontrol PCOM (-) grubu ile sırasıyla; PCOS-k Etkilenmeyen ve Kontrol PCOM (+) grupları arasında AMH yönünden anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p = 0.914$ ve $p = 0.831$).

Sonuç olarak yaş ve VKİ'ye göre düzeltme yapıldığında AMH açısından yapılan karşılaştırma sonuçlarında bir değişiklik izlenmedi. PKOS, PKOS-k, PKOS-k Etkilenen gruplarının AMH seviyeleri kontrol grup ve altgruplarına göre yüksekliğini korurken, PKOS-k Etkilenmeyen grubu AMH seviyesi kontrol grubu ile benzer bulundu.

Tablo 4.12. Yaş ve VKİ'ye Göre Düzeltme Yapıldığında Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analiziyle Kontrol Grubuna Göre Diğer Grupların AMH Üzerindeki Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Bağımsız Değişkenler	Regresyon Katsayısı	p-değeri	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
1.Model				
YAŞ	-0.019	0.180	-0.047	0.009
VKI	-0.00001	1.000	-0.034	0.034
PCOS	1.088	<0.001	0.743	1.433
PCOS-k	0.572	0.014	0.119	1.024
2.Model				
YAŞ	-0.019	0.185	-0.047	0.009
VKI	0.0002	0.991	-0.034	0.035
PCOS	1.099	<0.001	0.698	1.500
PCOS-k	0.583	0.022	0.085	1.080
K- PCOM (+)	0.031	0.915	-0.540	0.602
3.Model				
YAŞ	-0.033	0.006	-0.057	-0.009
VKI	-0.004	0.808	-0.038	0.030
PCOS	1.059	<0.001	0.704	1.414
PCOS-k Etkilenen	0.928	<0.001	0.369	1.487
PCOS-k Etkilenmeyen	0.059	0.856	-0.582	0.701
4.Model				
YAŞ	-0.033	0.010	-0.057	-0.008
VKI	-0.005	0.788	-0.039	0.030
PCOS	1.037	<0.001	0.627	1.447
PCOS-k Etkilenen	0.904	0.004	0.300	1.508
PCOS-k Etkilenmeyen	0.037	0.914	-0.639	0.713
K- PCOM (+)	-0.056	0.831	-0.573	0.462

4.2 PKOS, kızkardeş ve kontrol gruplarının kendi içlerinde AMH, androjen hormon seviyeleri ve overyan morfolojileri arasındaki ilişkileri

PKOS, PKOS-k ve kontrol gruplarının kendi içlerinde AMH, androjen seviyeleri, ortalama over hacim ve folikül sayıları açısından ilişkileri incelendiğinde, her grupta AMH seviyelerinin ortalama küçük folikül sayıları ile anlamlı olarak pozitif korelasyon gösterdiği izlendi (PKO: $r=0.241$, $p=0.041$; PKOS-k: $r=0.640$, $p=0.002$, kontrol: $r=0.345$, $p=0.034$).

PKOS grubunda AMH ile LH seviyeleri ve LH/FSH oranı arasında da pozitif anlamlı ilişki saptanırken ($r=0.302$, $p=0.010$; $r=0.289$, $p=0.014$), AMH ile androjen hormon seviyeleri arasında hiçbir grupta anlamlı ilişki yoktu.

PKOS ve Kontrol grubunda A ile ortalama over hacmi arasında pozitif anlamlı ilişki varken (PKOS: $r=0.262$, $p=0.023$, Kontrol: $r=0.479$, $p=0.002$), PKOS-k grubunda A ile ortalama küçük folikül sayısı arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulundu ($r=-0.520$, $p=0.016$). Ayrıca PKOS-k grubunda TT ile ortalama over hacmi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki mevcuttu ($r=0.466$, $p=0.029$)

4.3 PKOS, kızkardeş ve anneler arasında ailesel korelasyon analizi sonuçları

PKOS'lu hastalar, kızkardeş ve annelerinin kızkardeş-kızkardeş ve anne-kız arası ailesel korelasyon incelemesinde kızkardeşler arasında hiçbir parametre için anlamlı korelasyon bulunmazken, anne-kız arası ailesel korelasyon incelemesinde, serum DHEAS ve A seviyeleri arasındaki ilişki anlamlı olarak bulundu (0.42 ± 0.15 , $p=0.013$ ve 0.46 ± 0.17 , $p=0.022$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 PKOS, kızkardeş ve anneleri arasında ailesel korelasyon incelemesi sonuçları

		Kızkardeş- kızkardeş ilişkisi	Anne-kız İlişkisi
Yaş	Korelasyon Katsayısı±SD	0.70±0.10	0.50±0.37
	p-değeri	< 0.001	0.315
VKI	Korelasyon Katsayısı±SD	0.10±0.25	0.21±0.34
	p-değeri	0.69	0.610
AMH (ng/ml)	Korelasyon Katsayısı±SD	0.11±0.27	-0.03±0.19
	p-değeri ^a	0.687	0.871
TT(ng/mL)	Korelasyon Katsayısı±SD	0.18±0.23	0.14±0.18
	p-değeri	0.458	0.464
sT (pg/mL)	Korelasyon Katsayısı±SD	0.04±0.26	0.13±0.14
	p-değeri	0.870	0.373
DHEAS (ug/dL)	Korelasyon Katsayısı±SD	0.30±0.21	0.42±0.15
	p-değeri	0.184	0.013
A (ng /mL)	Korelasyon Katsayısı±SD	0.20±0.30	0.46±0.17
	p-değeri	0.523	0.022
SHBG (nmol/L)	Korelasyon Katsayısı±SD	-0.20±0.19	0.03±0.21
	p-değeri	0.309	0.8785

5 TARTIŞMA

Literatürde PKOS'lu hastalarda serum AMH düzeylerinin incelendiği birçok çalışma olmasına rağmen (129, 130, 131), PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde AMH düzeyleri çalışılmamıştır. PKOS'lu hastalar ve yakınlarının biyokimyasal özelliklerinin, DHEAS salınımının regülasyonun genetik faktörlerden etkilendiği hatta polikistik over morfolojisinin PKOS olan ailelerde kalıtsal özelliklerin bir göstergesi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (13, 132). Ancak PKOS özelliklerinden hangisinin kalıtsal geçiş gösterdiği halen çözülmemiş bir soru olarak araştırılmaktadır.

Bu çalışma ile PKOS'lu hastalar ve birinci derece yakınlarında overyan morfolojideki değişiklikler ve androjen sekresyonundaki bozukluğun kalıtsal bir komponenti olup olmadığı araştırılmaya çalışılmıştır. Kızkardeş-kızkardeş ve anne-kız arasındaki AMH ve androjen hormon ilişkilerinin incelenmesi sonucunda anne-kız incelemesinde serum DHEAS ve A seviyeleri arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuş fakat AMH ilişkisi hiçbir grup için anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu PKOS'daki androjen üretiminin regülasyonunda familyal bir komponentin olduğu hipotezini destekleyerek PKOS etyolojisindeki genetik yatkınlık için yeni bir kanıt oluşturmaktadır.

Daha önce Yıldız ve arkadaşları PKOS'lu hastalar ve onların kızkardeşleriyle yaptıkları çalışmada, PKOS'lu hastalar ve kızkardeşlerinin serum DHEAS seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bu bulgunun da PKOS'daki adrenal androjen üretiminin regülasyonunda familyal bir komponentin olduğunu düşündürdüğünü öne sürmüşlerdir (13). Bizim çalışmamız sonucunda ailesel korelasyon incelemesinde kızkardeş-kızkardeş arasında hiçbir parametre için anlamlı korelasyon bulunmazken, anne-kız incelemesinde serum DHEAS ve A seviyeleri arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur. Kızkardeş-kızkardeş arası incelemede hiçbir parametre için anlamlı korelasyon bulunmaması muhtemelen çalışmaya katılan aile ve bir ailedeki etkilenmiş birey sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. DHEAS adrenal bezde üretilen bir hormon iken, A hem over hem de adrenal kaynaklıdır. Dolayısıyla DHEAS ve A için anlamlı bulduğumuz anne-kız arasındaki korelasyon, daha önce öngörülen bilgiye ek

olarak PKOS'daki androjen üretiminin regülasyonunda varsayılan familial komponentin hem adrenal hem overyan androjen üretimi için geçerli olduğunu desteklemektedir.

PKOS patofizyolojisi günümüzde halen karmaşık ve tam olarak aydınlatılmamış bir konu olma özelliğini korumaktadır. Son yıllarda yapılan klinik ve moleküler çalışmalar sayesinde PKOS ile AMH arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (129). PKOS'da, oluşan dominant folikül seçimindeki bozukluk esas olarak suçlanmaktadır. Seçim mekanizmasındaki defekt küçük antral foliküllerde artış ile sonuçlanır ki bu da AMH üretimini artırmaktadır. Sıçanlar üzerindeki çalışmalar AMH'nın, folikül seçiminde bozulmaya neden olacak şekilde, foliküllerdeki FSH hassasiyetini azalttığını göstermektedir (108). PKOS'lu kadınların foliküllerinden çok miktarda E2 üretimi olmadığından bu hastalarda aromataz aktivitesinin azalacağı öne sürülmüştür (126, 133). AMH, aynı zamanda aromataz aktivitesini inhibe ederek PKOS'un derecesini artırmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınların foliküler sıvılarında ve serumlarında AMH seviyeleri yüksek bulunmuştur (15, 126). Daha önceki çalışmalardaki, normal siklusu olan kadınlardan elde edilen sonuçlarda ve PKOS'lu kadınlardaki AMH seviyeleri antral folikül sayısı ile koreledir. Büyüyen folikül sayısındaki 2-3 katlık artış AMH seviyelerinde 2-3 katlık artışla sonuçlanmaktadır (130, 131). PKOS'da, folikülerin sayısının aşırı artışı boyutu 2-5mm ye kadar olan küçük antral foliküllerin sayısının artışına neden olur. İlginçtir ki, bu aşamanın dışındaki foliküllerde, AMH ekspresyonu azalır. Bu nedenle, PKOS'lu kadınlardaki serum AMH düzeylerinin 2-5 mm'lik folikül sayısı ile pozitif ilişkili iken 6-9 mm foliküllerin sayısı ile ilişkili olmaması şaşırtıcı değildir (130). Bu ilişki bizim çalışmamızda da aynı şekilde bulunmuş, AMH ile ortalama küçük folikül sayıları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Birçok çalışmada PKOS'lu hastaların AMH düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuştur (129, 131). Literatürde tanısal kriter olarak folikül sayısının yerine kullanılabilceğini bildiren yeni çalışmalar bulunmaktadır (134, 135). Bir diğer çalışmada, artmış serum AMH düzeyinin PKOS'lu ve PKOid morfolojiye sahip overleri olan hastalarda artmış over rezervini gösterdiği belirtilmektedir. Amenoreik ve oligomenoreik PKOS hastaları karşılaştırıldığında amenoreik grupta

AMH seviyelerinin oligomenoreik gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmekte ve AMH'nın anovulasyon etiopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (136).

PKOS'lu hastalar ve birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda serum TT ve sT seviyeleri PKOS'lu hastaların yakınlarında kontrollere göre yüksek bulunmuştur (1, 137). Yıldız ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS'lu olguların kız kardeşlerinde ve annelerinde LH, A ve DHEAS'ın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (138). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumluluk göstermekte olup PKOS grubunda TT, sT, FAI, LH, LH/FSH, seviyeleri PKOS-k grubunda da LH/FSH seviyeleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

PKOS'lu hastalarda AMH ile androjen hormonlar arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada Eldar-Geva ve ark. hiperandrojenizm varlığına ve yokluğuna göre PKOS'lu kadınların sınıflandırılması sonrası AMH seviyelerini gruplar arasında belirgin olarak farklı bulmuşlardır. Her iki grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AMH seviyeleri artmış olarak bulunmuştur, ancak hiperandrojenizm ve PKO olan kadınlarda seviyelerin daha da artmış olduğu bulunmuştur. İlginç olarak, küçük antral folikül sayısı açısından iki PKO grubu arasında farklılık bulunmamış ve serum AMH düzeyleri ile folikül sayısı ve testosteron seviyelerinin bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). Yazarlar bu sonuçların, görülmeyen folikül havuzunun artmış androjen düzeylerinin varlığında daha da artmış olabileceğini düşündüğünü öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da hiperandrojenemisi olan ve olmayan PKOS'lu hastaların AMH seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmasına rağmen bahsedilen çalışmanın aksine gruplar arasındaki karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kızkardeşlerin 12'sinin (%55.5) PKOS'dan etkilenmiş yani PKOS'lu olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalardan yalnızca 3 tanesinin daha önceden PKOS tanısı vardır. Literatürde PKOS'lu hastalar ve kızkardeşlerinin birlikte incelendiği çalışmalarda etkilenmiş olma kriteri olarak PKOS karakteristiklerinden PKOM ya da hiperandrojenemi varlığı alınmıştır (137, 140, 141). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak kızkardeşlerin

etkilenmiş olma kriteri olarak Rotterdam kriterlerinden birinin varlığı değil en az ikisinin birlikteliği kullanılmıştır. Yani PKOS'lu hastaların kızkardeşlerinin kaçının Rotterdam kriterlerine göre PKOS'lu olup olmadığı belirlenmiş ve karşılaştırmalar ona göre yapılmıştır. PKOS'lu olan kızkardeşlerin PKOS grubu ile, PKOS'dan etkilenmemiş kızkardeşlerin de kontrol grubu ile benzer özellikler taşıdığı görülmektedir. AMH folikül sayısına bağımlı bir marker olduğundan kontrol grubunda PKOM varlığının etkisini ortadan kaldırmak için kontrol grubu PKOM (+) ve PKOM (-) olarak altgruplara bölünerek incelenmiştir.

PKOS'lu hastaların sT, AMH ve over folikül ortalamaları kontrol grubunda PKOM'un olup olmamasından bağımsız olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kızkardeş grubu ile kontrol grubu arasında AMH değerleri, ortalama overyan volüm ve folikül sayıları arasında bulunan anlamlı fark PKOM'un olup olmamasına göre değişmiştir. PKOS'lu hastaların androjen seviyeleri ve ortalama over hacim ve folikül sayıları beklendiği gibi etkilenmiş PKOS-k ile benzer bulunmuştur. Etkilenmiş kızkardeşlerin AMH seviyeleri, ortalama küçük ve total folikül sayıları aynen PKOS'lu hastalarda olduğu gibi PKOM'un olup olmamasından bağımsız olarak kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek seyretmiştir. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları K-PKOM (+) grubu ile benzerken buna korele olarak AMH seviyeleri de benzer bulunmuştur. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları K-PKOM (-) grubundan anlamlı olarak yüksekken AMH seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ortalama folikül sayılarındaki anlamlı fark muhtemelen etkilenmemiş kızkardeş grubunun %50'sinde PKOM varlığından kaynaklanmaktadır. Folikül sayılarının kontrol grubundan farklı olmasına rağmen AMH'nın etkilenmemiş kızkardeşlerde kontrol grubu ile benzer olması AMH'nın daha seçici olabileceğini düşündürmektedir. Ancak karşılaştırma yapılan bu iki grubun katılımcı sayıları çok azdır ve bu bulguların daha fazla katılımcılı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Johnstone ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PKOS olmayıp sadece PKOM'u olan normal kadınlarda AMH ve testosteron seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (142). Daha az katılımcı ile yapılan başka çalışmalarda ise androjen seviyelerinde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (143, 144). Bizim

çalışmamızda ise PKOM'si olan ve olmayan kontrol grubunda AMH ve androjen seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Günümüzde gelişmiş rezolusyonlu ultrasonografi cihazlarının kullanımı ile artık 1-2 mm'lik foliküller de sayılabilmekte ve bu da Johnstone ve ark. da belirttiği gibi normal popülasyonda PKOM tespitini artırmaktadır (142). Dewailly ve ark. da aynı tezi savunarak esasında Rotterdam kriterlerinde 12 ve üzeri olarak belirtilen antral folikül sayısının yeni ultrasonografi cihazlarının kullanımının yaygınlaşması ile değişmesi gerektiğini vurgulayarak, bu kriterin 19 olması gerektiğini, hatta AMH düzeyinin bu ölçümlerden daha gerçekçi bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır (134).

Sonuçlarımıza göre kızkardeşlerde etkilenmişliği belirleyen en önemli özellik AMH yüksekliği ve PKOM varlığı gibi gözükmemektedir. Çünkü TT ve sT seviyeleri PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, etkilenmiş kızkardeşlerle benzer bulunmuştur. Ancak etkilenmiş kızkardeşlerin TT ve sT seviyeleri ise kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı değildir. AMH yüksekliği ve PKOM varlığı ise etkilenmiş kızkardeşlerde PKOS'lu hastalarda olduğu gibi kontrol grubundan anlamlı olarak farklıdır. Bu sonuç iki şekilde yorumlanabilir. Birincisi çalışmamızda PKOS tanısı alan kızkardeşler, semptomu olup başvuran kardeşlerine göre sendromdan daha az etkilenmiştir ve en baskın özellikleri overyan morfolojilerindeki PKO görünümüdür. İkincisi ise etkilenmiş kızkardeşlerin sayısı az olduğundan androjen profilinde kontrol grubuna göre olabilecek farklılıklar ortaya çıkamamıştır. Bu bulguların desteklenmesi için daha fazla katılımcının katıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde PKOS'un, obezite ve insülin rezistansına sekonder geliştiği bilinen hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları gibi sorunların işaretçisi olan bir Halk Sağlığı problemi olarak görülmesi gerekmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamız ve daha önceki çalışmalarda gösterilen ailesel yatkınlığın da göz önünde bulundurularak ailede PKOS'lu olan diğer bireylerin de tespit edilmesi önemlidir. Bu çalışma ile belirlediğimiz en önemli sonuç kızkardeşlerde etkilenmişliği belirleyen en önemli özelliğin AMH yüksekliği ve PKOM varlığı olduğudur. Ancak etkilenmemiş kızkardeşlerde folikül sayısı yüksekken AMH'nın kontrol grubu ile benzer olması AMH'nın daha güvenilir olabileceğine

işaret etmektedir. Ayrıca PKOS'da androjen üretiminin regülasyonunda familyal bir komponentin olduğunun da çalışmamız ile gösterilmiş olması ileriki çalışmalara bir basamak görevi yapması açısından çok anlamlıdır.

6 SONUÇLAR

1. Çalışmamızda kızkardeşlerin 12'si (%55.5) annelerin 6'sının (%28,6) PKOS'dan etkilenmiş yani PKOS'lu olduğu tespit edilmiştir.
2. PKOS'lu hastaların sT ve AMH seviyeleri, ortalama over hacimleri, folikül sayıları sağlıklı kontrol grubuna ve kızkardeşlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
3. PKOS'lu hastaların etkilenmiş kızkardeşlerinin ortalama over hacimleri, folikül sayıları ve AMH seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek PKOS'lu hastalar ile benzer bulunmuştur.
4. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları K-PKOM (+) grubu ile benzerken buna korele olarak AMH seviyeleri de benzer bulunmuştur. Etkilenmemiş kızkardeşlerin ortalama folikül sayıları K-PKOM (-) grubundan anlamlı olarak yüksekken AMH seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Folikül sayılarının kontrol grubundan farklı olmasına rağmen AMH'nin etkilenmemiş kızkardeşlerde kontrol grubu ile benzer olması AMH'nin daha seçici olabileceğini düşündürmektedir. Ancak karşılaştırma yapılan bu iki grubun katılımcı sayıları çok azdır ve bu bulguların daha fazla katılımcılı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.
5. Kızkardeşlerde etkilenmişliği belirleyen en önemli özellik AMH yüksekliği ve PKOM varlığı gibi gözükmektedir.
6. Ailesel korelasyon incelemesinde kızkardeş-kızkardeş arasında hiçbir parametre için anlamlı korelasyon bulunmazken, anne-kız incelemesinde serum DHEAS ve A seviyeleri için PKOS'lu hastalar ve anneleri arasında anlamlı korelasyon bulunması PKOS'daki androjen üretiminin regülasyonunda familial bir komponentin olduğu hipotezini desteklemektedir. DHEAS adrenal bezde üretilen bir hormon iken, A hem over hem de adrenal kaynaklıdır. Dolayısıyla DHEAS ve A için anlamlı bulduğumuz anne-kız arasındaki korelasyon, PKOS'daki androjen

retiminin regülasyonunda varsayılan familyal komponentin hem adrenal hem overyan androjen üretimi için geçerli olduğunu desteklemektedir.

7 KAYNAKLAR

1. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75(1):53-58
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078–82.
3. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:235– 45.
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45.
5. Speroff L, Fritz MA. Anovulation and The Polycystic Ovary. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7th Ed, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2005: 465-491.
6. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12:2641-8
7. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:653– 8.

8. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 43481). *N Engl J Med* 1957;108:257–62.
9. Hutton C, Clark F. Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 1984;59:64–5.
10. Lorenzo EM. Familial study of hirsutism. *J Clin Endocrinol* 1970;31: 556–64.
11. Janhanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:478–86.
12. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Sánchez F, Cassorla F, Sir-Petermann T. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2739-43.
13. Yıldız BO, Goodarzi MO, Guo X, Rotter JI, Azziz R. Heritability of dehydroepiandrosterone sulfate in women with polycystic ovary syndrome and their sisters. *Fertil Steril* 2006;6:86.
14. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P. Anti-mullerian hormone and anti mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951–62.
15. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A. Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:962–5.
16. La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A. Serum anti-mullerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85:1547–9.
17. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131:1–9.

18. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006;21:3103–7.
19. Joop Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian Hormone Serum Concentrations in Normoovulatory and Anovulatory Women of Reproductive Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):318-23.
20. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29,181-191.
21. Pabuçcu R. Polikistik Overyan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001;23-27.
22. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach in Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications,1992:377-38.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19: 41-47
24. Orio F, Azziz R. Androgen Excess Society Annual Meeting Committee; Androgen Excess Society. *Fertil Steril* 2006;86(5):1318-20
25. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* 2010 Nov;94(6):2197-201.
26. Hutton C, Clark F. Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 1984; 59: 64 –5.
27. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.

28. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006; 113:1210-7.
29. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903.
30. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28: 397-407.
31. Acien P, Ouereda F, Matallin P. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72: 32-40.
32. Clayton RN, Agden V, Hodgkinson J. How Common are polycystic ovaries in normal women and What is their significance for the fertility of the population CE. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127-34.
33. Farguhar CM, Birdsall M. The Prevalance of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;34:67-72.
34. Michelmore K, Balen A. Prevalance and clinical features of polycystic ovary syndrome in 224 young female volunteers. *HRA* 1998; 12:52-62.
35. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility*. 7 th Edition 2010;470-49:1177-1205.
36. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990;5: 357-16.
37. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323

38. Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1195-96. - 56
39. Acien P, Ouereda F, Matallin P. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72: 32-40.
40. Barnes R, Rosenfeld R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386-399
41. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903.
42. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999;18:403-413.
43. Ober C, Weil S, Steck T. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated With human leukocyte antigen DQAI*0501. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 1803-1806
44. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology* 1984; 2: 244-246.
45. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R\V, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158 - 1165.
46. Şeftalioğlu A, Genel İnsan Embriyolojisi. Ankara, 1996
47. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:487-522 and 1013-1132.
48. Fıçıcıoğlu C, Api M, Özden S. The number of follicles and ovarian volume in the assessment of response to clomiphene citrate treatment in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetricia et gynecologica Scandinavica* 1996; 75: 917-921.

49. Nardo LG, Buckett WM, White D, Digesu AG, Franks S, Khullar V. Threedimensional assesment of ultrasound features in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome *Human Reproduction* 2002;117:1052-1055.
50. Yen SSC, Jaffe RB. *Reprodctive endocrinology: physiology and clinical manadement*. Philadelphia: W. B. Saunder, 1986; 462.
51. Kauppinen –Makelin. Polycystic ovary disease. *Obstet Gynecol* 1990;33:3
52. Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1981;35:371
53. Coulam CB, Annegers JF, Kraz JC. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61:403.
54. Moroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1981; 273: 305.
55. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assesment of body hair in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;24:1440.
56. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815.
57. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalavce of the polycystic ovarian syndrome in unselected Black and White women of the Southeastern United States: A propective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078.
58. Patel SR, Korytkowski M. Polycystic ovarian syndrome. *Women’s Health in primary care* 2000; 3: 55-59.
59. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1989; 38: 1165.

60. Hollman M, Runnebaum B and Gerhard. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:476-83.
61. Curry TE, Dean DD, Sanders SL. The role of ovary proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 1989;54:501-521.
62. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 4th edition. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, p 487-550.
63. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853.
64. Baird DT, Ledger WL, Glasier AF. Induction of ovulation –cost effectiveness and future prospects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1990;4:639-650.
65. Hornnes P, Hornnes P, Giroud D, Howles C, Loumaye E. Recombinant human follicle –stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization Group II anovulatory woman. *Fertil Steril* 1993; 60: 724-726.
66. Lanzone A, Lanzone A, Fulghesu AM, Spina MA, Apa R, Menini E, Caruso A, Mancuso S. Successful induction of ovulation and conception with combined gonadotropin releasing hormone agonist plus highly purified follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1253-1258 .
67. Daya S, Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999;14:9:2207-2215.
68. Dunaif A, Gren G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical histological and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:590.

69. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive Insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;96(2): 801.
70. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe B. Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute females. *Fertil Steril*, 1981;35: 29.
71. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: A common finding in normal woman. *Lancet*, 1988;2:870.
72. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Endocrin Rev* 1997; 18(6): 774.
73. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome p450c17alpha activity and serum free testosterone after reduction of Insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;61:335.
74. Berg C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor 1 and Insulin. *Fertil Steril* 1993;59: 323.
75. Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi. Clinical features and circulating gonadotropin, polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057.
76. Connever CA, Lee PDK, KanaleyJA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein -1 obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1355.
77. Horton R, Hawks D, Lobo R. 3 alpha,17 beta-androstenediol glucuronide in plasma: A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J Clin Invest* 1982; 69:1203.
78. Sutton C. The limitations of laparoscopic ovarian biopsy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 317.

79. Surrey ES, De Ziegler D, Gambone JC, Judd HL. Preoperative localization of androgen –secretion tumors: clinical, endocrinologic, and radiologic evaluation of ten patients. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1313.
80. Dewailly D, Robert Y, Helin I. Ovary stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 557- 62.
81. Meldrum DR, Abraham GE. Peripheral and ovarian venous concentrations of various steroid hormones in virilizing ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1979;53:36.
82. Filicori M, Fglamigni C. Sonographic characteristics of PCO: sensitivity and specificity. In *the ovary: regulation, Dysfunction and treatment* Amsterdam Elsevier science, 1996:303-9.
83. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ and Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992; 183: 421-3.
84. Balen AH, Dunger D. Pubertal maturation of the internal genitalia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:164-165.
85. Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000;15:24-28.
86. Legro RS, Driscoll D. Strauss 3rd JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14956–14960.
87. 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.
88. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7: 3–7.

89. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653-658.
90. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 631-643.
91. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 161-165.
92. Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A, Epplen JT, Schatz H. Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 519-23.
93. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary- syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53: 217-256.
94. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. Polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4174-4180
95. SanMillan JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF. Role of the pentanucleotide (TTTTA)_n polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001;75:797-802.
96. Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for cyp21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1315-1317.
97. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Davies TF. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 446-449.

98. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986; 45: 685–98.
99. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev* 2001;22(5):657-674.
100. Knebelmann B, Boussin L, Guerrier D, Legeais L, Kahn A, Josso N. Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:3767–71.
101. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79: 415–25
102. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836–44.
103. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951–62.
104. Salmon NA, Handyside AH, Joyce IM. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Hum Mol Genet* 2004;266:201–8.
105. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179: 25–32.

106. Imbeaud S, Carre-Eusebe D, Rey R, Belville C, Josso N, Picard JY. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Hum Mol Genet* 1994;3:125–31.
107. Ingraham HA, Hirokawa Y, Roberts LM, Mellon SH, McGee E, Nachtigal MW. Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Prog Horm Res* 2000;55: 53–67.
108. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143: 1076–84.
109. Di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, Cate RL, Josso N, Vigier B. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994;2:553–8.
110. Tsafiriri A, Picard JY, Josso N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. *Biol Reprod* 1988;38: 481–5.
111. Kim JH, Seibel MM, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Ransil BJ, Hametz PA. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75: 911–7.
112. Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:711–4.
113. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 571–6.

114. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstruel cycles. *Fertil Steril* 2000;73: 859–61.
115. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstruel cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004;19: 2738–41.
116. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granuloza cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 540–44
117. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12: 545–8.
118. De Vet A, Loven JS, De Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77: 357–62.
119. Van Rooij, I.A, Tonkelaar, I, Broekmans FJ, Looman CW, Schefferde GJ, Jong FH. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11: 601–6.
120. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003;18:328–32
121. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum İnhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003;18:323–7.

122. Richardson SJ, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592,13-20.
123. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A. Anti- Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* 2005;20,1569–72
124. Mulders AG, Laven JS, Eijkemansde MJ, Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004;19:2036–42
125. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002;77:141–6.
126. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 941–5.
127. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004;82:970–2.
128. SAGE (2004): *Statistical Analysis for Genetic Epidemiology*, Release 5.0. Computer program package from the Department of Epidemiology and Biostatistics, Rammelkamp Center for Education and Research, MetroHealth Campus, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.
129. Parco S, Novelli C, Vascotto F, Princi T. Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome. *Int J Gen Med* 2011;4 759–763.
130. 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;10:77–83.

131. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S & Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957–5962.
132. Franks S, Webber LJ, Goh M, Valentine A, White DM, Conway GS, Wiltshire S, McCarthy MI. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3396-402.
133. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3686–3691.
134. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of PCOS: Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26:3123-3129.
135. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 941–5.
136. Park A S, Lawson MA, Chuan SS, Oberfield SE, Hoeger KM, Witchel SF, Chang J. Serum Anti-Müllerian Hormone Concentration are Elevated in Oligomenorrheic Girls without Evidence of Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1786-1792.
137. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang S C, Dunaif A. Insulin Resistance in Sisters of Women with Polycystic Ovary Syndrome: Association with Hyperandrogenemia Rather Than Menstrual Irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2128-2133.

138. Yıldız OB, Yaralı H, O guz H, Bayraktar M. Glucose Intolerance, Insulin Resistance and Hyperandrogenemia in First Degree Relatives of Women with Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-2036.
139. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814–1819.
140. J, Barber TM, Webber L, Conway GS, McCarthy MI, Franks S. Determinants of dyslipidaemia in probands with polycystic ovary syndrome and their sisters. *Clin Endocrinol* 2011;74:714-9.
141. Raskauskiene D, Jones PW, Govind A, Obhrai M, Clayton RN. Do polycystic ovaries on ultrasound scan indicate decreased insulin sensitivity in sisters of women with polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2063-7.
142. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, Trevithick D, Sternfeld B, Murphy R, Addaun-Andersen C, McConnell D, Pera RR, Cedars MI. The polycystic ovary post-rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4965-72.
143. Legro RS, Chiu P, Kunesman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571–2579.
144. Norman RJ, Hague WM, Masters SC, Wang XJ. Subjects with polycystic ovaries without hyperandrogenaemia exhibit similar disturbances in insulin and lipid profiles as those with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1995;10:2258–2261.