



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN
ANOENİTAL UZUNLUğUNUN HASTALIK TANISI İLE
İLİşKİSİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. AYşE NUR ÇÜMEN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN
ANOENİTAL UZUNLUĞUNUN HASTALIK TANISI İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŐTIRILMASI**

Dr. AYŐE NUR ÇÜMEN

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Fatma Ferda Verit ATMACA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1) POLİKİSTİK OVER SENDROMU	2
2.1.a) Tanımı ve tarihçesi:	2
2.1.b) İnsidansı:	2
2.1.c) Tanı	3
2.1.d) Klinik Bulgular:.....	9
2.1.e) Laboratuvar değerlendirme :	12
2.3 UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ	23
2.3.a) Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet:.....	23
2.3.b) Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar:	23
2.3.c) Jinekolojik Maligniteler:.....	23
2.3.d) Polikistik over sendromu ve obezite :	25
2.3.e) PKOS ve insülin rezistansı, hiperinsülinemi hiperandrojenizm	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR	32
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKÇA	40

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, saygıdeğer hocam, klinik Őefim Sayın Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca' ya,

Asistanlık eğitimim bilgi ve tecrübelerini hoŐđörüyle aktaran değerli idari Őefim Op.Dr.Besim Haluk Bacanakgil'e,uzmanlarımız sayın Doğ.Dr.Ali Galip Zebitay'a, sayın Op.Dr.Emre Sinan GÜngör'e ,sayın Op.Dr.Güler AteŐer'e ,sayın Op.Dr.Hürkan Akyol'a ve diğer saygıdeğer uzmanlarıma,

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıŐtıđım bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma, tüm hemŐire ve personel arkadaşlarıma,

Sevgi ve desteklerini hayatımın her aŐamasında hissettiren, insani ve ahlaki değerlerle beni büyüten ,özellikle tıp fakóltesi ve zorlu asistanlık sürecinde bana hep destek veren bugünümün mimarları canım Babam, canım Annem ve biricik Ađabeyime sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotrop hormon
AES:	Androgen Excess Study
AGU:	Anogenital uzunluk
ASRM:	American Society for Reproductive Medicine
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DM:	Diabetes mellitus
E2:	Estradiol
ESHRE:	European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GATA4 :	GATA bağlayan protein 4
GnRH:	Gonadotropin-releasing hormon
HDL:	High dansite lipoprotein
IGF:	Insulin growth factor
IGFBP-1 :	İnsülin growth faktör binding protein-1
KAH:	Koroner arter hastalığı
LDL:	Low dansite lipoprotein
LH:	Lüteinizan hormon
NIH:	National Institutes of Health
PKOS:	Polikistik over sendromu
SF1:	Steroidojenik Faktör 1
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SRY:	Sex determining region on the Y chromosome
St:	Serbest Testosteron
StAR :	steroidojenik akut regülatör protein
TDF:	testiküler determining factor
TVUSG:	Transvajinal ultrasonografi
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	World Health Organization
WT1:	Wilms Tümör 1

TABLULAR LİSTESİ

Tablo:1 National Institutes of Health (NIH) 1990 tanı kriterleri	5
Tablo:2 Modifiye NIH ve National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 1990 tanı kriterleri	5
Tablo:3 European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından Rotterdam 2003 kriterleri	6
Tablo:4 AE-PCOS kriterleri 2009.....	6
Tablo:5 NIH 2012 extension of ESHRE/ASRM 2003 kriterleri.....	7
Tablo:6 PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı.....	11
Tablo:7 PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar.....	12
Tablo:8 Androjenlerin üretiminin vücutta dağılımı	14
Tablo:9 WHO'nun Obezite sınıflandırması.....	27
Tablo :10 PKOS(+) ve PKOS(-) olan hastalarda değişkenlerin karşılaştırılması.....	32
Tablo:11 Değişkenlerin PKOS(+) fenotipleri ile karşılaştırılması	33
Tablo:12 Anogenital mesafenin değişkenlere göre değerlendirilmesi.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Polikistik overlerin anatomik görüntüsü.....	8
Şekil 2: Polikistik overin sonografik görüntüsü.....	8
Şekil 3: Ferriman Gallwey Skorlaması	10
Şekil 4: Adrenal bezde steroid hormon sentez basamakları.....	14
Şekil 5: kolesterol dönüşüm basamakları.....	15
Şekil 6: insülin metabolizması.....	17
Şekil 7: cinsiyetin belirlenmesi.....	20
Şekil 8: dişi ve erkek fetusun haftalara göre anogenital gelişimi.....	22
Şekil 9: anogenital uzunluk ölçümü.....	31

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu tanısı(PKOS) almış hastalarda non invaziv bir test olarak anogenital uzunluğun tanıda bir belirteç olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, Eylül 2018 itibarı ile T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Süleymaniye Kadın Doğum Ve Hastalıkları Ek Hizmet Binası polikliniklerine başvuran polikistik over sendromu tanısı almış ve PKOS tanısı almamış sağlıklı hastalar karşılaştırılmış, anogenital uzunluğun PKOS tanısında ki ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen PKOS ve kontrol hastalarının yaşları 18-49 arasında değişmekte olup ortalama 31.3 ± 6.31 , vücut kitle indeksi ortalama $25.91 \pm 5.01 \text{ kg/m}^2$ FSH değeri ortalama $8.45 \pm 9.92 \text{ mIU/ml}$, LH değeri ortalama $7.85 \pm 8.32 \text{ mIU/ml}$, testesteronun ortalama değeri ise $54.6 \pm 27.4 \text{ ng/dL}$ dir. Klitoris-forset arası mesafe ortalama $5.45 \pm 1.16 \text{ cm}$ forset-anüs arası mesafe ortalaması $2.51 \pm 0.83 \text{ cm}$, klitoris –anüs arası mesafenin ortalaması ise $8.08 \pm 1.16 \text{ cm}$ dir.

Yapılan anogenital uzunluk ölçümleri kıyaslandığında PKOS olanlarda klitoris-forset arası mesafe ortalama $5.70 \pm 1.30 \text{ cm}$, forset-anüs arası mesafe ortalama $2.30 \pm 0.70 \text{ cm}$, klitoris-anüs arası mesafenin ortalaması ise $8.20 \pm 1.20 \text{ cm}$ 'dir. PKOS fenotipleri ayrı ayrı incelendiğinde gruplar arasında bir farklılık görülmemiştir. Aynı şekilde kontrol grubunda klitoris-forset arası mesafenin ortalaması $5.20 \pm 1.00 \text{ cm}$, forset-anüs arası mesafenin ortalaması $2.80 \pm 0.91 \text{ cm}$, klitoris-anüs arası mesafenin ortalaması ise $8.00 \pm 1.10 \text{ cm}$ 'dir.

PKOS olan grupta klitoris –forset, PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha uzundu. PKOS olan grupta forset-anüs, PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. PKOS olan ve olmayan grupta toplam mesafe olan klitoris-anüs arası mesafe anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Aynı şekilde PKOS alt gruba ayrıldığında kontrol grubuna göre kıyaslandığımızda benzer sonuçları elde ettik.

PKOS hastalarında ve kontrol grubunda yapılan laboratuvar testleri ile anogenital mesafe istatistiksel olarak incelendiğinde; klitoris –forset, forset-anüs, klitoris-anüs mesafesi ile değeri testesteron değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Klitoris-forset ve klitoris-anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. Forset-anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Klitoris –forset ve klitoris-anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında

anlamli ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Forşet-anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamli ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. PKOS grupları incelendiğinde; gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), FSH, LH arasında anlamli ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmezken, grup I, II, III 'den farklı olarak grup IV de testesteron değeri anlamli ($p < 0.05$) farklılık göstermiş ve daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Polikistik over sendromu, çok sayıda farklı gen ile çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olan, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Güncellenen PKOS tanı kriterlerine ek olarak non invaziv ve kolay bir yöntem olan anogenital uzunluğun ölçümü ile teşhisin daha erken konulmasına yardımcı olabileceği ve oluşabilecek metabolik hastalıkların da bu sayede önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda PKOS hastalarında klitoris-forşet arası mesafenin uzun, forşet-anüs arası mesafenin ise kısa olması hastalığın tanısının konulmasında yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada da olduğu gibi bizim çalışmamızda da PKOS hastalarında anogenital mesafe ölçümleri ile testesteron seviyeleri arasında anlamli bir ilişki bulunamamıştır. Fakat testesterondan değeri farklı olarak Forşet-anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamli negatif korelasyon, Klitoris – forşet ve Klitoris-Anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamli negatif korelasyon gözlenmiştir. Anogenital mesafenin değişmesinin androjenlere intrauterin hayatta maruziyeti fikri, birçok çalışma tarafından desteklenmiştir ve AGU (anogenital uzunluk) ile PKOS varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda androjen seviyelerinin PKOS hastalarında yüksek olması ve anogenital mesafenin uzunluğunun PKOS'larda fazla olması intrauterin hayatta ve gelişim sürecinde androjen maruziyeti sonucu anogenital mesafeyi etkilediğini düşündürmektedir.

Bu yüzden erken tanı için; anovulasyon, infertilite, hirsutizm veya ailede PKOS hikayesi olanlarda anogenital uzunluk ölçümünün rutin pratiğe konulabileceğini, yaptığımız bu çalışmanın istatistiksel olarak anlamli olması ve literatürde ki diğer yayınlarla da desteklenmesinden dolayı hastaların prognozunu iyi yönde etkileyebileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Aim: The diagnosis of polycystic ovary syndrome was intended to be a marker of the diagnosis of anogenital length to try a non-rare test.

Methods: In this study, the relationship between healthy patients diagnosed with polycystic ovary and PCOS without any diagnosis of PCOS was investigated in Süleymaniye Gynecology and Obstetrics Clinic of Istanbul Training and Research Hospital of Health Sciences University from September 2018.

Results: Bulgular: The mean age of PCOS and control patients included in the study ranged from 18 to 49 years, mean 31.3 ± 6.31 , mean body mass index 25.91 ± 5.01 kg / m² FSH value 8.45 ± 9.92 mIU / ml, LH value 7.85 ± 8.32 mIU / ml, mean testosterone value is 54.6 ± 27.4 ng / dL. The mean distance between clitoris-forchhet is 5.45 ± 1.16 cm, mean distance between the forchette and anus is 2.51 ± 0.83 cm, and the mean distance between clitoris and anus is 8.08 ± 1.16 cm.

When the anogenital length measurements were compared, the mean clitoris-forchet distance was 5.70 ± 1.30 cm, the mean distance between the forchet-anus was 2.30 ± 0.70 cm, and the mean distance between the clitoris-anus was 8.20 ± 1.20 cm. There was no difference. Likewise, the mean clitoris-forchette distance was 5.20 ± 1.00 cm, the distance between the forchet-anus was 2.80 ± 0.91 cm, and the mean clitoris-anus distance was 8.00 ± 1.10 cm in the control group.

In the group with PCOS, clitoris –forchet was significantly longer ($p < 0.05$) than the group without PCOS. In the group with PCOS, the forchet-anus was significantly lower ($p < 0.05$) than the group without PCOS. The total distance was not significant ($p > 0.05$) in the group and without PCOS.

When laboratory tests and age were examined statistically in PCOS patients and control group; no significant correlation ($p > 0.05$) was found between clitoris –forchet, forchet-anus, clitoris-anus distance and testosterone value.

There was no significant correlation between clitoris-forchet and clitoris-anus and LH ($p > 0.05$). There was a significant negative correlation ($p < 0.05$) between forchet-anus distance and LH. There was a significant negative correlation between clitoris-forshet and clitoris-anus and FSH ($p < 0.05$). No significant correlation was found between forchet-anus

and FSH ($p > 0.05$). When PCOS groups were examined, there was no significant correlation ($p > 0.05$) between age, BMI, FSH, LH, but testosterone value was significantly different in group IV ($p < 0.05$) and lower than group I, II, III.

Conclusions: Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinopathy in women of reproductive age, a result of the interaction of many different genes and environmental factors. In addition to the updated diagnostic criteria for PCOS, we believe that the measurement of anogenital length, which is a non-invasive and easy method, may help to make the diagnosis earlier and that metabolic diseases can be prevented in this way.

In our study, unlike other studies, we think that the clitoris-forchet distance is long and the distance between the forchet and anus is shorter, which may help in the diagnosis of the disease. As in a study, no significant correlation was found between anogenital distance measurements and testosterone levels in PCOS patients.

However, unlike the testosterone value, there was a significant negative correlation between the distance, between the forchette-anus and LH, and a significant negative correlation between the clitoris –forset and clitoris-anus and FSH. The idea of changing anogenital distance and exposure to androgens in intrauterine life has been supported by many studies and has shown a relationship between AGD and the presence of PCOS.

In our study, androgen levels were high in PCOS patients and the length of anogenital distance was higher in PCOS, suggesting androgen exposure during intrauterine life and development. Therefore, for early diagnosis; We think that anogenital length measurement can be put into routine practice in patients with anovulation, infertility, hirsutism or PCOS history in the family.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu üreme çağında ki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. Bu hastalık aynı zamanda overyan hiperandrojenemi olarak da anılan bir sendromdur. Prevalansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak % 6-8 civarındadır (1).Metabolik bir sendrom olarak kabul edilen ve üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanan bir endokrin patoloji olan polikistik over sendromunda kadınların büyük bir kısmında (değişik çalışmalara göre % 30–70) insülin rezistansına rastlanmaktadır ve dolayısıyla bu kadınlarda Tip II diabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının riski de artmıştır.

PKOS, DM ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi uzun dönemdeki sağlık problemleri ile ilişkisi iyi bilinen bir endokrin-metabolik hastalıktır. PKOS'taki kardiyovasküler risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

Bu çalışmada; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi ek hizmet binası Kadın Doğum Polikliniğine başvuran polikistik over sendromlu hastaların tanısının konulmasında diğer tanı kriterlerine ilave olarak non invaziv bir test olarak anogenital uzunluk ölçümü değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yapılacak olan klinik değerlendirmelerin ve biyokimyasal testlerin sonuçlarının her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bulunması halinde PKOS'lu hastaların anogenital uzunluğun ölçülmesi, bu olgularda var olan hastalığın tespiti, ileride gelişebilecek metabolik sendromun erken tanısı ve farkındalığın sağlanması açısından tüm klinisyenlere yardımcı olacaktır .

2. GENEL BİLGİLER

2.1) POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.a) Tanımı ve tarihçesi: *Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal* 1935 yılında kadınlarda anovulasyon ile ilişkili bir sendrom tanımlamışlardır. Bu sendrom; dördü obez, amenoreik, hirsutik ve büyük polikistik görünümde overleri olan yedi kadında tanımlanmıştır. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya SteinLeventhal Sendromu demişlerdir. Bu hastaların over dokularının $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ 'ü kadarlık kısmına kama rezeksiyon yapıp, tümünde menstruel siklusun normale döndüğünü, ikisinde de gebelik sağlandığını belirtmişlerdir(3).

1958'de *McArthur, Ingersoll ve Worchester* bu tanımlanan hasta grubunda idrar lüteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlar ve sonraki yıllarda yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır. *Yen*; 1980'de polikistik over (PKO) olan hastalarda gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu tespit etmiştir. Serum LH/FSH (folikül stimüle edici hormon) oranının LH lehine bozulması 1980'li yıllarda tanıda yer almıştır. *Fox ve Robinson'un* yaptıkları çalışmalar sonunda LH/FSH oranı yerine serum düzeyleri kullanılmaya başlanmıştır. *Saurberi ve Cooperberg* tarafından 1981'de ilk kez USG'de 'polikistik over görünümü' tariflenmiştir. Daha sonra transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kullanımı ile değerlendirme yapmanın daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (1).

Polikistik over ve polikistik over sendromu birbirlerinden farklı kavramlardır. Ultrasonografik olarak polikistik over yapısı herhangi bir klinik veya laboratuvar patolojisi bulunmayan kadınlarda görülebilmektedir. PKOS ise oligo/amenore, anovulasyon, hirsutizm, akne gibi hiperandrojenizm bulgularını içeren semptomlar topluluğudur. Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle kabul görmüştür. PKOS sıklığı %10, ultrasonografik olarak polikistik over görünümü ise %23 olarak literatürde verilmektedir (10).

2.1.b) İnsidansı: Reprodüktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan bu hastalık hiperandrojenizm ,kronik anovulasyon,oligomenore ve ultrasonografik polikistik over görüntüsü ile karakterizedir.Sıklıkla obezite insülin direnci ve infertiliteyle ilişkili multigenik

kalıtsal özellik gösteren bir hastalıktır. Prevalansı, farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak % 6-8 civarındadır(1).

Bunların yanı sıra; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PKO sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstruasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG’ de PKO saptanan hastaları PKOS' lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır. Anovulasyonu olan bir hasta grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir. Dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi olan ve USG’ de PKO saptanan hastaları PKOS' nun bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür.

2.1.c) Tanı

2.1.c.1. Hikaye ve Fizik Muayene: PKOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ,infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir. Menstrüel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir.

Menstrüel düzen sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür. Bununla birlikte % 20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken, % 30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir. Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm, PKOS’ da androjen yüksekliği yönünden en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür. PKOS olgularında obezite % 50- 70 oranında görülebilmekle beraber tanısıl bir değere sahip değildir. Hastaların % 30- 50’ si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki insülin direnci, sağlıklı ömenoreik aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır(38).

PKOS’ daki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve estradiol (E2) düzeylerinde artışa neden olmaktadır .PKOS’ lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PKOS’ da ki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülineminin ve yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu

bildirilmektedir. Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir.

2.1.c.2. Pelvik USG: Polikistik over morfolojisi, her bir overde 12 veya daha fazla 2- 9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³' ün üzerinde olmasıdır. Genelde over boyutu ve ovaryan stromanın dansitesi artmıştır. Ayrıca PKOS' lu kadınların % 80- 100' ü PKO morfolojisine sahipken, idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi olabilir. Kistlerin sayısı ve over boyutları arttıkça, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelmekte ve hastalığın şiddeti artmaktadır(42).

USG' de yalnızca polikistik over görünümü mevcut iken, klinik bulguların ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu durumlar teşhis için yeterli değildir. Çünkü USG' de polikistik over görünümü; androjen üreten adrenal tümörler, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı % 75' tir . Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı çalışmalarda % 8- 25 olarak belirtilmiştir. Bu kadınların % 10' unda PKOS tanısı koyduracak diğer semptomlar da vardır . PKO görüntüsünün yalnızca bir belirti olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır (42).

PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi pek çok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. 1990 yılında National Institute of Health (NIH) Konferans' ında PCOS açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmıştır . Yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır(4).

National Institutes of Health” (NIH) 1990: 1990 yılında U.S. National Institutes of Health [NIH]'e bağlı National Institute of Child Health and Human Disease [NICHD] konsensusunda kararlaştırılmıştır.

Tablo:1 National Institutes of Health” (NIH) 1990

Aşağıdakilerden her ikisininide içermelidir.

1)oligo-ovulasyon
2)hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi(ilişkili hastalıkların dışlanması ile)

Yukarıda belirtilen “National Institutes of Health, (NIH)” kriterleri daha sonra modifiye edilmiş ve aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir(5).

NIH kriterleri genellikle diğer hastalıkların ayırıcı tanısına dayanır ve ultrasonografik olarak polikistik overlerin tesbit edilmesi tanı kriterleri arasında yoktur. Muhtemelen nedeni 1990’lı yıllarda ultrasonografinin yaygın olmamasıdır.

Tablo:2 Modifiye NIH ve “National Institute of Child Health and Human Development” (NICHD) 1990 kriterleri

1) Androjen fazlalığı. Klinik (örneğin hirsutizm) ve/ veya biyoşimik hiperandrojenizm (örneğin yüksek total veya serbest testosteron düzeyleri)
2) Over disfonksiyonu (Oligoanovulasyon ve/ veya polikistik over morfolojisi)
3) Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuvar hastalıkların tanıdan uzaklaştırılması (21 hidroksilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi hastalıklar dahil olmak üzere, fakat bunların dışındaki diğer akla gelen nedenler de tanıdan uzaklaştırılmalıdır).

Hollanda Rotterdam da 2003 yılında Avrupa insan üreme ve embriyoloji derneği ile Amerikan üreme tıbbı derneği arasında yapılan bir konsensüs toplantısında PCOS yeniden tanımlandı.

Tablo:3 European Society for Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ve “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) tarafından belirlenen Rotterdam 2003 kriterleri

Aşağıda ki üç kriterden ikisini karşılamalı

1)Oligo veya anovulasyon
2)linik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3)polikistik over görüntüsü

Rotterdam kriterleri daha önceden 1990 da ulusal sağlık enstitüsü(NIH) konferansıyla ileri sürülen daha geniş bir spektrum oluşturulmuştur.(zawandzki,1990)Daha sonra overin sonografik görüntüsü dikkate alınmadan ,ovulatuvar disfonksiyon ve klinik hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi olarak tanımlanmıştır(6).

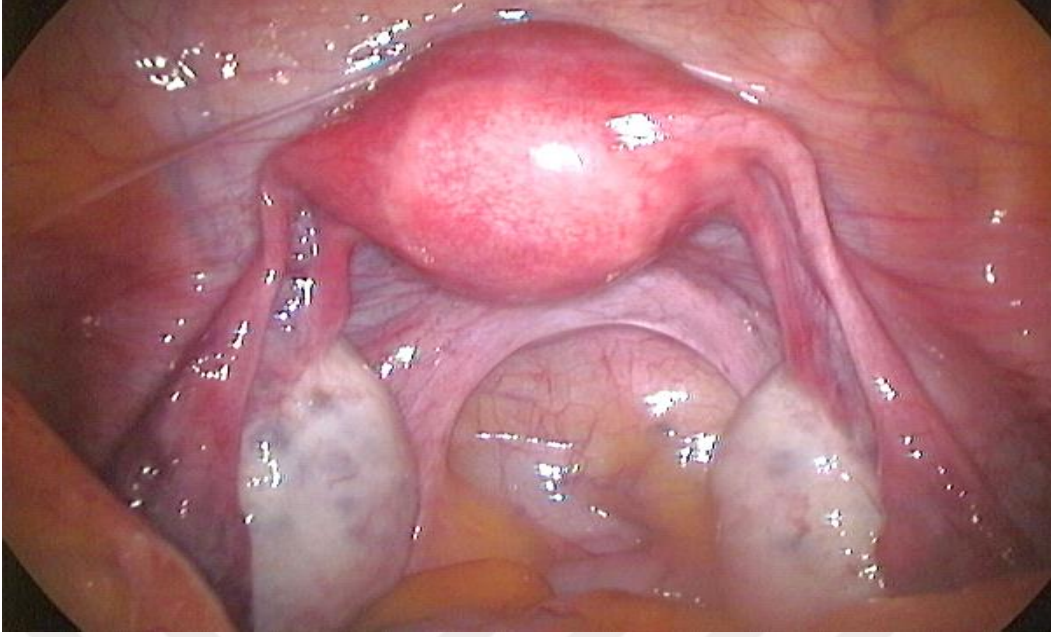
Tablo:4 AE-PCOS 2009 Kriterleri ⁶

1)Hiperandrojenizm:hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi ve
2)over disfonksiyonu:oligo/anovulasyon ve/veya polikistik over görüntüsü
3)diğer androjen aşırılığının ve ilişkili hastalıkların dışlanması

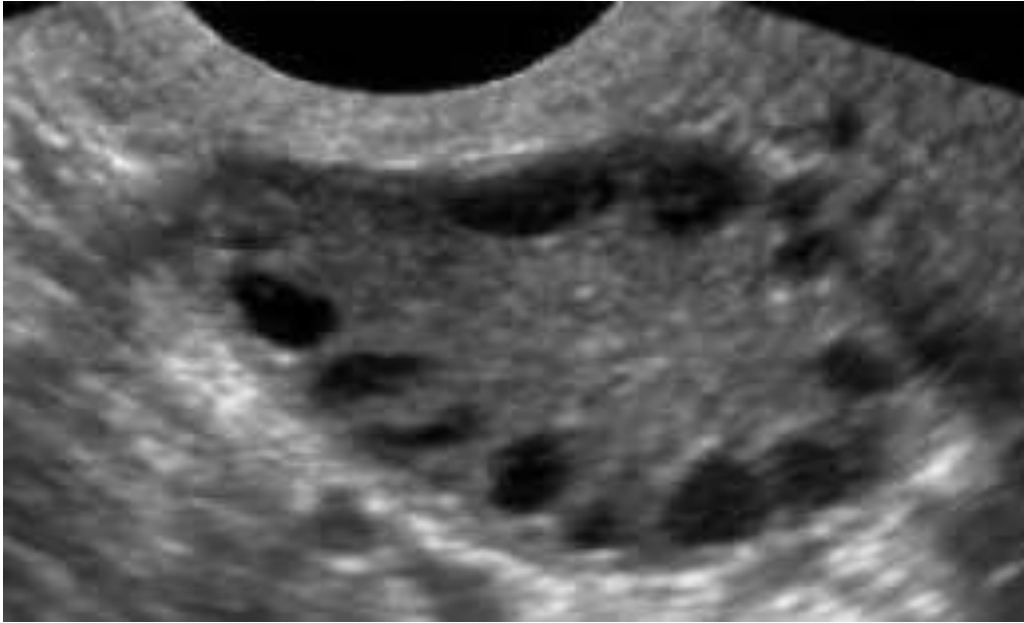
NIH 2012 extension of ESHRE/ASRM 2003 yılında yaptığı toplantıda PKOS; Rotterdam kriterlerine ek olarak 4 alt fenotipe ayrılarak kriterler değiştirildi.

Tablo:5 NIH 2012 extension of ESHRE/ASRM 2003 kriterleri ¹¹⁷

1)Oligo veya anovulasyon
2)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3)Polikistik over görüntüsü
a)Bu 3 kriterden en az ikisini karşılması gerek.
b)Dahil edilen spesifik fenotiplerin tanımlanması
Grup 1: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler
Grup 2: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm
Grup 3: Hiperandrojenizm + polikistik overler
Grup 4: Oligo/anovulasyon + polikistik overler



Şekil 1: Polikistik overlerin anatomik görüntüsü



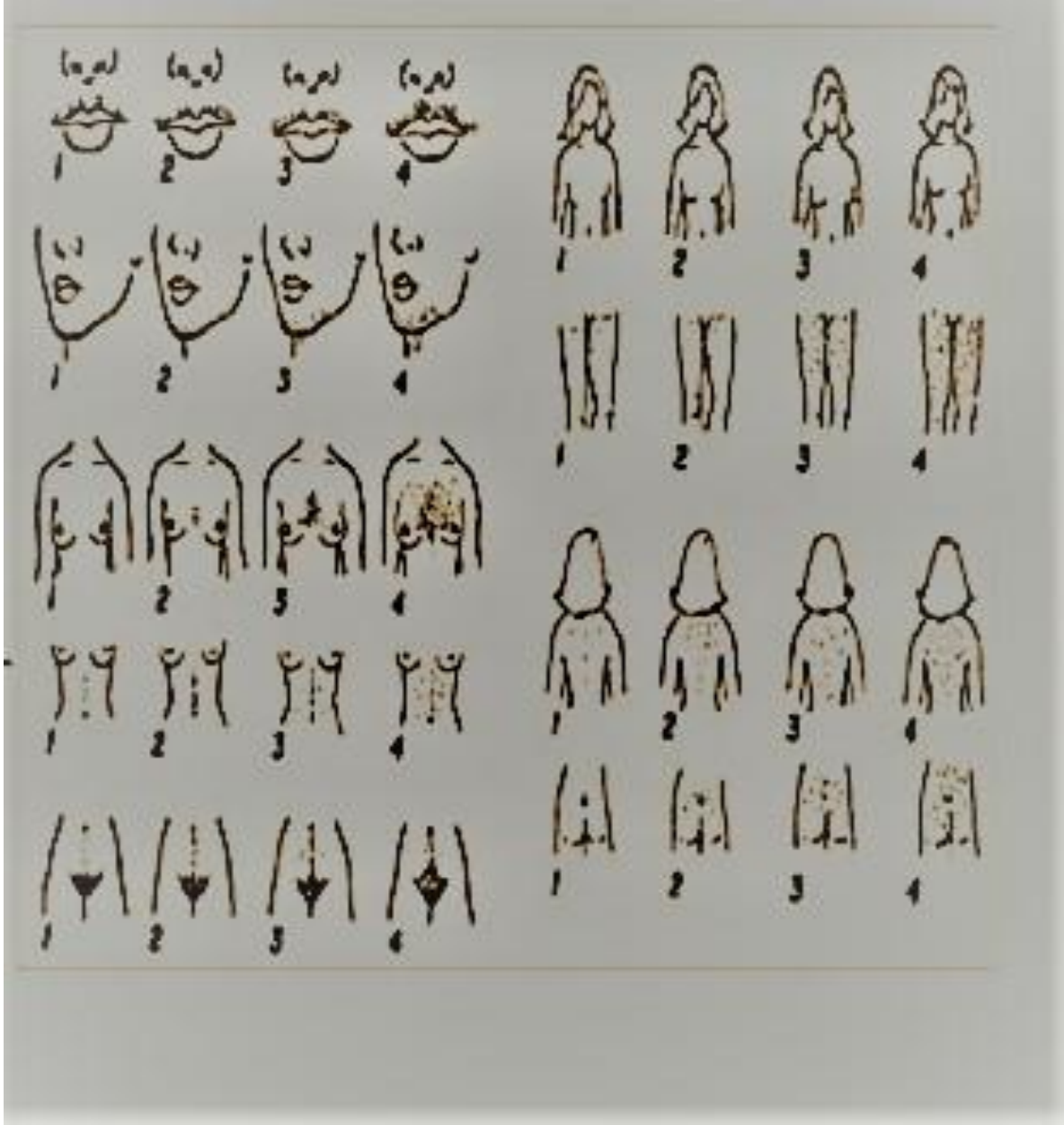
Şekil 2: Polikistik overin sonografik görüntüsü

2.1.d) Klinik Bulgular: PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilir (16). PKOS'lu olgularda % 20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (10).

Klinik çalışmalarda kronik oligo- amenore kriteri olarak menseslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az mens görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsütizm varlığı (akne, hirsütizm, androjenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (11).

Düzensiz uterin kanamanın nedeni sürekli anovulasyona bağlı östrojen miktarının artması ve östrojenin progesteron ile karşılanmamasıdır. Yüksek ve sabit östrojen düzeyleri endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına neden olur, progesteron olmadığı için de endometrium stromal desteği sağlanamaz, kanamaya meyilli bir endometrium tabakası meydana gelir.

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (9). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 8 hirsütizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsütizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (12,13)



Şekil 3. Ferriman Gallwey Skorlaması

Obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir¹⁰. Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir(14) . Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır .Ayrıca akantozis nigrikans denilen cilt lezyonları görülebilir. Bunlar meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz lezyonlardır .

İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların % 75'i PKOS'dur (17).

Spontan veya yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebeliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır (18).

% 20 hasta ise asemptomatiktir.

• Tablo 6 PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı (11)
Hirsutizm % 60- 90
Oligomenore % 50- 90
İnfertilite % 55- 75
Polikistik over % 50- 75
Obezite % 40- 60
Amenore % 25- 50
Disfonksiyonel uterus kanaması % 30
Akne % 25
Normal menstrüel patern % 22

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı, biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (19,20).

PKOS'lu hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır⁴² Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifoliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovülasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü,

sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda bulunabilir(21).PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir

Tablo 7: PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar
Androjen salgılayan tümörler
Ekzojen androjen alımı
Cushing Sendromu
Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
Akromegali
Primer hipotalamik amenore
Tiroid patolojileri
Hiperprolaktinemi durumları
Hipertekozis
Primer ovaryen yetmezlik

Ayırıcı tanıda düzensizlikler ve hirsütizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır (64).Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsütizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir.

2.1.e) Laboratuvar değerlendirme :PKOS'da tanı koyduracak tek başına bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Laboratuvar bulgularından özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemi vardır.

Steroid hormonlar; kolesterolden elde edilen, çok büyük bir kısmı gonadlar ve adrenal bezlerden olmakla birlikte pek çok dokuda sentezlenebilen hormonlardır . Kolesterol, tüm steroid hormonlarının sentezi için bir substrattır. Steroid sentezi, kolesterolün hücreye alımı, taşınması ve kullanımının koordineli regülasyonunu ve ardından pek çok basamağı gerektirir (86).

Normal overler; östrojenler, progestinler ve androjenleri içeren üç grup seks steroidini de üretebilmektedirler. Overler,21 hidrosilaz ve 11 beta hidrosilaz reaksiyonlarının

defektif olması nedeniyle adrenal bezden farklıdır. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler normal over dokusunda üretilemezler.

Dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (low dansity lipoprotein; LDL)'den üretilen kolesterol genellikle tüm seks steroidlerinin sentezindeki ilk basamaktır .Steroid yapımında hız kısıtlayıcı basamak kolesterolün dış mitokondri membranından iç mitokondri membranına taşındığı basamaktır (64).Bu taşıma işleminde birkaç protein tanımlanmış olmakla birlikte en bilineni steroidojenik akut regülatör proteindir (StAR).Konjenital lipoid adrenal hiperplazide bu proteindeki mutasyona bağlı olarak adrenal bez ve overdeki steroid yapımı bozulur. (Normal erkek seksüel farklılaşması gerçekleşemez. Plasenta ve beyinde StAR proteini bulunmamaktadır, kolesterol taşınması başka mekanizmalar ile gerçekleşmektedir.).

Mitokondride ilk olarak, tek bir enzim ile kolesterolden pregnonolan sentezlenir. Ardından, 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi ile pregnonolondan progesteron sentezlenir. (89).

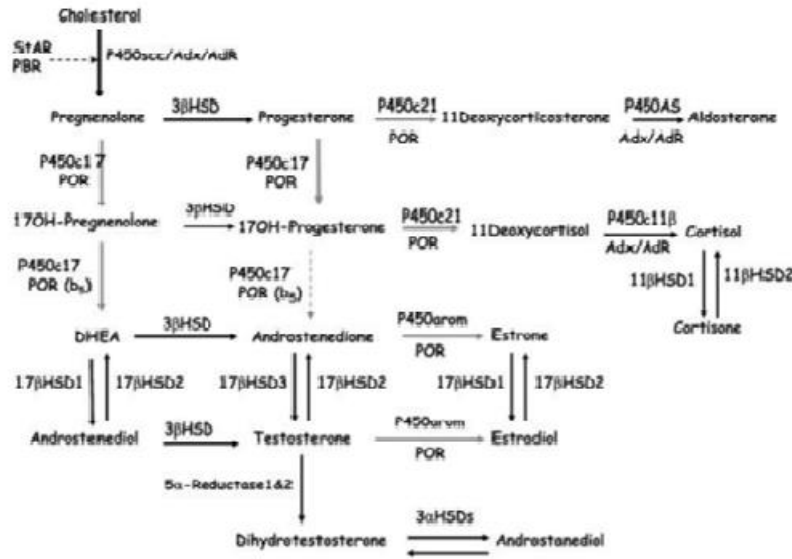
İki hücre sistemi; over foliküllerindeki steroid yapımının mantıksal açıklamasıdır. Granüloza hücrelerinde bulunan folikül stimulan hormon resptörleri FSH ile uyarılır. Luteinizan hormon reseptörleri başlangıçta yalnızca teka hücrelerinde bulunur, fakat folikül geliştiğinde FSH uyarısı ile granüloza hücrelerinde de görünür. FSH ayrıca granüloza hücrelerinde aromataz enzimini de aktive eder .Primordial folikülden preantral foliküle değişim hormon bağımsızdır. Bundan sonraki gelişim ise FSH uyarısı ile olur.Teka hücrelerinde androjen sentezi ile sonuçlanan steroid yapımı LH uyarısı ile başlar. Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu ise granüloza hücrelerinde FSH uyarısı ile olan bir süreçtir . Aynı zamanda bu uyarıları düzenleyen çok sayıda otokrin ve parakrin peptid bulunmaktadır(24).

Kadınlarda dolaşımda bulunan androjenlerin ana kaynağı adrenal bezdir. Bu androjenlerin büyük kısmı periferik dokularda (cilt ve yağ doku) östrojenlere çevrilir. Overlerin ana androjenleri ise stromal dokudaki teka hücrelerinden sentezlenen dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediondur. Çok az miktarda testosteron da overlerden salgılanır. Stromal doku proliferasyonunda ya da androjen salgılayan tümör varlığında testosteron en önemli androjen haline gelir.

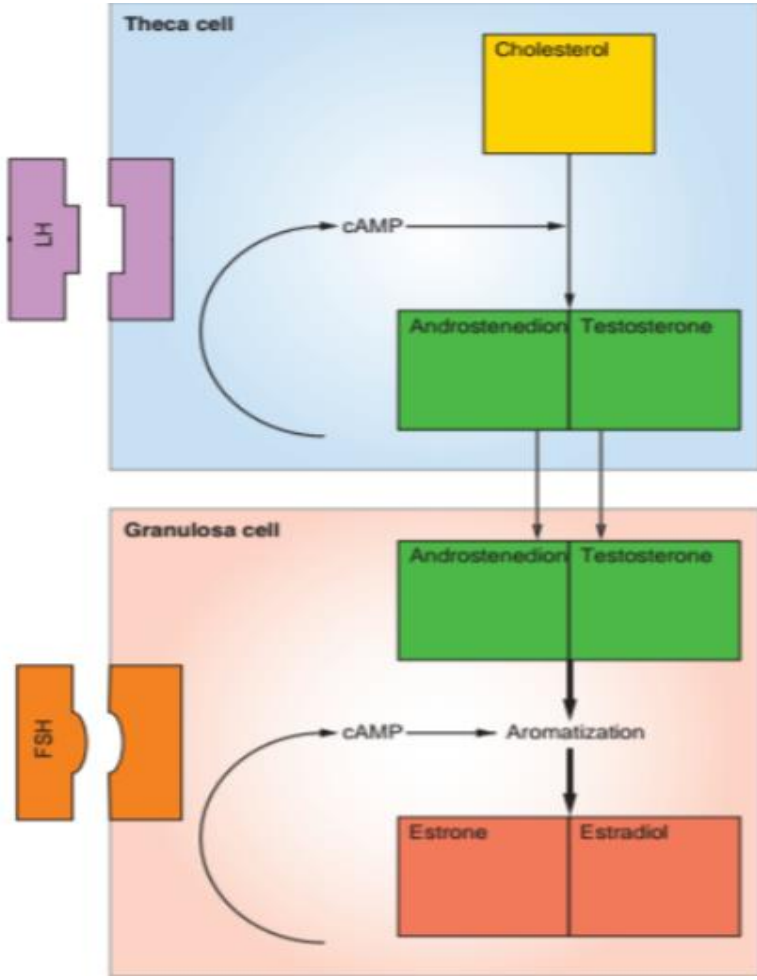
Tablo:8 Androjenlerin üretimini vücutta dağılımı

Androjenler	Adrenal bez	Overler	Periferik dönüşüm
Testosteron	% 5- 25	% 5- 25	% 50- 70
Dihidrotestosteron	-	-	% 100
Androstenedion	% 30- 45	% 5- 60	% 10
Dehidroepiandrosteron	% 80	% 20	-
Dehidroepiandrosteron sülfat	>% 95	<% 5	-

Adrenal korteks glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidleri olmak üzere üç grup steroid hormonu da üretebilmektedir. Adrenal seks steroidleri glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezindeki ara ürünlerdir ve sadece neoplastik hücreler varlığında ya da enzim eksikliklerinde aşırı salgılanır. 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri ise öncülleri androjen ve östrojen sentezine yönlendirir. Adrenal bezlerin en bol ürünleri DHEA ve DHEAS'tır . Adrenal bez seks steroidleri, gonadal androjen ve östrojen üretiminden daha az önemlidir. DHEA ve androstenedion üretiminin yarısı adrenal bezden olurken, androstenedionun diğer yarısı overden, DHEA'nın ise over ve periferik dokulardan gelmektedir. Normal kadınlarda testosteronun %25 i overden, %25 i adrenal bezden salgılanırken, %50 si periferik dokularda androstenediondan dönüştürülür (45).



Şekil 4. adrenal bezde steroid sentez basamakları



Şekil.5 kolesterol dönüşüm basamakları

Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur. Çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha potent bir metaboliti olan dihidrotestosterondur (45). Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg testosteron üretilir; %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden ve geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenalden salgılanır. Dolaşımdaki testosteronun %80'i bir beta globulin olan SHBG bağlı olarak bulunur. %19'u ise albumine gevşek bağlıdır ve % 1'i serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktarda albumine bağlı kısma bağlıdır. Testosteron rutin testlerde bağlı olan ve olmayan total testosteron düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri artmış androjen ve hiperinsulinemi varlığında düşer .Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest testosteron düzeyi ve serbest androjen indeksidir.

$$(FAI= [total\ testosteron\ (nmol\ /\ L) / SHBG\ (nmol\ /\ L)]x100).$$

Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık %60-80'inde artmış androjen düzeyleri ölçülür .Genelde serbest testosteron düzeyleri yükselmiştir. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (80 ng/dL'den fazla) anovulasyonlu ve hirsutizmi kadınlarda bulunur (8).Total testosteron ölçümünün katkısı azdır.Total testosteron düzeylerinin 200 ng/dL nin üzerinde saptanırsa over ve adrenal tümör araştırılmalıdır (64).Androjen üreten over tümörlerinin %20'sinde, adrenal tümörlerinin ise % 10'unda testosteron düzeylerinin bu seviyenin altında olduğu da unutulmamalıdır. Androstenedion adrenal bezlerden veya overlerden üretilir ve hiperandrojenizmi hastalarda genellikle düzeyleri yüksektir. Androstenedionun periferik aromatisasyonu nedeniyle östradiol foliküler faz düzeyindeyken östron düzeyleri artmıştır .

DHEA-S'in neredeyse tamamı ve DHEA'nın ise %90'ı adrenal kaynaklıdır. Serum DHEA-S tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek için kullanılır. Orta dereceli yükselmelerde hirsutizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEA-S düzeylerinin 700ug/dL'den (postmenozopal kadınlarda 400 ug/dL) fazla olduğu olguların çoğunda tümör araştırması yapmak gerekir. DHEA, DHEA-S ve androstenedion ise belirgin şekilde proteine bağlı değildir ve rutin immunoassay testler biyolojik aktif düzeylerini yansıtır. DHEA-S PKOS'lu kadınların %25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür . DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. DHEA-S düzeylerinin normalin iki katından yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir . DHEA-S için 800 ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür.

Testesteron ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryen veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir . Polikistik over sendromlu hastaların %25 kadarında hafif artmış prolaktin (PRL) düzeyleri görülebilir. Bu durumun hipofizde anormal östrojen feedback mekanizması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bromokriptin tedavisinin LH düzeylerini ve ovulasyonu düzelttiği gözlenmiştir .

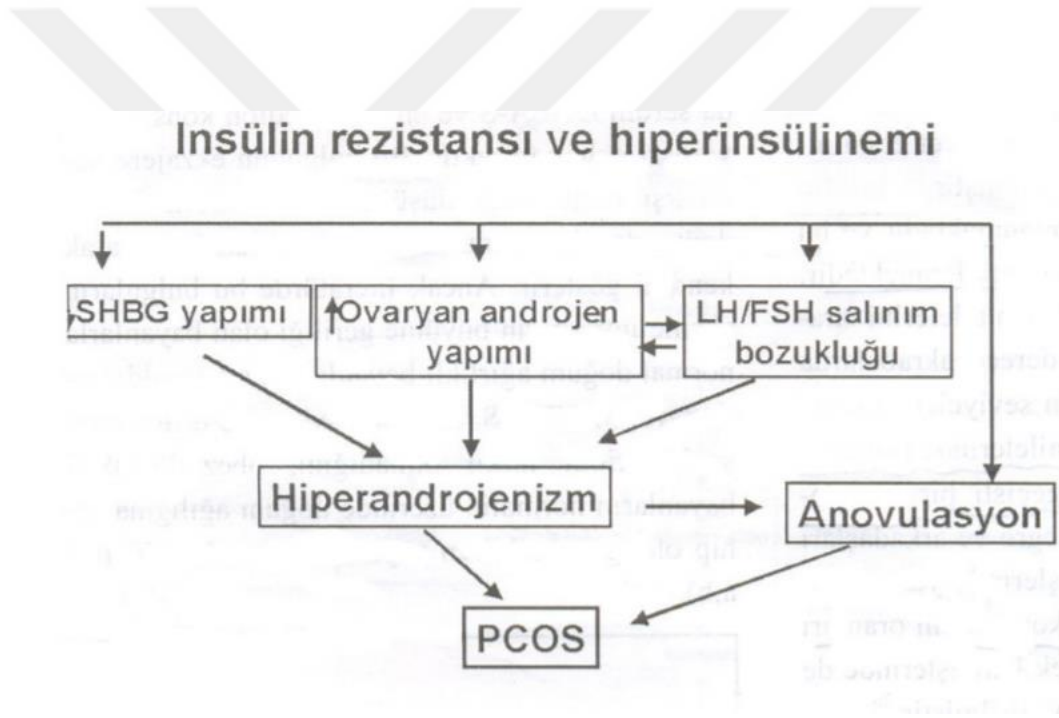
Dislipidemi PKOS hastalarının yaygın görülen metabolik anomalidir. İnsülin rezistansının dislipideminin oluşmasında anahtar rolü bulunmaktadır .Polikistik over sendromlu hastalarda total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri artmış; HDL ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır. PKOS'lu kadınlarda sıklıkla serum LH düzeyleri yükselmiş ve FSH düzeyleri ise baskılanmıştır. Böylece LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı bir parametredir (57).

Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme neden olmaktadır(13).

1)İnsülinin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini stimüle eder. İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.

2)Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir. Hiperinsülinizmin bu indirekt etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

3)Diğer bir mekanizma insülinin SHBG' hepatic üretimini azaltmasıdır.böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını artırırken IGFBP-1' İN hepatic üretimini azaltır (110).



Şekil.6 insülin metabolizması¹¹⁰

Öyle görünmektedir ki daha sonra PKOS tanısı alacak olgularda aslında başlangıçta fizyolojik olan insülin rezistansı puberteden sonra da devam etmektedir. Kompansatuar hiperinsülinizm, karaciğerden IGFBP-1 ve SHBG yapımını inhibe eder, böylece hedef organlarda IGF-1 ve seks steroidi biyoyararlanımı artar. Dolaşımda ki insülin IGF-1 ve IGFBP-1 fonksiyonu gonadotropin etkisini artırır, ancak IGF-1'lerin granüloza ve teka hücreleri arasındaki parakrin etkisi daha baskındır. IGFBP' ler granüloza hücresinde FSH etkisini inhibe eder (110).İnsülin ve IGF'ler teka-stromal hücrelerden LH aracılı androjen yapımını artırırlar.

Artmış androjenlerin periferik konversiyonu ile östrojen yükselir. Östrojen pitüiteri GnRH'ye daha duyarlı kılar. Hiperöstrojenemi santral LH salınımını artırır ayrıca fizyolojik hiperinsülinemi de hipotalamus ve/veya pitüitere etki ile LH pulsatilitesini artırır.

PKOS da lipid anormalliklerine predispozisyon oluşturan mekanizmalara bakılmaksızın, bu hastalar koroner damarlarda plak gelişmesi için risk altındadırlar. Hepatik trigiliserid lipaz etkisiyle çok düşük dansiteli lipoprotein ve orta dansiteli lipoprotein LDL kolesterole dönüşür. Bir diğer lipoprotein, lipoprotein-a da aterojeniktir ve LDL-kolesterol yükseldiği zaman en bariz etkiye sahiptir. Hepatik trigliserid lipaz aynı zamanda kolesterolden zengin HDL2'yi, kolesterolden fakir HDL3'e dönüştürür. LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri iyi belirlenmişken, düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliseridlerin kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceğini gösteren deliller mevcuttur (29).

Serum gonadotropin ve serbest testosteron ölçümü yoruma göre değişir. Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, bu glukoproteinlerin serum seviyelerinin ölçümü, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez. Yaklaşık hastaların üçte biri de normal aralıkta LH seviyelerine sahiptir. Endojen LH seviyelerinin vücut kitle indeksi(VKİ) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir, ki bu durum da, PCOS'lu obez kadınlarda normal LH seviyesinin nadir olmadığını gösterir. Benzer olarak, LH/FSH oranı tahminen tanıda daha az katkı sağlar. Serbest testosteron ölçümü de PCOS tanısında önemli bir katkı sağlamaz. Daha ziyade, bu hirsütismus tedavisinin etkinliğini tayinde kullanılabilir. PKOS'lu kadınların insülin direncine ve kompensatuvar hiperinsülinemiye sahip olduklarının görülmesi, bu hastalarda glukoz metabolizması ve insülin sekresyonunun incelenip incelenmemesi sorununu gündeme getirmiştir.

Maalesef, günümüzdeki testler ve bunların insülin rezistansını tayin yeteneği sınırlıdır, hassasiyeti yetersizdir veya uygulaması pratik değildir. Glukoz ve insülin açlık seviyelerine dayanan insülin rezistansını tespit için indeksler tasarlanmıştır. İnsülin rezistansını tayin için altın standart, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğiyle yapılan testte klinik uygulamada pratik değildir. Sonuç olarak insülin rezistansı için birtakım markırlar sunulmuştur (13).Her bir model ve glukoz tolerans testlerinde bir ilişki olmakla birlikte normal değerler insülin rezistansı olmadığını göstermez. Bununla birlikte, açlık glukoz seviyesi, glukoz intoleransı veya diyabeti ayırt etmede kullanılabilir ve yükselmiş açlık insülin seviyesi insülin

rezistansını gösterir. Özellikle eğer glukoz ölçümleri insülin seviyeleri ile birlikte yapılırsa oral glukoz tolerans testi aynı zamanda değerli bilgi sağlar. İnsülin için güvenilir bir ölçüm gereklidir. PCOS tanısında insülin direncinin tespit edilip edilmediğinin yeri yoktur. İnsülin hassaslaştırıcı ilaçların kullanıma girmesiyle özellikle yüksek riskli kişilerde insülin rezistansı araştırılır.

2.2 Genital Sistem Embriyolojisi :

Genital sistem primitif mezoderm ve endodermden oluşur. Genetik cinsiyet fertilizasyon sırasında belirlenir. İlkel gonadlar, altıncı haftada yolk kesesinden göç eden germ hücrelerinin proliferasyonu ile oluşur. Gonadlar, gelişimin yedinci haftasına kadar erkek veya dişi morfolojik özelliklere sahip değildir, bu döneme farklılaşmamış evre denmektedir. Mezonefrik (Wollf kanalı) ve paramezonefrik (Mülleryan kanalı) kanalların yanında bulunmaktadır .

Genetik yapı fertilizasyonda belirlenir ve bu doğrultuda farklılaşmamış gonadlar over ve ya testis yönünde farklılaşır. Gonadal cinsiyete göre testis gelişimi olursa ürogenital trakt erkek yönünde şekillenirken; over gelişiminde ya da fonksiyon göstermeyen gonad varlığında dişi yönünde şekillenir. Testiküler hormonların varlığında iç genital organlar belirlenirken, dış genital organlar için de mutlak androjenizasyon gereklidir.

Embriyonel hayatın dördüncü haftasında primordial germ hücreleri yapılmaya başlanır. Altıncı haftada mezenkimin arka duvarına ulaşarak mezonefrozun hemen medialinde bir çift genital çıkıntı oluşturular. Bu zamana kadar genital çıkıntı bipotanttır (98).

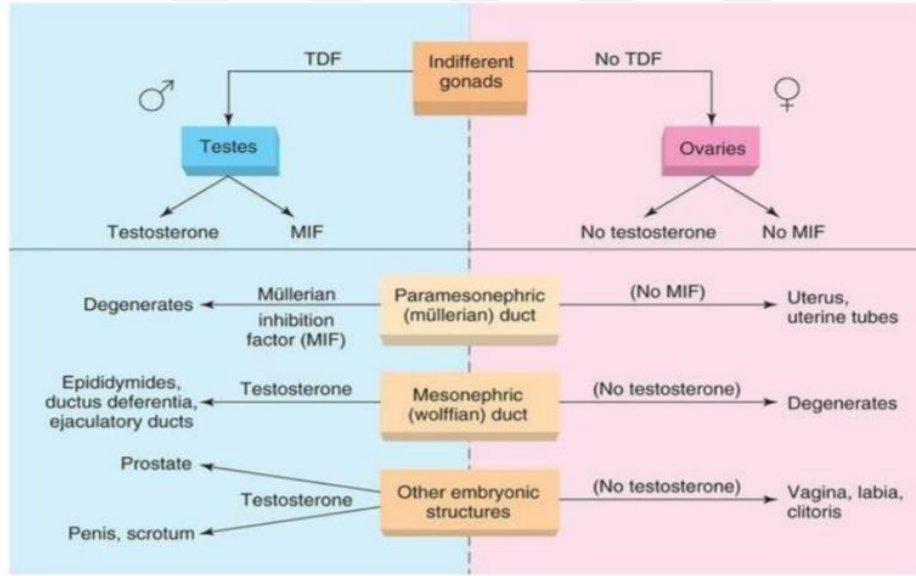
Y kromozomu kısa kolu üzerinde bulunan cinsiyet belirleyici bölge (sexdetermining region on the Y chromosome; SRY) tarafından kodlanan testiküler belirleyici faktör (testicular-determining factor; TDF), normalde overe farklılaşacak olan primitif gonadı testis yönüne farklılaştırır. SRY'nin; Sertoli ve Leydig hücrelerinin gelişimini sağlayan bir dizi geni aktive ettiği düşünülmektedir . XX kromozomlu ancak SRY taşıyan transgenik hayvan çalışmalarında, normal erkek iç ve dış genital organlarının gelişimi, memelilerde erkek yönünde farklılaşma için SRY geninin gerekliliği gösterilmiştir (87).

Testis farklılaşması gerçekleştikten sonra, Sertoli hücreleri anti müllerian hormon (AMH) salgılamaya başlar (6-8. hafta). AMH erkek embriyoda paramezonefrik kanalın regresyonunu sağlar. AMH bir yandan da Leydig hücrelerinin farklılaşmasını uyarır ve Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmaya başlar (7-9. hafta). Testosteron mezonefrik kanalı

uyararak erkek iç genital organların oluşmasını sağlar. TDF yokluğunda primitif gonadın medullası geriler ve primitif seks kordlarından primordial foliküller oluşur. Böylece primitif gonad overe farklılaşmış olur(8. hafta). Overden AMH salgılanmadığı için paramezonefrik kanal regrese olmaz ve herhangi bir uyarıya ihtiyaç duymadan dışi iç genital organlar oluşur. Overden testosteron da salgılanmadığından mezonefrik kanal regrese olur.

Cinsiyetin belirlenmesi dört komponentten oluşur (84).

- 1- Genetik cinsiyet(46XX, 46XY)
- 2- Gonadal cinsiyet(over, testis)
- 3- İç genital organlar
- 4- Dış genital organlar



Şekil.7 Cinsiyetin belirlenmesi⁸⁷

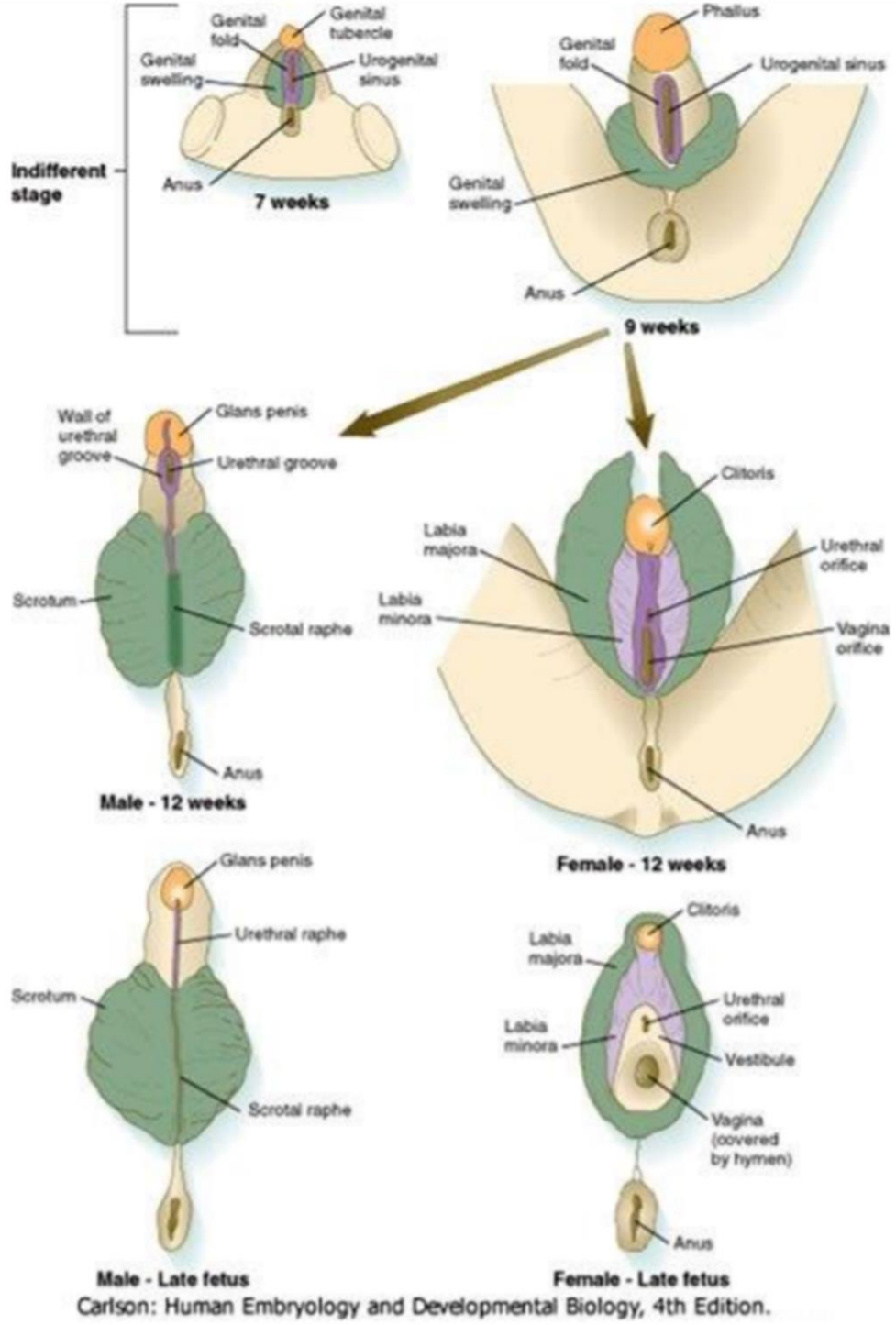
Cinsiyet Farklılaşmasının öncelikle Y kromozu varlığı veya yokluğuna bağlıdır. SRY; testis farklılaşması için en kiritik genin tek kopyası, Y kromozomunun kısa kolunda yer alır. SRY genel olarak memelilerde, gonadal farklılaşmanın yönünü belirleyen temel genetik sinyal olarak kabul edilir. Fakat SRY dışında cinsiyetin belirlenmesinden sorumlu başka genler de vardır.

Steroidojenik Faktör 1 (SF1) SRY nin önemli bir aktivatörüdür. Benzer şekilde Wilms Tümör 1 (WT1) ve GATA4 (GATA bağlayan protein 4) SRY ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır . SRY, testis gelişimini kolaylaştıran diğer genleri aktif hale getiriyormuş gibi de görünmektedir. SRY hedef geninin SOX9 olduğuna dair ciddi kanıtlar mevcuttur . XY genotipli fare embriyolarında SOX9 delesyonu durumunda overler gelişir, XX genotipli embriyolarda ise SOX9 ekspresyonu sağlanması durumunda erkek yönünde gelişim olur . Over gelişiminin; tamamen pasif bir yoldan ziyade, testis gelişiminde görevli bir ve ya birkaç genin baskılanmasıyla oluştuğu yönündeki kanıtlar artmıştır (89).

2.2.1.Dış Genital Organların Gelişimi : Embriyolojik olarak dış genital organlar her iki cinstede ürogenital sinüs ve genital tüberkülden gelişirler. Gestasyonel beşinci haftada genital tüberkül meydana gelir ve daha sonra uzayarak fallusu oluşturur. Yedinci haftada, ürektal septum kloakayı önde ürogenital sinusa arkada ise anorektal kanala ayırır. 11. gestasyonel haftaya kadar embriyolojik dış genital organlar cinsiyetler arası fark göstermez . Penis ve klitoris boyutları arasında anlamlı fark 14. gestasyonel haftadan sonra görülür. Erkek dış genital organlarının gelişimi testosteron ve diğer androjenlerin etkisiyle olur . Maskülinizasyon; 11-12.haftalarda, 5 alfa redüktaz enzimi ile testosteronun hedef dokularda DHT a dönüştürülmesi ile olmaktadır(66).DHT varlığında skrotum, prepsium, prostat ve penis gelişirken, DHT yokluğunda labium majus ve minus, vajen alt kısmı, klitoris ve diğer vulvar oluşumlar gelişir .

2.2.2.Fetal Cinsiyetin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler :Erkek ve dişi fetüslerin anogenital uzunlukları arasındaki farktan yararlanarak cinsiyet tahmini yapılabileceği gösterilmiştir.

Anogenital uzunluk: fetüsün kaudal ekstremitesi ile genital tüberkül tabanı arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır ve bu mesafe cinsiyet ve testosteron bağımlıdır . Bu yöntem; birinci trimesterde fetal cinsiyet tayini amacıyla ilk kez *Arfi ve arkadaşları* tarafından tanımlanmıştır. Mid-sagittal planda fetüs nötral pozisyonda yatarken ölçüm yapılmıştır (74).



Şekil.8 Dişi ve erkek fetusun haftalara göre anogenital gelişimi

2.3 UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ

2.3.a) Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet: PKOS'lu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınarda diyabet öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur .PKOS'de tanı almamış diyabet sıklığı %10'dur. (18).Bu nedenlerle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir.

PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (65).Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarının yanında, anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeş olmak üzere tüm birinci dereceden yakınların da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir .

2.3.b) Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar: İnsülin rezistansının tipik lipid bulgusu olan yüksek serum trigliserid seviyeleri ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) / HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) oranında artış gözlenmektedir. Obez olmayan olgularda dahi HDL ve HDL-2'nin düştüğü saptanmıştır. Obezite, DM, HT ve dislipidemi varlığının yarattığı kardiyovasküler hastalık risk artışı ötesinde, uygun referans popülasyon ile karşılaştırıldıklarında anlamlı farklar bulunmamıştır. Ancak karotid arter intima kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz kanıtları araştırıldığında, yaşlarına göre daha erken ateroskleroz geliştirdikleri düşünülmektedir (61).

2.3.c) Jinekolojik Maligniteler: Kronik anovulasyona ve karşılanmamış östrojene maruziyete bağlı endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri uzun zaman önce fark edilmiştir. Şimdilerde ise meme kanseri riskinin de arttığı yönünde şüpheler oluşmuştur. Sendromun multifaktöryel oluşu ve heterojen prezentasyonu, hiperinsülinemi, growth faktörlerin kan düzeylerinin artışı, obezite, genetik yatkınlık gibi, kanser gelişiminde belirgin risk oluşturan mekanizmanın ortaya konulmasını güçleştirmektedir(105,106).

• **Endometrium kanseri:** Kadın genital kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta görülmekte ve hastaların % 5-30'u 50 yaş, % 4'ü 40 yaş altında tanı almaktadır (105). Endometrium kanseri gelişiminde; obezite, uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet, nulliparite, HT, Tip 2 DM ve infertilitenin rol oynadığı bilinmektedir ki; bu durumlar aynı zamanda PKOS ile de ilişkilidir. PKOS ve endometrium adenokanseri ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. PKOS'da; endometriumdaki androjen reseptörleri ve reseptör koaktivatörleri aşırı eksprese, integrin ve glikodelin gibi implantasyonda rol oynayan endometriyal reseptivite biyomarkerlarının seviyeleri düşüktür.

Hiperinsülinemi; normal endometriyal stromal diferansiyasyonu yani desidualizasyonu inhibe etmektedir. Progesteronla karşılanmamış östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF-1 ve androjenlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri endometriyal disfonksiyona yol açmakta, bu durum da; infertilite, habitüel abort, hiperplazi ve endometrium kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır. Endometriumun karşılanmamış östrojene maruz kalmasının endometrium kanseri gelişiminde rol oynayabileceği düşüncesi ilk olarak 1947'de ortaya atılmış, bunu, anovulatuvar kadınlarda endometrium kanseri insidansının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar takip etmiştir (105).

1950'li ve 60'lı yıllarda erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve infertilitenin riskleri ortaya konulmuş, 70'lerden itibaren anovulasyonun önemli bir sebebi olan PKOS'nun endometrium kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmalar artmıştır. Daha sonra seks hormonları ile genital kanserler arasındaki ilişki dikkati çekmiştir. Östrojenin mitotik aktivitesinin bilinmesine rağmen, insanlar üzerindeki karsinojenik aktivitesini gösteren bir kanıt bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda; uterusu östrojenle stimüle olan IGF-1 gen ekspresyonu gösterilmiş, GF'lerin selüler otonomiyi artırdıkları, damar kemotaksisine eğilim yarattıkları bildirilmiştir. Yağ dokusu ve stromal over hücrelerinin IGF-1, TGF, TNF gibi faktörlerin üretiminde yer aldıkları; obezite ve anovulasyon durumlarında, PKOS'da olduğu gibi, bu faktörlerin konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği; bu yüksekliğin tümörögenезisi tetiklediği öne sürülmüştür.

Bir çalışmada; kronik anovulatuvar kadınlardan, patolojik, makroskopik ya da klinik olarak Stein-Leventhal Sendromu özellikleri göstermekte olanlar arasında endometrium kanseri rölatif riski; 3.1 bulunmuştur (106).

Sonuç olarak; oligo-amenore nedeniyle başvuran kadınlarda endometriyal hiperplazi gelişimini engellemek amacıyla; suni sikluslarla çekilme kanaması sağlanmalı, en azından üç ayda bir endometrium dökülmelidir. Oligo-amenore şikayeti olup siklik hormon tedavisini reddeden hastalarda ise; menstruel öyküye göre her 6-12 ayda bir endometriyal kalınlık ve morfoloji değerlendirilmesi için USG yapılmalıdır. 10 mm'nin üzerinde ölçülmesi durumunda; progesteron ile endometriyal dökülme sağlanmalı, kanama olmaması durumunda USG tekrarı ile endometriyal biopsi yapılmalıdır .

• **Meme Kanseri:** Meme kanserinde patogenezinde PKOS'un da özellikleri arasında yer alan obezite, hiperandrojenizm ve infertilite durumlar mevcuttur. Ancak PKOS ile meme kanseri ilişkisini araştıran çalışmalar belirgin bir risk artışı saptayamamışlardır .

• **Over Kanseri:** Daha önceleri kabul gören infertil kadınlarda, over kanseri riski artışının, ovulasyon indüksiyonuna bağlı olduğu düşüncesi yerini, bu risk artışının nulliparite, erken menarş, geç menopoz durumlarından ileri geldiği görüşüne bırakmaktadır. Ovulasyon indüksiyonunun riski artırdığı görüşü henüz kanıtlanamamıştır. PKOS ve over kanseri arasında ilişki olup olmadığını araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve olanlar çelişkili sonuçlar içeren, çalışma dizaynlarında jeneralizasyon problemi olan çalışmalardır (106).

2.3.d) Polikistik over sendromu ve obezite : Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülür ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. Polikistik over sendromlu kadınlarda android tipte obezite sıkça görülmektedir. Anovulasyonu ve PKOS'u olan kadınlarda obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (14).

Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur (93).Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir.

Androjenlerdeki artış ise SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır .Obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel/kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir .

Bel/kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur (15).Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir. Başlangıç kilosunun % 5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiye azaltmaktadır .Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obezitenin tanısında ve sınıflandırılmasında VKİ değerinin kullanılmasını önermektedir. WHO kriterlerine göre VKİ yoluyla obezitenin değerlendirilmesi tabloda gösterilmiştir .

Tablo 9 : WHO'nun Obezite sınıflandırması

DSÖ sınıflaması

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)	Sağlık riski
Düşük kilolu	< 18.50	Düşük
Normal	18.50 – 24.99	Orta
Pre-obez (kilolu)	25.00 – 29.99	Yüksek
Obez – sınıf 1	30.00 – 34.99	Yüksek
Obez – sınıf 2	35.00 – 39.99	Aşırı yüksek
Obez – sınıf 3	≥ 40.00	Çok aşırı yüksek

2.3.e) PKOS ve insülin rezistansı, hiperinsülinemi hiperandrojenizm: Etiyoloji için tüm dünyada kabul gören bir görüş olmamakla birlikte son dönemdeki çalışmalarda artmış androjen seviyeleri ve insülin direnci arasında ki ilişki dikkati çekmektedir.

Achard ve arkadaşları 1921 yılında diyabetik olan hirsut bir kadını rapor etmişlerdir.*Kahn ve arkadaşları* 1976 yılında üç zayıf adolesan kadında ciddi insülin rezistansı ve akantozis nigrikansın birlikte olduğunu göstermişlerdir. Akantozis nigrikans, boyun, koltuk altı gibi katlantılı cilt bölgelerinde deri kalınlığı ve pigmentasyon derecesinin artmasına verilen addır (16).

İnsülin reseptörü genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşan insülin rezistansı ve akantozis nigrikansın birlikte olmalarına Tip A insülin rezistansı adı verilmektedir. Tip A insülin rezistansı sendromuna hiperandrojenizmin eklenmesine ise "HAIR-AN Sendromu" adı verilir . Tip A sendromu ve HAIR-AN sendromunda insülin reseptör geninde mutasyonlar saptanmakla birlikte PKOS'da insülin reseptör geninde mutasyonlar saptanmamıştır.

İnsülin rezistansının bir sebebi insülin reseptör genindeki mutasyonlar olmakla birlikte insülin reseptörüne karşı gelişen otoantikolar da insülin rezistansı sebebi olabilmektedir. Bu tip insülin rezistansına ise Tip B insülin rezistansı adı verilir . Tip B insülin rezistansı olan olgularda da hiperandrojenizm ve akantozis nigrikans oluşabilir.

Polikistik over sendromunda ise insülin reseptörlerine karşı gelişen otoantikoların var olmakla birlikte yaygın olarak bulunmadıkları gösterilmiştir (13).

Bughen ve ark. 1980 yılında PKOS ve hiperinsülinemi arasındaki ilişkiyi göstermişler ve akabinde PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansının obeziteden bağımsız olarak bulunabileceği gösterilmiştir . Ancak Ovensen ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada da insülin rezistansı olmayan zayıf kadınlarda da PKOS'nun olabileceği öne sürülmüştür .

Polikistik over sendromundaki insülin rezistansının patofizyolojisi henüz net olarak açıklanamamıştır. Sebebinin insülin reseptörü sayı ve afinitesinde azalma olmadığı düşünülmektedir. *Dunaif ve ark.* tarafından postreseptör düzeyde bir kusur olduğu öne sürülmüştür. Genetik nedenlerle artmış olduğu düşünülen serin biriminin fosforilasyonunun insülin reseptöründeki tirozin birimlerinin fosforilasyonunu engellediği ve bunun da postreseptör düzeyde insülin rezistansına sebep olduğu öne sürülmektedir. Bunun yanı sıra azalmış GLUT 4 glukoz transporter proteini üretiminin sonucu olarak glukoz transportundaki azalma da PKOS'undaki insülin rezistansının bir sebebi olarak öne sürülmektedir . İnsülinin kendi reseptörünü down-regüle edebildiği gerçeğinden yola çıkılarak, PKOS'undaki insülin rezistansının bir diğer sebebi insülin genindeki genetik mutasyon sonucunda pankreasın insülin sekresyonunun artışının olabileceği öne sürülmüştür .

Hiperandrojenizmin insülin rezistansına sebep olmadığı gösterilmiştir.Ancak hiperinsülineminin hiperandrojenizme sebep olduğu bilinmektedir¹³.İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü üzerinden overlerde androjen üretimini artırır. İn vivo olarak ise insülinin 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 desmolaz enzim sistemi (P450c17) üzerinde stimüle edici etkisi olduğu gösterilmiştir .İnsülin androjen seviyelerini indirekt olarak da etkileyebilir. Örneğin gonadotropik hormon salgılatıcı hormon (GNRH)'a karşı gonadotropik hormonların (LH, FSH) cevabını artırarak androjen seviyelerini artırabilir ²⁴.Bunun yanı sıra insülin, SHBG' nin karaciğerde üretimini azaltarak biyolojik olarak aktif androjen olan serbest testosteronun dolaşımdaki miktarını artırarak da hiperandrojenizme sebep olabilir.

İnsülin karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)'in yapımını engellerken IGF-1'in overlere bağlanmasını artırabilir. IGF-1, hem LH'nin overlerde androjen üretimi üzerindeki etkisini artırır, hem de overlerden androjen salınımını artırır.

Polikistik over sendromunda adrenallerde ve overlerdeki P450c17 enziminin liyaz aktivitesinde artış olduğu düşünülmektedir. Bu enzimin aktivitesi serin fosforilasyonu ile artar. Buna göre, serin fosforilasyonunun insülin rezistansı oluşumunda ve androjen üretiminin artmasındaki temel olay olduğu öne sürülmüştür. İnsülin rezistansı olan bireylerde artmış insülin seviyelerinin insülin etkisine rezistans olmasına rağmen nasıl diğer dokularda örneğin overlerde insülin aracılı hiperandronizme sebep olduğu bir dönem tartışılmakla birlikte insülinin etkisine rezistansın bir bireydeki tüm hücre tiplerinde değil sadece bazı hücre tiplerinde olabileceği gösterilerek insülin dirençli bireylerde artmış olan insülinin insülin aracılı hiperandrojenizme sebep olabileceği ispatlanmıştır (13).

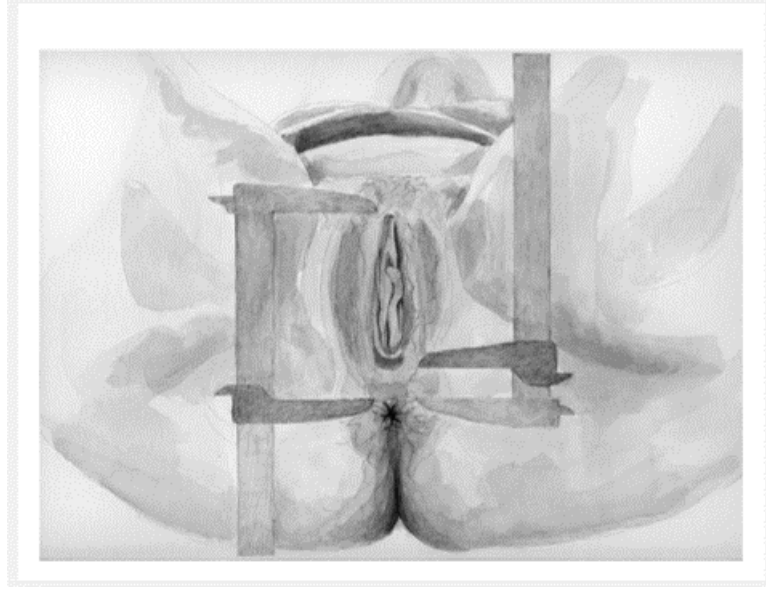
GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Süleymaniye Kadın hastalıkları ve Doğum Hastanesi Ek Hizmet Binası polikliniklerine başvuran, hasta grubu 160 ve kontrol grubu 158 olmak üzere toplam 318 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Polikistik over sendromu tanısı alan hastalar ile hasta olmayan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hastalarda anogenital mesafe değişkenlerle beraber değerlendirilmiştir.

Hasta grubuna ultrasonografide polikistik over görünümü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-9mm boyutlarında 12'nin üzerinde folikül görünümü, oligo-amenore (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), ve hiperandrojenizm bulgusu (modifiye Ferriman-Gallwey skoru (FGS) 8 ve üzerinde veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) takibinde, 2003 Rotterdam kriterleri esas alınarak PKOS tanısı konulmuş, PKOS 4 alt tipe ayrılmış ve kontrol grubuna ise PKOS kriterleri bulunmayan reproduktif çağda ki olgular dahil edildi.

Hirsütizm skoru Ferriman-Gallwey Skorlama sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, 8'in üstünde ki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsütizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

Yaptığımız anogenital mesafe ölçümünde kullandığımız method; litotomi pozisyonunda bacaklar yanlara doğru 45° açılacak şekilde jinekolojik masada anogenital uzunluk ölçümü alındı. Tek kullanımlık bir cetvel kullanarak klitoris-forchet arası mesafe (AGDCF), forchet-anüs arası mesafe (AGDFA) ve toplam yani klitoris-anüs arası mesafenin (AGDCA) ölçümü alındı.



Şekil 9. anogenital uzunluk ölçümü

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Dahil etme kriterleri

- 18-45 yaş arası üreme çağında ki kadınlar

Hariç tutma kriterleri

- epizyotomi yapılmış
- yumurtalık cerrahisi geçirmiş
- menapozda ki hastalar

BULGULAR

Çalışmamıza 160 PKOS(+) hastası ve 158 PKOS(-) kontrol grubunu dahil edildi. Hastaların ve kontrol grubun anogenital mesafe ile yaş, FSH,LH,testesteron VKİ karşılaştırdık.Polikistik over sendromu olan hastaları NIH 2012 extension of ESHRE/ASRM 2003 kriterlerine göre 4 alt gruba ayırdık. Buna göre;

Grup 1: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler

Grup 2: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm

Grup 3: Hiperandrojenizm + polikistik overler

Grup 4: Oligo/anovulasyon + polikistik overler

Tablo:10 PKOS(+) ve PKOS(-) olan hastalarda değişkenlerin karşılaştırılması

	PCOS (-)		PCOS (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Yaş	33,50 ± 6,20	33,00	28,50 ± 5,40	27,00	0,000 ^m
VKİ	26,93 ± 4,86	26,90	24,90 ± 4,98	24,00	0,000 ^m
Klitoris-Forşet	5,20 ± 1,00	5,00	5,70 ± 1,30	6,00	0,000 ^m
Forşet-Anüs	2,80 ± 0,90	2,50	2,30 ± 0,70	2,00	0,000 ^m
Klitoris-Anüs	8,00 ± 1,10	8,00	8,20 ± 1,20	8,00	0,790 ^m
LH	7,21 ± 8,92	5,03	8,49 ± 7,66	6,60	0,001 ^m
FSH	10,49 ± 13,57	7,50	6,44 ± 2,44	6,48	0,000 ^m
Testesteron	51,84 ± 27,55	47,62	57,41 ± 27,24	55,00	0,028 ^m

^m Mann-whitney u test

PKOS olan grupta hastaların yaşı ve VKİ, PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur.

PKOS olan grupta Klitoris-forşet arası mesafe PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha uzun , forşet-anüs arası mesafe anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha kısa bulunmuş, klitoris-anüs arası mesafe anlamlı($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

PKOS olan grupta LH değeri PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek , FSH değeri PKOS olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. Testesteron ise anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo:11 Değişkenlerin PKOS(+) fenotipleri ile karşılaştırılması

		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	p
Yaş	Ort.±s.s.	28,5 ± 5,5	28,0 ± 4,0	28,4 ± 5,6	28,9 ± 5,4	0,927 ^k
	Medyan	28,0	26,0	27,0	28,0	
VKİ	Ort.±s.s.	25,0 ± 5,8	26,0 ± 5,1	25,0 ± 4,1	24,3 ± 4,8	0,752 ^k
	Medyan	24,3	23,9	24,5	23,9	
Klitoris-Forşet	Ort.±s.s.	5,8 ± 1,0	6,1 ± 0,9	5,8 ± 0,8	5,9 ± 1,0	0,865 ^k
	Medyan	6,0	5,8	6,0	6,0	
Forşet-Anüs	Ort.±s.s.	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,5	0,711 ^k
	Medyan	2,0	2,0	2,0	2,0	
Klitoris-Anüs	Ort.±s.s.	8,1 ± 1,2	8,4 ± 1,1	8,3 ± 1,2	8,2 ± 1,2	0,872 ^k
	Medyan	8,0	8,5	8,5	8,0	
FSH	Ort.±s.s.	6,4 ± 2,5	7,0 ± 1,6	6,2 ± 2,3	6,7 ± 2,8	0,575 ^k
	Medyan	6,2	6,6	6,3	6,7	
LH	Ort.±s.s.	9,7 ± 7	7,8 ± 3,9	7,3 ± 7	8,4 ± 10	0,123 ^k
	Medyan	7,7	8,76	6,25	6,03	
Testesteron	Ort.±s.s.	64,4 ± 24,0	64,9 ± 18,9	60,0 ± 32,6	40,4 ± 17,4	0,000 ^k
	Medyan	67,6	59,0	55,0	37,6	

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Grup I OA+HA+PCO / Grup II OA+HA / Grup III HA+PCO / Grup IV OA+PCO

Grup I, grup II, grup III ve grup IV de hastaların yaşı ve VKİ anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Grup I, grup II, grup III ve grup IV de Klitoris-Forşet , Forşet-Anüs , Klitoris-Anüs değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Grup I, grup II, grup III ve grup IV de FSH ve LH değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Grup I, grup II, grup III testesteron değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Fakat grup grup IV de testesteron değeri diğer gruplardan anlamlı ($p < 0.05$) farklılık göstermiş ve daha düşük bulunmuştur.

Tablo:12 Anogenital mesafenin değişkenlere göre değerlendirilmesi

		Testesteron	LH	FSH
Klitoris -Forşet	r	0,096	-0,640	-0,202
	p	0,088	0,256	0,000
Forşet-Anüs	r	0,057	-1,360	0,763
	p	0,312	0,015	0,968
Klitoris -Anüs	r	0,089	-1,440	-1,880
	p	0,113	0,100	0,001

Spearman Korelasyon

Klitoris-forşet , Forşet-anüs ve Klitoris anüs arasında mesafe ile testesteron arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Klitoris-forşet ve Klitoris-Anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

Forşet-anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

Klitoris –forshet ve Klitoris-Anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir.

Forşet-anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu üreme çağında ki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur.Fakat hala daha etiopatogenez ve tedavisi tam olarak aydınlatılamamıştır.PKOS, yalnızca üreme sistemini değil, vücudun tüm alanlarını etkiler. Bir kadının yaşamını etkileyecek ciddi sonuçlar doğurabilir.

Uzun dönem sağlık problemleri ve günlük yaşamı etkileyecek durumlar söz konusu olduğu için PKOS tanısını en erken zamanda koymalı,bu sebebe yönelik durumları ortadan kaldırmak gerekmektedir. Bu yüzden PKOS tanı kriterlerine ek olarak anogenital uzunluğun ölçülmesi PKOS tanısının daha erken konmasını ve yaşam boyu oluşabilecek hastalıklardan kadınların korunmasını sağlayacaktır.

Yapılan çalışmalarda fetal hayatta yüksek androjene maruziyet ile daha uzun anogenital mesafe ile sonuçlandığı gösterilmiştir.Bu yüzden androjene maruziyeti değerlendirmek için anogenital mesafe iyi bir gösterge olarak kabul edilmiştir.Erkeklerde posterior skrotumdan anüse kadar olan mesafe anogenital uzunluk olarak kabul edilmiş,kadınlara göre bu mesafenin 2 kat uzun olduğu bulunmuştur.Böylece fetal hayatta androjen değerinin yüksek olması uzun anogenital mesafeyle ilişkilendirir ve çalışmamızı destekler niteliktedir(118).

Polikistik over sendromu tanısında bir tanı kriteri olabileceği düşünülen anogenital uzunluk ile ilgili yaptığımız çalışmada PKOS hastalarını ve PKOS olmayan kontrol grubunu değerlendirdik. Anogenital uzunluk olan klitoris-forchet(AGDFC),forchet-anüs(AGDAF), klitoris-anüs(AGDAC)laboratuar belirteçlerinden FSH, LH, testesteron, VKİve yaşı değerlendirdik.

Yapılan bir çalışmada anogenital mesafenin PKOS'larda uzun ölçülmesinin sebebi fetal hayatta androjene maruz kalınması olabileceği düşünülmüş(31). Anogenital mesafenin değişmesinin androjenlere intrauterin hayatta maruziyeti fikri, birçok çalışma tarafından desteklenmiştir ve AGD ile PKOS varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.Bizim yaptığımız çalışmada intrauterin hayat ve doğum sonrası gelişim sürecini değerlendiremediğimiz için bu sonucu destekler veriler elde edemedik. Fakat çalışmamızda androjen seviyelerinin PKOS hastalarında yüksek olması ve anogenital mesafenin uzunluğunun PKOS'larda fazla olması intrauterin hayatta ve gelişim sürecinde de androjen maruziyetini düşündürmektedir.

2017'de yapılan bir çalışmada PKOS'lar da anogenital uzunluğun sadece forşet-anüs arası mesafeyle anlamlı bulunduğu,klitoris-forşet arası mesafenin ise ilişkisinin daha az olduğu gösterilmiş,kontrol grubunun ise anogenital mesafeyle ilişkisiz olduğunu göstermişlerdir (116).

Ekim 2018 de anogenital uzunluğun diagnostik bir parametre olması açısından incelenmesi için yaptıkları bir çalışmada ise klitoris-anüs arası mesafenin PKOS hastalarında anlamlı olarak uzun çıktığı bulunmuştur. Forşet-anüs arası mesafenin ise anlamlı bulunmadığı görülmüştür.AGDAC nin sensitivitesi %50 spesifitesi %73 positive negative predictive değeri 59.0% ve 64.4% olarak belirtmişlerdir (119).

Yapılan bir başka çalışmada PKOSlu hastalarda anogenital mesafenin değerlendirilmesi ile ilgili yaptıkları çalışmada ise 126 PCOS ve 159 kontrol hastası değerlendirilmiştir.AGDAC anlamlı olarak uzun ölçülmüş fakat AGDAF ölçümü ise anlamlı bulunmamıştır.Bu çalışmada AGDAC , PKOS alt fenotiplerine göre de uzun ölçülüp her grupta anlamlı bulunmuştur(120).

Bizim yaptığımız çalışmada ise PKOS olan hastalarda klitoris-forşet arası mesafenin anlamlı olarak uzun ölçüldüğü görülmüştür.Forşet-anüs arası mesafe anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Fakat Klitoris-anüs arası toplam uzunlukta ise anlamlı fark oluşmamıştır..PKOS alt fenotipleri de tek tek incelendiğinde sonucun benzer olduğu ve klitoris-forşet arası mesafe anlamlı olarak PKOS olmayan hastalardan uzun,forşet anüs arası mesafe ise anlamlım olarak kısa bulunmuştur.

Diğer çalışmalardan farklı olarak biz klitoris-forşet,forşet-anüs,klitoris-anüs olmak üzere 3 farklı ölçüm aldık. PKOS hastalarında intrauterin androjen maruziyetine bağlı olarak klitoris-forşet mesafesinin etkilendiğini düşünmekteyiz.Diğer çalışmalarda Klitoris-anüs arası mesafenin uzun bulunmasına karşın bizim çalışmamızda klitoris-forşet arası mesafenin anlamlı olarak uzun olduğu görülmüştür.Forşet-anüs arası mesafenin PKOS larda kısa olması sebebiyle toplam ölçüm olan klitoris-anüs mesafesinde bir fark oluşturmadığını düşündürmüştür.Yapılan diğer çalışmalarda ise kimisinde forşet-anüs arası,kiminde ise klitoris-anüs arası mesafe anlamlı bulunmuştur.

Maria L Sanchez Ferrer ve arkadaşlarının Kasım 2017 de yaptığı çalışmada yaş, FSH,LH ,VKİ ve testesteron değerlendirilmiş. PKOS olan grupta kontrol grubuna göre yaş düşük, testesteron anlamlı olarak yüksek,FSH anlamlı olarak düşük LH ise anlamlı olarak yüksek ve VKİ ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Anogenital uzunluğun hormonlarla

korelasyonunu incelediklerinde ise klitoris-forset,forset-anüs ve klitoris-anüs arası mesafenin FSH,LH ve testesteron ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir(120).

Bizim yaptığımız çalışmada PKOS olan grupta hastaların yaşı PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü .PKOS grubunda testesteron değerleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. PKOS olan grupta LH değeri PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek , FSH değeri PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.PKOS olan grupta VKİ PKOS olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.Anogenital mesafenin hormonlarla ilişkisine baktığımızda klitoris-forset , forset-anüs ve klitoris-anüs arasında mesafe ile testesteron arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Klitoris-forset ve klitoris-Anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.Forset-anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı negatif korelasyon , klitoris –forset ve klitoris-anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiş,Forset-anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

PKOS alt grup fenotiplerine bakıldığında; Grup I, grup II, grup III ‘de testesteron değeri anlamlı farklılık göstermemiştir.Fakat grup grup IV’de testesteron değeri diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermiş ve daha düşük bulunmuştur. Grup I, grup II, grup III ve grup IV de FSH ,LH ve VKİ değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir.

Anogenital uzunluk ölçümünün PKOS tanısında önemli bir kriter olabileceği ,tanının erken dönemde konulabileceği ve bu sayede infertilitenin,metabolik hastalıkların ,tip 2 diyabetin,endometriyum kanserinin önlenebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Polikistik over sendromu hastaların günlük hayatlarını etkilediği gibi uzun dönem ciddi sağlık problemlerine de sebep olmaktadır .Polikistik over sendromu, çok sayıda farklı gen ile çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olan bir bozukluk gibi görünmektedir. Literatürde genellikle ailesel yığılım, erkek fenotip, ikiz çalışmaları ve çevresel faktörler üzerinde durulduğu görülmektedir.Tanısının gecikmesi ile kansere kadar gidebilecek bir çok hastalığa sebep verdiğini gözlemlemekteyiz.

Güncellenen PKOS tanı kriterlerine ek olarak non invaziv ve kolay bir yöntem olan anogenital uzunluğun ölçümü ile teşhisin daha erken konulmasına yardımcı olabileceği ve oluşabilecek metabolik hastalıkların da bu sayede önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz. Diğer çalışmalardan farklı olarak klitoris-forşet arası mesafenin uzun,forşet-anüs arası mesafenin ise kısa bulunması ile hastalığın tanısının konulmasında yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir başka çalışmada da olduğu gibi bizim çalışmamızda da PKOS hastalarında anogenital mesafe ölçümleri ile testesteron seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat testesterondan değerinden farklı olarak forşet-anüs arasında ki mesafe ile LH arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiş, Klitoris –forşet ve klitoris-anüs arasında ki mesafe ile FSH arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir. Bu bulgular anogenital mesafede ki değişikliğin intrauterin dönemde ki androjen yüksekliğine bağlı oluştuğunu düşündürmektedir.

Erken tanı için; anovulasyon , infertilite, hirsutizm veya ailede PKOS hikayesi olanlarda anogenital uzunluk ölçümünün rutin pratiğe konulabileceğini, yaptığımız bu çalışmanın istatistiksel olarak anlamlı olması ve literatürde ki diğer yayınlarla da desteklenmesinden dolayı hastaların prognozunu iyi yönde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Tüm bu bulgular anogenital mesafenin hem epidemiyolojik hem de klinik çalışmalar için yüksek androjene maruziyetinin tanıda faydalı bir antropometrik biyobelirteci olarak görülmesi için ek destek sağlamaktadır.

Anogenital mesafenin değişmesinin androjenlere intrauterin hayatta maruziyeti fikri, birçok çalışma tarafından desteklenmiştir ve AGU ile PKOS varlığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.Bizim yaptığımız çalışmada intrauterin hayat ve doğum sonrası gelişim sürecini değerlendiremediğimiz için bu sonucu destekler veriler elde edemedik. Fakat çalışmamızda androjen seviyelerinin PKOS hastalarında yüksek olması ve anogenital

mesafenin uzunluğunun PKOS'larda fazla olması intrauterin hayatta ve gelişim sürecinde de androjen maruziyetini düşündürmektedir.

Anogenital uzunlukla ilgili yeterli çalışma olmaması sebebiyle henüz hastalığın prognozunu nasıl etkileyeceği konusunda bir fikir birliğide yoktur. Daha çok çalışma, hasta ve kontrol grubu ile değişken parametreler karşılaştırılması mutlaka PKOS takip ve tedavisine katkı sağlayacaktır.



KAYNAKÇA

- 1) Carmina E, Lobo RA. PCOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 1999; 84(6): 1897-9
- 2) Orio F. Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;10.1210:2004-0628
- 3) IF Stein ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *Am.J Obstet Gynecol*, 1935; 29: 181-191
- 4) Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome. Towards a rational approach. *Blackwell Scientific* 1992;377-84.
- 5) Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA. Cohort size rather than follicle stimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:423-26.
- 6) Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19- 25.
- 7) Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the woman with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000;7:275-8
- 8) Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-45.
- 9) Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
- 10) Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38.
- 11) Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35
- 12) Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:202-6.
- 13) Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
- 14) Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723:121-34.
- 15) Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-87.

- 16) Dunaif A, Graf M, Mandeli J. Characterization of groups of hiperandrogenic with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-507
- 17) Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol endocrinol* 1987;1: 235
- 18) Anttila L, Karjala K, Pentilla RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-16
- 19) Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
- 20) Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
- 21) Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.
- 22) Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7:602-5.
- 23) Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31:87-120.
- 24) Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-9.
- 25) Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.
- 26) Speroff L, Class RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;465-91.
- 27) Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996;11:29-39.
- 28) Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:355-9.
- 29) Rajkhowa M, Glass MR, Rutherford AJ et al. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? *BJOG* 2000;107:11-8.
- 30) Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998;317:329-32
- 31) Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;25:685-97.
- 32) Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94:190-6.
- 33) Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998;169:537-40.

- 34)Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol 1989;31:87-120.
- 35)Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol 1987;1:235-45.
- 36) Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987;1:113-31
- 37)Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet 1988;1:870-2
- 38)Tıraş B. Polikistik over sendromunda tanı ve yönetim. Türk Jinekoloji Derneği Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 1998;2:55-60.
- 39) Özkılıç T, Arıkan İ, Abalı R ve ark. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 2006;20:119.
- 40)Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18:685-706.
- 41)Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;60:1-28.
- 42) Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Ann Intern Med 2000;132:989-93. 25- Farguhan CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. Aust N Z J Obstet Gyneacol 1994;34:67-72
- 43)Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinology 1999;151:779-
- 44)Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:397-407.
- 45)Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. Gynecol Endocrinol 1999;13:394400.
- 46)Berek JS. Novak Jinekoloji. 13. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2004;876 32- Olah KS. The modern management of hirsutism. Rev In Gynecol Practice 2004;4:211-20.
- 47)Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. Endocr Rev 1991;12:3
- 48)Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003;101: 19951007-10
- 49)Azziz R, Sanchez L.A, Knochenhouer E.S et al. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:453-62.
- 50)Barth JH. Investigations in the assessment and management of patients with hirsutism. Curr Opin Obstet Gynecol 1997;9:187-92.
- 51)Azziz R, Carmina E, Sawaya M. E. Idiopathic hirsutism. Endocrine Rev 2000; 21:34762.

- 52) Conn JJ, Jacobs HS. The clinical management of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:339-
- 53) Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30:81-99.
- 54) Deplewski D and Rosenfield R.L. Role of hormones pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev* 2000; 21:363-92.
- 55) Soliman N.F, Wardle P.G. The investigation and management of the hirsute woman. *Rev in Gynecol and Perinatal Practice* 2006;23:1-8.
- 56) Carr BR. *Williams textbook of endocrinology*, 9. th ed, Saunders, Philadelphia 1998, 751-817.
- 57) Ehrmann DA. *Harrison's principles of internal medicine*, 15.th ed, McGraw-Hill, New York 2001, 297-301.
- 58) Rosenfield R.L. Hirsutism. *New Engl J Med* 2005;353:2578-88.
- 59) Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.
- 60) Azziz R, Carmine E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:437-62.
- 61) American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2005;11:125-34.
- 62) Keleştimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2001;14:1309-15.
- 63) Barrett ES, Parlett LE, Sathyanarayana S, Liu F, Redmon JB, Wang C, Swan SH. Prenatal exposure to stressful life events is associated with masculinized anogenital distance (AGD) in female infants. *Physiol Behav* 2013;114–115:14–20.
- 64) McClamrock HD, Adashi EY. *Androgen excess disorders in women*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 601-12.
- 65) Bağış HT, Hacivelioglu S, Haydardedeoğlu B ve ark. Polikistik Over Sendromlu İnsülin Rezistansı Bozulmuş Oral Glukoz Testi ve Diabetes Mellitus Sıklığı. *TJOD Derg* 2008;5:99-104 88- Ehrmann DA. Medical progress: Polycystic ovary syndrome. *J Engl J Med* 2005;352:1223-36. 89- Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-408.
- 66) Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *International Journal of Andrology* 2012; 35: 330–339
- 67) Cortet-Rudelli C, Desailoud R, Dewailly D. *Androgen excess disorders in women*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 613-21.
- 68) Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181.

- 69) Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003;70:31-3.
- 70) Khoury MY, Baracat EC, Pardini DP et al. Polycystic ovary syndrome: clinical and laboratory evaluation. *Sao Paulo Med J* 1996;114:1222-5.
- 71) MacLeod DJ, Sharpe RM, Welsh M, Fiskens M, Scott HM, Hutchison GR, et al. Effect of disruption of androgen production or action in the masculinisation programming window on the development of male reproductive organs. *Int J Androl* 2010; 33: 279–287
- 72) Balen AH, Conway GS, Kaltsas G et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10:2107-11.
- 73) Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70
- 74) Barrett E, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Redmon JB, Nguyen R, Swan SH Anogenital Distance, A Biomarker of Prenatal Androgen Exposure, Is Longer Among Newborn Daughters Of Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). In: Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo 2016, Boston, MA.
- 75) Hahn S, Tan S, Elsenbruch S et al. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005;37:438-44
- 76) Hill M, Taffinder S, Chitty LS, Morris S. Incremental cost of non-invasive prenatal diagnosis versus invasive prenatal diagnosis of fetal sex in England. *Prenat Diagn* 2011; 31: 267-273
- 77) Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;62:644-9.
- 78) Yamada G, Suzuki K, Haraguchi R, Miyagawa S, Satoh Y, Kamimura M, et al. Molecular genetic cascades for external genitalia formation: an emerging organogenesis program. *Dev Dyn* 2006; 235: 1738–1735
- 79) Amer SA, Li TC, Bygrave C et al. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1616-22.
- 80) Rajkhowa M, Talbot JA, Jones PW et al. Prevalence of an immunological LH betasubunit variant in a UK population of healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43:297-303.
- 81) Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2001;41:202-6.
- 82) Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004;5(7):509). (Brennan J, Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet.* 2004; 5(7):509
- 83) Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421- 23.

- 84) Moore KL, Persaud TVN, Chabner D-EB. The genital system. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1999,271– 297
- 85) Glueck CJ, Papanna R, Wang P et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52:908-15.
- 86) Biason-Lauber A, Boscaro M, Mantero F, Balercia G. Defects of steroidogenesis. *J.Endocrinol. Invest.* 2010; 33: 756-766
- 87) Sadler TW. “Langman’s Medical Embryology.” 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2012; 232-259.
- 88) Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:1697-9.
- 89) Brassard M, Ainmelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008;92:1163-92.
- 90) Taylor AE, McCourt B, Martin KA. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
- 91) Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropinreleasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-4.
- 92) Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
- 93) Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71:671-4.
- 94) Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5558-62.
- 95) Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:649-56. 32) Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18:774-800.
- 96) Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-6.
- 97) Menke MN, Strauss JF 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Aug;19(4):355- 359.
- 98) Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb;3(2):103-11.

- 99) Yılmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoç A, Yetkin İ, Ayvaz G, Cakir N. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2414-2415.
- 100) Sir-Peterman T, Angel B, Maliqueu M, Carvajal F. Prevalance of T2DM and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2004; 45:959-964. 41) Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2031- 2036.
- 101) Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein- Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses.* 2007;68(3):480-3.
- 102) Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Sep;78(3):569-76. 51) Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):631- 43
- 103) Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):3-7. tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-9.
- 104) Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
- 105) McGoldrick J.A. 1981. Stein-Leventhal Syndrome complicated by endometrial carcinoma:a case report. *P N G Med* 24: 195-197
- 106) Balen A.H. Polycystic ovary syndrome and cancer . *Hum Reprod*, 2001;vol7no.6 .522-525
- 107) Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgenestrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab*,1990;70:473.
- 108) Speroff L, Class RH, Kase NG. Anovulation and The Polycystic Ovary. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 2005;2:465-91
- 109) Dewailly D. Polycystic ovary syndrome. *J Gynecol Obstet.*- 2000;29(3):298-301.
- 110) Pao CJ, Farmer PK, Begovic S. Regulation of insulin-like growth factor-1 (IGF-I) and IGF-binding protein I gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7:1561-68.
- 111) Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:75567.
- 112) Norman J. The role of lifestyle modification in PCOS. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2002;13:251-257
- 113) Kahsar-Miller MD, Nixon C. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):53-8.

- 114) Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest.*1989;28(1):23-30.
- 115) Benitez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, Calvillan M. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome, 2001;129(7):707-712
- 116)Wu Y,Zhong G,Chen S, Liao D, Xie M.Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure.
- 117) National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. Executive summary. Avail-able at:<https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. Accessed March 1, 2016.
- 118) C Foresta,U,Valente A Di Nisio Anogenital distance is associated with genital measures and seminal parameters but not anthropometrics in a large cohort of young adult men
- 119) Ana I Hernández-Peñalver-Maria L Sánchez-Ferrer Assessment of anogenital distance as a diagnostic tool in polycystic ovary syndrome; December 20,2018.
- 120) maria L. Sánchez-ferrer, Jaime Mendiola presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult mediterranean women; :August 9,2017