

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISINDA ANTİ  
MÜLLERİAN HORMON DÜZEYİNİN TANISAL ANLAMDA  
YAŞA BAĞLI OLARAK SINIR DEĞERLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**DR. HİKMET TUNÇ TİMUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR – 2020**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISINDA ANTİ  
MÜLLERİAN HORMON DÜZEYİNİN TANISAL ANLAMDA  
YAŞA BAĞLI OLARAK SINIR DEĞERLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**DR. HİKMET TUNÇ TİMUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ömer Erbil DOĞAN**

**İZMİR – 2020**

## İÇİNDEKİLER

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ.....                                           | i   |
| TABLO LİSTESİ .....                                  | ii  |
| ŞEKİL LİSTESİ:.....                                  | iii |
| GRAFİK LİSTESİ:.....                                 | iv  |
| KISALTMALAR: .....                                   | v   |
| ÖZET .....                                           | 1   |
| SUMMARY .....                                        | 4   |
| 1. GİRİŞ .....                                       | 7   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                               | 10  |
| a. Tanımı ve Geçmişi.....                            | 10  |
| b. Tanı Kriterleri .....                             | 10  |
| i. NIH – 1990.....                                   | 10  |
| ii. Rotterdam ASRM/ESHRE Konsensüsü – 2003 .....     | 11  |
| iii. AE-PCOS Tanı Kriterleri – 2009 .....            | 11  |
| c. Epidemiyoloji.....                                | 12  |
| i. Prevalansı .....                                  | 12  |
| ii. Ailesel Geçiş.....                               | 13  |
| d. Klinik Tanımı .....                               | 14  |
| i. Hirsutizm .....                                   | 14  |
| ii. Menstrüel Düzensizlik .....                      | 16  |
| iii. Ovaryen Morfoloji .....                         | 17  |
| iv. Obezite .....                                    | 18  |
| v. İnsülin Direnci.....                              | 19  |
| vi. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları .....        | 20  |
| vii. Akne ve Akantozis Nigrikans.....                | 20  |
| viii. İnfertilite .....                              | 21  |
| e. Bozulmuş Fizyoloji .....                          | 22  |
| i. Oosit Yetkinliği .....                            | 22  |
| ii. Düzensiz Folikülogenez ve Over Morfolojisi ..... | 23  |
| iii. Hipotalamus – Hipofiz Etkileşimi.....           | 27  |
| iv. Teka Hücre Fonksiyonu .....                      | 29  |
| v. Granulosa Hücre Fonksiyonu .....                  | 30  |
| vi. Intrafoliküler Parakrin Etkileşim .....          | 32  |

|      |                                            |    |
|------|--------------------------------------------|----|
| f.   | Adrenal Fonksiyon .....                    | 33 |
| i.   | Metabolik Disfonksiyon .....               | 34 |
| ii.  | Pankreatik $\beta$ -Hücre Fonksiyonu ..... | 35 |
| iii. | İnsülin Reseptör Bağlanması .....          | 36 |
| g.   | Polikistik Over Sendromunun Genetiği ..... | 36 |
| h.   | Uzun Dönem Sonuçları .....                 | 37 |
| i.   | Kanser .....                               | 37 |
| ii.  | Diabetes Mellitus .....                    | 38 |
| iii. | Metabolik Sendrom .....                    | 39 |
| iv.  | Kardiyovasküler Hastalık .....             | 39 |
| v.   | Uyku Apnesi .....                          | 40 |
| vi.  | Hipertansiyon .....                        | 41 |
| i.   | Ayrıcı Tanı .....                          | 41 |
| i.   | Ovaryen Hipertekozis .....                 | 41 |
| ii.  | Konjenital Adrenal Hiperplazi .....        | 42 |
| iii. | Cushing Sendromu .....                     | 42 |
| iv.  | Androjen Salgılayan Tümörler .....         | 43 |
| j.   | Değerlendirme .....                        | 43 |
| i.   | Laboratuvar Değerlendirmesi .....          | 44 |
| ii.  | Görüntüleme Yöntemleri .....               | 47 |
| k.   | Tedavi .....                               | 47 |
| i.   | Seks Steroid Tedavisi .....                | 47 |
| ii.  | Antiandrojenler .....                      | 48 |
| iii. | İnsülin-Azaltıcı İlaçlar .....             | 49 |
| iv.  | GnRH Analogları .....                      | 50 |
| v.   | Anovulatuvar İnfertiliteye Yaklaşım .....  | 50 |
| 3.   | AMAÇ .....                                 | 54 |
| 4.   | ARAÇ VE YÖNTEM .....                       | 55 |
| a.   | Hasta Seçimi .....                         | 55 |
| b.   | Çalışma Protokolü .....                    | 56 |
| c.   | İstatistiksel Analiz .....                 | 57 |
| 5.   | BULGULAR .....                             | 58 |
| 6.   | TARTIŞMA .....                             | 69 |
| 7.   | SONUÇ .....                                | 74 |
| 8.   | REFERANSLAR .....                          | 75 |
| 9.   | EKLER .....                                | 97 |

## ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında asistan hekim olarak göreve başladığım ilk günden bugüne seçtiğim uzmanlık dalında yetişmeme büyük katkıları olan saygıdeğer öğretim üyelerimiz Prof.Dr.Berrin ACAR, Prof.Dr.Turhan USLU, Prof.Dr.Bülent GÜLEKLİ, Prof.Dr.Cemal POSACI, Prof.Dr.Murat CELİLOĞLU, Prof.Dr.Uğur SAYGILI, Prof.Dr.Sabahattin ALTUNYURT, Prof.Dr.Ömer Erbil DOĞAN, Doç.Dr.Hasan Bahadır SAATLİ, Doç.Dr.Recep Emre OKYAY, Doç.Dr.Sefa KURT, Dr.Öğr.Üyesi Erkan ÇAĞLIYAN'a teşekkür ederim.

Tezin hazırlanmasında başta danışman hocam Prof.Dr.Ömer Erbil DOĞAN'a, olmak üzere:

Merkez Laboratuvarında rehberlikleri ve yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Dr.Öğr.Üyesi Dilek ÇIMRIN ve Doç.Dr.Özlem GÜRSOY ÇALAN'A; Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU'na,

Çalışmanın özellikle laboratuvar safhasında desteklerinden dolayı asistan hekim arkadaşlarımdan Dr.Anıl İNCEDERE, Dr.Samican ÖZMEN ve Dr.Ceren AYDIN'a,

Tez yazımdaki teknik konularda ve istatistiksel hesaplamalarda yardım etmek için gönüllü olarak bana vakit ayıran Op.Dr.Selim KANDEMİR'e,

Çalışma hastalarını bilgilendirme konusundaki emeklerinden dolayı Dr.Demet ACAR, Dr.Sümeyra KOÇ, Dr.Begüm ERTAN, Dr.Derya ÖZTÜRK, Dr.Günce BABACAN, Dr.Emre BAYRAM, Dr.Eyüphan ÖZGÖZEN'e,

Laboratuvarda çalışmam için tereddütsüz vakit ayıran Tefik USLU, Sadegül DUYMAZ, Belgin SARUHAN, Selim HAKİ ve Arif SULUKAN'a,

Tez hazırlığının bürokratik sürecini ve takvimini benim kadar yakın takip eden Nilgün KARAMANCI'ya ve örnek toplama sürecinde titizliği ve özverisinden dolayı Aylin DİLMEÇ'e ve kan alma birimindeki tüm hemşirelere tekrar teşekkür etmek istiyorum.

Beraber çalıştığımız süre boyunca bana destek olan ve sonrasında da aile yakınlığında destek olmaya devam eden başta Op.Dr.Ufuk ATLIHAN, Op.Dr.Hüseyin Aytuğ AVŞAR ve Op.Dr.Onur YAVUZ ile tüm asistan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarımdan emeklerini anmak istiyorum.

Son olarak yetişmem için yaptıkları fedakarlıklar ve verdikleri emek için sevgili anneme, babama ve kardeşime; ayrıca bu süreçte bana çok destek olan sevgili nişanım Dr.Buket MUTAF'a sonsuz teşekkürler.

Dr.Hikmet Tunç TİMUR

## **TABLO LİSTESİ:**

**Tablo 1:** PCOS için önerilen tanı kriterleri

**Tablo 2:** Rotterdam kriterlerine göre olguların dağılımı (Fenotipler)

**Tablo 3:** Yaşları 21-25 arası olan olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri

**Tablo 4:** Yaşları 26-30 arası olan olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri

**Tablo 5:** Yaşları 31-35 arası olan olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri

**Tablo 6:** 21-25 yaş arası olgulardan PCOS tanılı grup ile kontrol grubunun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması

**Tablo 7:** 26-30 yaş arası olgulardan PCOS tanılı grup ile kontrol grubunun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması

**Tablo 8:** 31-35 yaş arası olgulardan PCOS tanılı grup ile kontrol grubunun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması

**Tablo 9:** Yaş gruplarına göre total antral folikül sayısı ve AMH arasındaki korelasyonun Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirilmesi

## **ŞEKİL LİSTESİ:**

**Şekil 1:** Genç bir kadında orta-yüksek şiddetli hirsutizm

**Şekil 2:** Makroskopik ve mikroskopik olarak polikistik overlerin özellikleri

**Şekil 3:** Akantozis Nigrikans

**Şekil 4:** Midantral folikül duvarının histolojisi



## **GRAFİK LİSTESİ:**

**Grafik 1:** İntravenöz rekombinant FSH uygulanması sonrası PCOS (n=16) ve normal kontrol (n=7) hastalarda ortalama serum estradiol düzeyleri

**Grafik 2:** 21 – 25 yaş arası hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi

**Grafik 3:** 26 – 30 yaş arası hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi

**Grafik 4:** 31 – 35 yaş arası hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi

**Grafik 5:** Tüm hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi.



## KISALTMALAR:

**17-OHP:** 17 - Hidroksiprogesteron

**A:** Androstenedion

**ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon

**AE-PCOS:** *The Androgen Excess – Polycystic Ovary Syndrome Society*

**AMH:** Anti-Müllerian Hormon

**AR:** Androjen Reseptörü

**ASC:** *Adipose Stem Cells* – Adipoz Kök Hücreler

**ASRM:** *American Society for Reproductive Medicine*

**AUC/EAA:** *Area Under Curve* / Eğri Altı Alan

**BKİ:** Beden Kitle İndeksi

**CAG:** Sitozin – Adenin – Guanin

**CPAP:** *Continuous Positive Airway Pressure* – Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

**CYP17:** Sitokrom P450 17 alfa hidroksilaz

**DHEA:** Dehidroepiandrosteron

**DHEAS:** Dehidroepiandrosteron sülfat

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**ESHRE:** *European Society of Human Reproduction and Embryology*

**FAI:** *Free Androgen Index* – Serbest Androjen İndeksi

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**F-G:** Ferriman – Gallwey skoru

**FSH:** Folikül Stimulan Hormon

**GLUT-4:** Glukoz Taşıyıcı Tip - 4

**GnRH:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

**GWAS:** *Genome Wide Association Studies* – Genom Kapsamlı İlişkilendirme Çalışmaları

**HA:** Hiperandrojenizm

**HAIR-AN:** Hiperandrojenizm – İnsülin Direnci – Akantozis Nigrikans

**hCG:** İnsan Koryonik Gonadotropini

**HDL:** Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

**IGF-I ve II:** İnsülin benzeri büyüme faktörleri I ve II

**IVF:** İn Vitro Fertilizasyon  
**KAH:** Konjenital Adrenal Hiperplazi  
**KOK:** Kombine Oral Kontraseptif  
**LDL:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein  
**LH:** Lüteinleştirici Hormon  
**LOD:** *Laparoscopic Ovarian Drilling*  
**mRNA:** Mesajcı Ribonükleik Asit  
**NIH:** *National Institutes of Health*  
**NPV:** *Negative Predictive Value* – Negatif Prediktif Değer  
**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi  
**OHSS:** Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu  
**PCO:** Polikistik Over  
**PCOM:** Polikistik Over Morfolojisi  
**PCOS:** Polikistik Over Sendromu  
**PPAR- $\gamma$ :** Peroksizom Proliferasyon Aktivatör Reseptörü Gamma  
**PPV:** *Positive Predictive Value* – Pozitif Prediktif Değer  
**PRL:** Prolaktin  
**RNA:** Ribonükleik Asit  
**ROC:** *Receiver Operating Characteristic* – Alıcı İşletim Karakteristiği  
**SD:** Standart Deviasyon  
**SHBG:** Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin  
**T:** Testosteron  
**TGF- $\beta$ :** Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktörü Alfa  
**TSH:** Tiroid Stimülan Hormon

## ÖZET

### **POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS) TANISINDA, SERUM ANTİ-MÜLLERIAN HORMON KONSANTRASYONU İÇİN YAŞ GRUPLARINA GÖRE EŞİK DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

**AMAÇ:** Polikistik over sendromu (PCOS), kadınların önemli bir kısmını etkileyen, yaygın bir sağlık sorunu olarak nitelendirilebilir. PCOS'un etiyopatogenezindeki rolü halihazırda araştırılan Anti-Müllerian Hormon'un (AMH) PCOS olgularında daha yüksek serum konsantrasyonunda tespit edildiği bilinmektedir. Çalışmada yaş gruplarına göre değerlendirilerek, AMH'nin serum konsantrasyonunun PCOS'lu olgular için eşik değerlerinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

**ARAÇ VE YÖNTEM:** Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan alınan iznin sonrasında gerçekleştirilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı bünyesindeki Kadın Hastalıkları Poliklinikleri ve İnfertilite Polikliniğine başvuran 187 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 21-25; 26-30 ve 31-35 olmak üzere üç yaş grubunda, her grup için en az 31 PCOS'lu ve 31 sağlıklı olgu olacak şekilde hastalar gruplandırılmıştır. Literatüre göre yapılan değerlendirme sonrası eğri altındaki alan (*Area Under Curve: AUC*) %95 güven aralığı %95 güçte hesaplanan örnek büyüklüğü her bir grup için 31 olarak belirlendiğinde sonuç elde edilebileceği görüldüğünden örnek büyüklüğü belirtilen şekilde saptanmıştır. Rutin jinekolojik kontrole gelen olgular kontrol grubunu oluştururken, PCOS tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Hastalardan menstrüel siklusun 2.- 3. günleri arasında serum örneği alınarak kanda estradiol, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin (PRL), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), androstenedion ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) konsantrasyonları

değerlendirilmiştir. Ayrıca, hastaların Ferriman-Gallwey skorları ve beden kitle indeksleri de kaydedilmiştir. Ultrasonografide total antral folikül sayımı yapılmıştır ve kaydedilmiştir.

**BULGULAR:** Toplamda 187 hastanın sonuçları değerlendirildi. Bunlardan 93 tanesi Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı olanlar; 94 tanesi ise kontrol grubunu oluşturdular (21 – 25 yaş: 31 PCOS, 32 Kontrol; 26 – 30 yaş: 31 PCOS, 31 Kontrol; 31 – 35 yaş: 31 PCOS, 31 Kontrol). Yaş ortalaması  $27,78 \pm 4,40$  idi. Hastaların yaş gruplarına göre yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları, SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri incelendi. Tüm yaş gruplarında ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skoru, total antral folikül sayısı ve AMH düzeylerinin PCOS’lu gruplarda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu izlendi. Yaş gruplarına göre AMH değerleri ile total antral folikül sayıları arasındaki korelasyon her yaş grubunda istatistiksel olarak güçlü olarak tespit edildi. Yaş gruplarına göre AMH düzeylerinde PCOS için eşik değer tespiti amacıyla ROC eğrisi analizi yapıldı. Yapılan analizde 21 – 25 yaş arası için AMH düzeyinin 5,56 ng/mL olması eşik değer olarak tespit edildi. Bu sonuca göre %80,65 duyarlılık, %75,00 seçicilik, %75,26 pozitif prediktif değer, %80,00 negatif prediktif değer elde edilmiştir. Eğri altındaki alan (AUC) 0,8543; p değeri <0,001 olarak saptanmıştır. 26 – 30 yaş için yapılan ROC eğrisi analizinde AMH düzeyinin PCOS için eşik değeri 4,01 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Bu eşik değer kabul edildiğinde %74,19 duyarlılık, %70,07 seçicilik, %71,88 pozitif prediktif değer, %73,33 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0,7862; p değeri <0,001’dir. 31 – 35 yaş arasındaki olgular için yapılan değerlendirmede ROC eğrisi analizine göre AMH değeri 3,42 ng/mL üzerinin PCOS yönünde bulgu olduğu hesaplanmıştır. Bu eşik değer kabul edildiğinde %74,19 duyarlılık; %83,87 seçicilik, %82,14 pozitif prediktif değer, %76,47 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.8666; p değeri <0.001’dir. Tüm hastaların (21 – 35 yaş) AMH değerlerinin ROC analizi ile

değerlendirilmesinde AMH düzeyinin 4,37 ng/mL'nin üzerinin PCOS yönünde olduğu saptanmıştır. Bu eşik değer kabul edildiğinde %76,34 duyarlılık, %74,47 seçicilik, %74,74 pozitif prediktif değer, %76,47 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.8220; p değeri >0.001'dir.

**SONUÇ:** Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri arasında yer alan ultrasonografide polikistik over görünümü kriterinin uygun bir kriter olup olmadığı halihazırda tartışılmaktadır. Bazı tanı kriterlerinde bu kriter dahil edilmemektedir. Ancak, AMH düzeyi ile polikistik over morfolojisi bulgusu hakkında objektif bir değerlendirme yapılabilme imkânı sunulmaktadır. AMH için belirlenen eşik değerler ne yazık ki bir altın standart tanısal tetkik özelliği taşımadığından tek başına PCOS teşhisi için kullanılamaz. Ancak, ovaryen hiperstimülasyon sendromunun öngörülmesinde sağladığı katkı da göz önüne alınırsa, PCOS şüphesi olan olgularda tanıyı desteklemek için önemli bir araç olarak görünmektedir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Polikistik Over Sendromu, Anti-Müllerian Hormon

## SUMMARY

### **DETERMINING THE AGE GROUP BASED CUT-OFF VALUES OF SERUM ANTI-MULLERIAN HORMONE CONCENTRATIONS TO DIAGNOSE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

**OBJECTIVE:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), is a common health issue that affects a significant number of women in the world. Anti-Mullerian Hormone (AMH), whose role regarding the etiopathogenesis of PCOS has been investigated at the moment, is known to be present in higher serum concentrations among women diagnosed with PCOS. We have aimed to determine cut-off values for AMH serum concentrations to diagnose PCOS in different age groups.

**MATERIALS AND METHOD:** The study was conducted after the ethical approval was obtained from the Non-Invasive Studies Ethics Board of Dokuz Eylul University. 187 patients, who have visited the gynecology or infertility inpatient clinics of the teaching hospital of Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, were included in this study. At least 31 patients with PCOS and 31 patients for control were appointed to each age group: 21- 25 years, 26 – 30 years and 31 – 35 years old. After the review of literature and calculations of area under curve (AUC) for 95% confidence interval and 95% power, 31 patients were required for the ROC curve analysis. The patients, who were visiting the clinics for routine controls constituted the control groups; while the patients, who were diagnosed with PCOS constituted the study groups. Serum samples were collected from the patients during the second or third days of their menstrual cycles. Serum estradiol, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), total testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), sex hormone binding globulin (SHBG), androstenedione and Anti-Mullerian Hormone (AMH) concentrations were assessed. In addition, the Ferriman – Gallwey scores, body mass indices and the ultrasonographic count of total antral follicles were recorded.

**FINDINGS:** In total, results of 187 patients were evaluated. 93 of these patients were diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria; 94 of them constituted the control group. (According to the age groups, 21 to 25 years of age: 31 PCOS, 32 Controls; 26 to 30 years of age: 31 PCOS, 31 Controls; 31 to 35 years of age: 31 PCOS and 31 Controls). The mean age was  $27.78 \pm 4.40$ . Age, height, weight, body mass index, Ferriman – Gallwey scores, total antral follicle count, serum concentrations of SHBG, total testosterone, DHEAS, androstenedione, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactin and AMH were assessed. Weight, body mass index, Ferriman – Gallwey score and total antral follicle count were greater among patients with PCOS than the controls in all three age groups. The difference was statistically significant. The correlation between the total antral follicle count and serum AMH concentrations was statistically strong in all three age groups. In order to determine a cut-off value of AMH for the diagnosis of PCOS, ROC curve analysis was performed for each age group. Regarding the age group of 21 – 25 years, according to the analysis, the cut-off value for serum AMH concentration was found to be 5.57 ng/mL for the diagnosis of PCOS. The sensitivity was 80.65%, specificity was 75.00%, the positive predictive value (PPV) was 75.26% and the negative predictive value (NPV) was 80.00% for this cut-off. The area under curve (AUC) was 0.8543;  $p < 0.001$ . After the ROC curve analysis for the age group of 26 – 30 years, the cut-off value for AMH concentration was found as 4,01 ng/mL. Concerning this cut-off level, the sensitivity was 74.19%, specificity was 70.07%, the PPV was 71.88% and the NPV was 73.33%. The AUC was 0.7862;  $p < 0.001$ . The ROC curve analysis for the last age group, 31 – 35 years, concluded that the cut-off for AMH concentration was 3.42 ng/mL. The sensitivity was 74.19%, the specificity was 83.87%, the PPV was 82.14% and the NPV was 76.47% for this cut-off. The AUC was 0.8666 ;  $p < 0.001$ . When all three age groups were analyzed at once (all 187 cases), the ROC curve analysis concluded that the cut-off for AMH concentration was

4.37 ng/mL. The sensitivity was 76.34%, specificity was 74.47%, the PPV was 74.74% and the NPV was 76.09%. The AUC was 0.8220;  $p < 0.001$ .

**CONCLUSION:** Sonographic assessment of ovaries is among the diagnostic criteria of Polycystic Ovary Syndrome, but it is currently being discussed whether it is an appropriate criterion. There are published criteria that does not include this criterion. However, the serum AMH concentration provides a more objective assessment of polycystic ovarian morphology. The cut-off values determined for AMH are unfortunately inadequate to be gold standard diagnostic test for PCOS. Nevertheless, keeping its contribution to predict ovarian hyperstimulation syndrome in mind, it may be a very valuable tool to support the diagnosis when there is a suspicion of PCOS.

**KEYWORDS:** Polycystic Ovary Syndrome, Anti-Mullerian Hormone

## 1. GİRİŞ

Polikistik over sendromunun (PCOS), 150 yılı aşkın bir süredir klinik önemi ve patofizyolojisi anlaşılmaya çalışılmaktadır. <sup>1</sup> 1844 yılında, büyümüş ve düzgün yüzeyli bir kapsüle sahip polikistik overler ilk defa bir Fransız cerrahi kitabında bildirilmiştir. <sup>2</sup> 20.yüzyılın başında disfonksiyonel uterin kanamaların overdeki multipl kistik foliküllerden kaynaklandığı yönünde düşünceler ortaya atılmış; over kama rezeksiyonu tedavi olarak önerilmiştir. <sup>1</sup> 1926 yılında, hamile kadınların idrarlarından elde edilen gonadotropinlerin kemirgenlerde multipl ovaryen kist oluşturduğu gösterilmiştir. <sup>3</sup> Ön hipofiz hormonlarının over morfolojisinde değişikliğe yol açabilecekleri anlaşılmış oldu. 1935'te Stein ve Leventhal tarafından polikistik overlerin klasik tanımlaması yapıldı, hiperandrojenizm, amenore, infertilite ile ilişkisi ifade edildi, sonrasında hastalığa isimlerini de vermiş oldular. <sup>4</sup>

Günümüzde PCOS terimi, birçok sistemi aynı anda etkileyen, metabolik ve reproduktif bir bozukluk olarak bilinmektedir ve gelecekte de PCOS'un daha ayrıntılı tanımlanacağı anlaşılmaktadır. Yaygın bir endokrin bozukluktur ve reproduktif çağıdaki kadınların %10'a varan oranında görülebilmektedir. <sup>5</sup> PCOS'un temel özelliği hiperandrojenizm (HA) ve oligo-anovulasyondur. Metabolik anormallikler genellikle eşlik ederler (obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, dislipidemi) ancak henüz tanıma girmemişlerdir. Rotterdam ESHRE/ASRM destekli PCOS konsensüs çalışma grubunun tanımlaması hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik over morfolojisinin ultrasonogramda tespitini teşhiste kullanmaktadır. <sup>6</sup> PCOS'un bu üç kriterden ikisi ile teşhisinin konulması ile belirgin hiperandrojenizmi olmayan hastalar da sendroma dahil oldular. <sup>7</sup> Bazı yazarlar bu tanımlamayı tartışmalı bulmuşlardır. <sup>8</sup>.

Polikistik over morfolojisinin (PCOM) aslında hiperandrojenizmin de bir sonucu olduğuna yönelik veriler elde edildiğinde, PCOS'un tanı kriterlerinde değişiklik yapma fikri ortaya çıkmıştır. <sup>9</sup> Dewailly ve ark., çalışmalarında foliküllerin granüloza hücrelerinden sentezlenen bir peptid molekülü olan Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyinin de artmış folikül sayısı ile

paralellik gösterdiğini tespit etmişlerdir. <sup>9</sup> Bunun üzerine önerileri, polikistik over sendromu tanısında oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizmin aranması; eğer bunlardan biri mevcut değilse folikül sayısı veya AMH düzeyinin vekil kriter olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. Henüz bu fikrin hayata geçtiği bir kriter revizyonu gerçekleşmemiştir.

PCOS tanısı için PCOM'un tanımlamasında 2-9 mm arası çapa sahip foliküllerden her overde en az 12 tane bulunması ya da over hacminin 10 mL ve üzerinde olması eşik değer olarak kullanılmıştı. <sup>6</sup> Ancak yeni ultrasonografi teknolojisinin getirdiği imkanlar sayesinde, daha fazla küçük folikül görülebildiğinden ve sayılabildiğinden, bu kriteri karşılayan kadın sayısı arttı ve bu durum tanı alan hasta sayısında artışa yol açmıştır. <sup>10</sup> Yazarlar, bu artıştan dolayı PCOM'un tanı kriteri olarak özelliğini yitirdiğini iddia etmektedirler. <sup>10</sup> Asemptomatik kadınlarda PCOM %30'lara varan sıklıkta – güncel ultrasonografi teknolojisinin yardımıyla – görülebilmektedir. <sup>11</sup> Dolayısıyla, PCOM yerine folikül sayısı fazla olduğunda serum konsantrasyonu yüksek olan AMH düzeyinin kullanılması söz konusu olabilir.

Anti-Müllerian Hormon (AMH), *transforming growth factor – beta (TGF-β)* ailesinden bir peptiddir. Ailenin diğer üyelerinden farklı olarak özellikle reproduktif sistem üzerinde etki gösterir. <sup>12</sup> Erkek fetüslerin gelişiminde, Müllerian kanalların regresyonundaki rolü ile başlangıçta keşfedilen AMH, erkeklerde prenatal ve postnatal olarak Sertoli hücrelerinde salgılanır. <sup>13</sup> Kadınlarda ise postnatal olarak granuloza hücrelerinden salgılanır, düzeyleri zamanla yükselir ve fertilitenin de en yüksek olduğu yirmili yaşların ortalarında zirve yapar ve menopozda tespit edilemeyecek düzeylere gelene kadar zamanla azalır. AMH, overlerde primordial folikül devreye alınmasını, ikinci mayoz bölünmenin gerçekleşmesini, granuloza hücrelerinin bölünmesini ve progesteron üretimini inhibe eder. <sup>14-16</sup>

2002 yılında, over rezervi belirteci olarak kullanılabileceği keşfedildikten sonra tanısal tetkik olarak kullanımı genişlemiştir. <sup>17</sup> Şu anda, over rezervi değerlendirmesinin yanı sıra yenidoğan pediatriğinde fetal cinsel farklılaşma kapsamında, kriptoorşidizm, puberte gecikmesi

ve ambiguus genitalia durumlarında tetkiklerde kullanılmaktadır. Ayrıca yukarıda belirtildiği üzere PCOS tanısında kullanımı araştırılmakta, granüloza hücreli ve seks kord stromal tümörlerde nüks takibinde kullanılmaktadır.<sup>18</sup>

AMH ve ovaryen antral folikül sayısı arasında iyi bir korelasyon mevcuttur. Hatta, oligomenore ve hiperandrojenizm ile de korelasyon göstermektedir.<sup>19</sup> Dolayısıyla PCOM yerine PCOS tanı kriteri olarak ya da ayrıca bir belirteç olarak AMH gündeme gelmiştir. Çeşitli AMH eşik değerleri bulunmaya çalışılmıştır.<sup>20</sup> Çalışmamızda, Rotterdam kriterleri ile PCOS tanısı almış hastaların, yine aynı kriterlerle PCOS'un dışlandığı sağlıklı hastalardaki AMH düzeylerinin karşılaştırılarak AMH için PCOS'ta bir eşik değer tespiti amaçlanmaktadır. Yaşa bağlı over fonksiyonları ve AMH'ın yaşa bağlı değişimi göz önüne alınarak üç yaş grubunda karşılaştırmalı olarak eşik değer hesaplanması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### a. Tanımı ve Geçmişi

Polikistik Over Sendromu (PCOS), Stein ve Leventhal'ın yayını başlangıç noktası kabul edildiğinde <sup>4</sup> 85 yıla yaklaşan geçmişi olan, karmaşık bir klinik tablodur. Hiperandrojenizm, polikistik görünümde overler, insülin rezistansı ve buna bağlı hiperinsülinemi, infertilite gibi birçok klinik tabloyu bir arada bulundurabilen kronik bir sendromdur. <sup>21</sup> Diabetes mellitus Tip II, koroner kalp hastalığı ve diğer kardiyovasküler patolojiler, endometrial ve ovaryen karsinomlar ve meme kanseri gibi hastalıklar, uzun dönemli değerlendirmede PCOS ile ilişkili bulunmuşlardır.<sup>22</sup> Anovulasyona bağlı infertilitenin de en sık nedeni PCOS olarak gösterilmektedir. Polikistik over morfolojisinin (PCOM), hastalığın temel bulgusu olmadığı unutulmamalıdır. Herhangi bir patolojisi olmayan kadınlarda da görülebilmektedir; bu oran %30'lar civarında ifade edilmektedir.<sup>11</sup> Polikistik over sendromunda PCOM dışında oligo-amenore, hirsütizm veya hiperandrojenemi, akne gibi cilt problemleri, anovulasyon gibi birçok semptom bir aradadır.

### b. Tanı Kriterleri

Tanı kriterleri arasından, dünya genelinde de kullanılan, Rotterdam Konsensüs (2003) <sup>6</sup> tanı kriterleri çalışmamızda PCOS'lu olguları tespit etmek için kullanılmıştır. Rotterdam Kriterleri dışında *Natural Institutes of Health* (NIH – Ulusal Sağlık Enstitüleri) 1990 yılında PCOS tanımlaması yapmıştır. <sup>1</sup> Androjen Fazlalığı – Polikistik Over Sendromu Cemiyeti (*The Androgen Excess – Polycystic Ovary Syndrome Society / AE-PCOS*) 2009 yılında PCOS tanı kriterleri ile ilgili güncel görüşünü bildirmiştir. <sup>21</sup> Tablo 1'de özeti paylaşılmıştır.

#### i. NIH – 1990

NIH, 1990 yılında PCOS tanısı için kriterleri şu şekilde belirlemiştir:

##### 1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi

2. Kronik anovulasyon
3. Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, Cushing Sendromu gibi PCOS'a benzer kliniğe neden olabilecek diğer etiyolojilerin dışlanması.

NIH kriterlerinde öncelik diğer hastalıkların dışlanmasıdır ve 1990 yılında olmasının getirdiği teknik sınırlılıklar göz önüne alındığında beklendiği üzere ultrasonografik bulgu kriterler arasında bulunmamaktadır.<sup>23</sup>

## **ii. Rotterdam ASRM/ESHRE Konsensüsü – 2003**

2003 yılında düzenlenen bir toplantıda NIH kriterleri revize edilerek ASRM (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği – *American Society for Reproductive Medicine*) / ESHRE (Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği – *European Society of Human Reproduction and Embryology*) tanı kriterleri olarak yeniden düzenlenmiştir. 1990 NIH kriterleri gibi öncelikle diğer olası patolojilerin dışlanması burada da esastır (Klasik başlangıçlı olmayan konjenital adrenal hiperplazi, prolaktinoma, androjen salgılayan tümör gibi). Diğer olasılıklar dışlandığında, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı PCOS tanısı için yeterlidir.<sup>6</sup>

1. Oligo/anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi görülmesi

## **iii. AE-PCOS Tanı Kriterleri – 2009**

Sendromun özellikleri hiperandrojenemi, hiperandrojenemiye bağlı klinik bulgular, menstrüel ve ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi olarak özetle sıralanmıştır. Adrenal hiperplaziye bağlı hiperandrojenemi, ağır insülin direnci ilişkili sendromlar, androjen salgılayan tümörler, idiyopatik hirsutizm, hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi ovulatuvar disfonksiyon sebepleri dışlandıktan sonra PCOS tanısının gündeme gelebileceği

belirtilmiştir. Polikistik over sendromunda sık görülen gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi özellikler tanı kriterlerinde sayılmamıştır.<sup>21</sup>

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler)
3. Farklı androjen fazlalığı sebeplerinin veya ilgili bozuklukların dışlanması

Yukarıdaki özellikleri karşılayan olgular AE-PCOS Derneği kriterlerine göre tanı almış olurlar.

| Polikistik Over Sendromu (PCOS) için Tanı Kriterleri*                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1990 – NIH Kriterleri (Her ikisi de olmalıdır.)<br>1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi<br>2. Oligo-anovulasyon                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2003 – Revize Rotterdam Kriterleri (3 tanesinden en az ikisi)<br>1. Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm<br>2. Oligo-anovulasyon<br>3. Polikistik Overler (PCO)                                                                                                                                                                                         |
| 2009 – Androjen Fazlalığı – Polikistik Over Sendromu Derneği Kriterleri (Her ikisi de olmalıdır)<br>1. Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)<br>2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)                                                                                                                                |
| *Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen üreten tümörler ve ilaç kaynaklı androjen fazlalığı gibi diğer endokrinopatiler dışlanır.<br>Chang RJ, Dumesic DA. <i>Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States</i> . Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4 |

**Tablo 1.** PCOS için önerilen tanı kriterleri

Polikistik over morfolojisi, overde en az 12 tane, en az 2 en fazla 9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over hacminin 10 mL'den fazla ölçülmesi olarak tanımlanmıştır. Bu ölçümün bir overde olması yeterlidir. <sup>6</sup>

### c. Epidemiyoloji

#### i. Prevalansı

NIH kriterlerine göre değerlendirildiğinde, reproduktif çağıdaki kadınların %4 ila %10'unda PCOS prevalansı olduğu söylenebilir. <sup>24–26</sup> Bu durum da PCOS'u kadınlardaki en

sık görülen endokrinopati yapmaktadır. 277 önceden seçilmemiş kadının, işe giriş muayenesindeki bulgulara göre %4,7'sinde PCOS görülmüştür. <sup>24</sup> Rotterdam Konsensüsü ve AE-PCOS Derneği kriterlerinin uygulamaya girmesiyle ovaryen morfoloji de değerlendirmeye alınmıştır. Rotterdam kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada 400 Türk kökenli kadın değerlendirilmiştir ve yaklaşık %20'sinde PCOS olduğu görülmüştür. <sup>27</sup> Aynı çalışmada NIH kriterleri kullanılsa idi prevalansın %6,1 olacağı tespit edilmiştir. Aynı çalışma için AE-PCOS kriterleri ile de prevalans %15,3 bulunmuştur.

Hirsutizm yokluğunda dahi hiperandrojeneminin, anovulasyonlu kadınlarda sık olduğu gösterilmiştir. Hirsutizm tespit edilmeyen 206 kadının değerlendirildiği bir başka çalışmada oligomenoresi olanların androjen düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. <sup>28</sup> Ancak, izole hirsutizmi olan olguların değerlendirilmesinde ultrasonda PCOM görünümünün oligomenore, amenore veya düzenli siklus olmasından bağımsız olarak izlendiği bildirilmiştir.<sup>29</sup> Bu kadınlarda dolaşımdaki artmış androjenin polikistik over gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Bu düşünce, kadından erkeğe transseksüel olanların overlerinde androjen alımı sonrasında ameliyat öncesi polikistik over morfolojisi görüldüğünün bildirilmesidir. <sup>30</sup>

## **ii. Ailesel Geçiş**

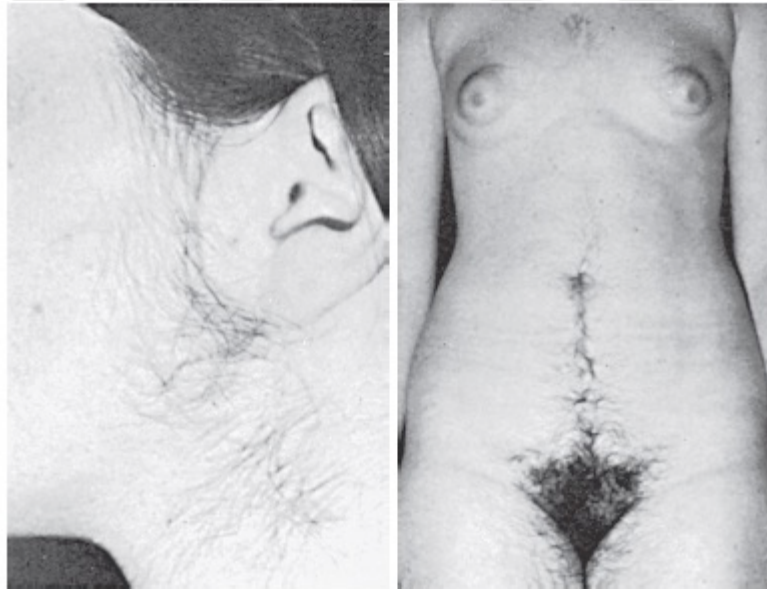
PCOS'un ailesel kümelenme eğiliminin olduğu birçok yayında belgelenmiştir. <sup>31</sup> Ayrıca, PCOS'un birinci derece yakınlardaki prevalansına değinen çalışmalar da mevcuttur. 80 probandda 115 kız kardeşin değerlendirildiği bir çalışmada üreme çağındaki kardeşlerde PCOS sıklığının %22 kadar olduğu, hiperandrojeneminin ise fazladan %24'ünde bulunduğu bildirilmiştir. <sup>31</sup> Bir başka çalışmada PCOS'lu kadınların kız kardeşlerinde %32-66; annelerinde ise %24-52 oranında PCOS varlığı bildirilmiştir.<sup>32,33</sup> Bilakis, Türkiye'den bildirilen bir çalışmada kız kardeşlerde %16, annelerde ise %8 gibi bir oran bildirilmiştir.<sup>34</sup>

Erkeklerde bir PCOS fenotipi ve PCOS'tan etkilenen kadınların erkek kardeşleri ile ilgili bir tanımlama yoktur. Ancak, dolaşımdaki dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeylerinin birinci derece erkek yakınlarında, akraba olmayan beden kitle indeksi eşleştirilmiş kontrol olgulara göre belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir.<sup>35</sup>

Özetle, sonuçların gösterdiğine göre PCOS'lu kadınların birinci derece yakınlarında PCOS varlığı riski belirgin olarak yükselmiştir. Hiperandrojeneminin genetik tabanı olduğu fikri bu bulgularca desteklenmektedir; en azından ailesel kümelenmeden bahsedilebilir.

#### d. Klinik Tanımı

##### i. Hirsutizm



**Şekil 1:** Genç bir kadında orta-yüksek şiddetli hirsutizm, kıl dağılımındaki erkek paterni dikkat çekmektedir. (Chang RJ, Dumesic DA. *Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4)

PCOS'un en ayırıcı ve görünür klinik özelliği hirsutizm denilebilir. Hirsutizm hafif ya da ağır olabilir. Kıl büyüme hızı klinik olarak önem arz eder; zamanla ilerleyici bir büyüme fonksiyonel etiyojolojiyi işaret edebilirken; kalın, pigmente ve aniden oluşan kalın kıllanma sıklıkla neoplastik bir androjen üretim kaynağını işaret eder. <sup>1</sup> PCOS'ta artmış kıl büyümesi genellikle yanaklarda, üst dudakta, çeneden boyna uzayan şekilde izlenir. Bu paterne pubik

kıllanmanın umbilikusa uzanması eşlik edebilir. Ekstremitelerdeki kıllanma, gövde ön ve arka yüzünde de kıllanma olabilir ancak bunlar seksüel kıl büyümesi kapsamında değerlendirilmez. Daha ağır olgularda göğüste de kıllanma olabilir. Progresif hiperandrojenizme temporal kelleşme ve erkek tipi kelleşme eşlik edebilir. Serum androjen konsantrasyonu ile hirsutizm miktarı arasındaki korelasyon PCOS'ta değişkendir. Ancak, kıl büyümesindeki bireysel varyasyonlar etnik farklılıklara da bağlı olabilir; bu durumda PCOS prevalansının dünyada bölgeler arası farklılık göstermesinin sebeplerindendir.<sup>26,36,37</sup>

Hirsutizm genellikle modifiye Ferriman-Gallwey (F-G) skoru ile değerlendirilir. Reprodüktif çağda 8 veya üstü puan alanlar pozitifdir.<sup>38</sup> F-G skorunun sınırlılıkları arasında sübjektif olması, hiperandrojenemi ile zayıf korelasyonu, kalça ve favoriler gibi bölgelerdeki kıllanmayı dikkate almaması, çeşitli popülasyonlarda farklı skorların olması, hirsutizmin kadının psikolojik iyilik haline etkisini değerlendirememesi bulunur.

PCOS'lu kadınlarda androjen reseptörü (AR) aktivitesini değerlendirme teşebbüsleri olmuştur. Gelgelelim, sonuçlar tutarsızdır.<sup>39-42</sup> X kromozomundaki normal CAG (Sitozin, adenin, guanin) tekrarının 8 ila 35 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Ancak CAG tekrarının uzaması ve AR aktivitesi arasında ters orantı vardır.<sup>44</sup> 330 PCOS'lu kadın ve 289 kontrolle gerçekleştirilen bir büyük çalışmada kısalmış CAG tekrarının PCOS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>45</sup> Bu çalışmanın özelliği kriter olarak NIH kriterlerinin kullanılmasıdır. Böylelikle, hiperandrojenemi varlığı güvence altına alınmıştır. Diğer çalışmalarda hiperandrojenemi varlığı şart koşulmamıştır. Ancak, AR aktivitesindeki değişikliğin, dolaşımdaki androjen düzeyi ile hirsutizm arasındaki korelasyonun tutarsız olmasını açıklayıp açıklamadığı net değildir.

Androjenlerin kıl foliküllerine etkisi ile ilgili bir düşünce de testosteronun (T) daha aktif biyolojik metaboliti olan dehidrotestoterona enzimatik dönüşüm hızıdır. Kıl büyümesi, 5 $\alpha$ -redüktazın aktivitesine göre değişiklik gösterir.<sup>46</sup> 5 $\alpha$ -redüktazın tip 1 ve 2 olarak iki izoenzimi

vardır. Tip 2 izoenziminin erkekte sakal, genital bölge tüyleri, testis ve prostatta baskın olduğunu çalışmalar göstermiştir.<sup>47</sup> Maalesef, kadınlarda 5 $\alpha$ -redüktaz aktivitesini PCOS'lu kadınların kıl foliküllerinde gösteren veri bulunmamaktadır. 5 $\alpha$ -redüktaz metabolitlerinin değerlendirilmesi sonucunda, PCOS'lu kadınlarda kontrol gruplarındakilere göre daha fazla üretim bulunmuştur.<sup>48-50</sup> PCOS'lu kadınlardan alınan ovaryen foliküllerdeki teka ve granüloza hücreleri incelendiğinde, 5 $\alpha$ -redüktazın mRNA ekspresyonunun normal foliküllerde görülenlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>51</sup>

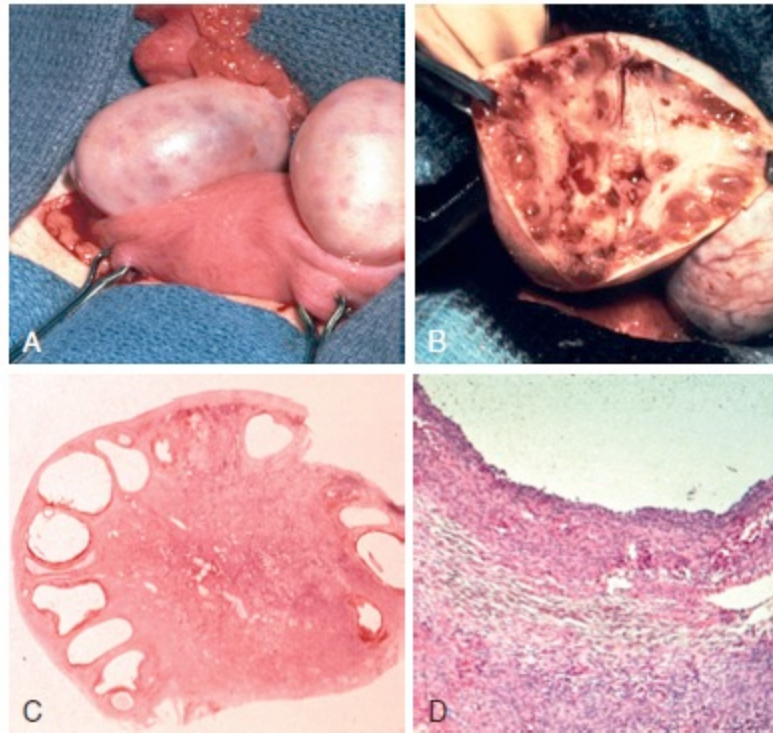
Androjen biyoaktivitesini etkileyen komorbiditeler (hipotiroidizm ve obezite gibi) artmış kıl büyümesine yol açabilir. SHBG (Seks hormonu bağlayıcı globülin) düzeyindeki düşme bu gibi durumlarla ilişkilidir; serbest T fraksiyonunun artmasıyla sonuçlanarak dolaşımdaki androjenin aktivitesinin artmasına neden olur.<sup>52</sup>

## **ii. Menstrüel Düzensizlik**

PCOS'ta, menstrüel disfonksiyon primer olarak düzensiz, sık olmayan aralıklı veya hiç olmayan kanama olarak tarif edilir. Tipik olarak, postmenarşal düzensizliğin uzaması gibi gerçekleşir ve aylık menstrüel sıklık düzene hiç ulaşamaz. Uzamış ağır kanama anormal endometrial hiperplazi ve hatta endometrial adenokarsinomu düşündürmelidir. PCOS'lu kadınların %10 kadarında düzenli ovulatuvar sikluslar izlenir.<sup>53</sup> Bu bilgi, düzenli menstrüasyonun tanıyı tamamen dışlamadığını göstermesi açısından kıymetlidir. Reprodüktif dönemin daha ileri yaşlarında bazı PCOS'lu kadınların düzenli menstrüel döngüye sahip olması mümkündür, ancak sebebi belirsizdir.<sup>54</sup> İlerlemiş yaştaki PCOS'lu ve menstrüel siklusları düzenli kadınların, benzer yaşlardaki anovulasyonu sebat eden PCOS'lu kadınlara göre daha küçük bir folikül kohortuna sahip oldukları, serum FSH düzeylerinin daha yüksek olduğu ve daha düşük androjen düzeyleri olduğu görülmüştür.<sup>55</sup> Folikül sayısındaki değişimin mi yoksa ovaryen çevredeki endokrin değişikliklerin mi ileri yaşta PCOS'lu kadınlarda ovulasyonun düzene girmesine sebep olduğu henüz belirsizdir.

### iii. Ovaryen Morfoloji

Stein ve Leventhal, polikistik overi tarif ettikleri klasik betimlemelerinde, ameliyat sırasında ovaryen korteksin çok sayıda periferik antral foliküllerle dolu olduğunu ve ovaryan stromanın da overin medüller kısmının en az %25'ini kaplayacak şekilde büyüdüğünü ifade ederler. Hiperplastik medüller stromanın perifere doğru hareket eden kistik foliküllerden oluştuğu görülmüştür.



**Şekil 2:** Makroskopik ve mikroskopik olarak polikistik overlerin özellikleri. (A) *Bilateral overlerin düzgün yüzeyli ve kalınlaşmış bir kapsül ile büyümüş görünümü.* (B) *Kesitte ovaryan stroma ile çevrelenmiş çok sayıda foliküler kistler korteks boyunca overde izlenmektedir.* (C) *Subkapsüler antral foliküller gelişimin ortasında arrest görünümündedir.* (D) *Teka hücre katmanının hiperplazisi, granüloza hücre katmanının görece ince olması dikkat çekmektedir.* (Chang RJ, Dumesic DA. Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4)

2003'te polikistik over için bir tanımlama Rotterdam toplantısında kabul gördü. Polikistik bir overin, yerleşimi neresi olursa olsun 12 ya da daha fazla antral folikülü bulunmalıdır ya da over hacmi 10 mL'den fazla olmalıdır. <sup>6</sup> Günümüzde bu tanım genel olarak kullanılmaktadır.

Ancak, gelişen teknoloji ile birlikte folikül sayma imkânı gelişmiştir. Bunun sonucunda over başına 25 ya da daha fazla folikül sayılmasının yanlış pozitif PCOM bulgusunun önüne geçilebileceği ve dolayısıyla yanlış PCOS tanısını önleyebileceği ifade edilmiştir.<sup>56</sup> Klinik olarak bu önerinin standardizasyonu henüz değerlendirilmemiştir; dolayısıyla 12 folikül ya da 10 mL over hacmi ölçüt olarak kullanılmaya devam etmektedir.

104 Danimarkalı kadının dahil edildiği çalışmada, bütün kadınlarda PCOM mevcut idi. Bunlardan sadece 43'ünün PCOS kriterlerini karşılayan başka özelliklere sahip olduğu görülmüş.<sup>57</sup> Fizyolojik olarak polikistik overlerin sağlıklı kadınlarda herhangi bir sorunla ilişkili olduğuna dair net bir bilgi olmamakla beraber, bir çalışmadan bu bireylerde artmış PCOS riski saptanmamıştır.<sup>58</sup> Bu nedenle klinik olarak PCOM tespit edilmesi anlamlı olsa da, bu morfogenezin hastalığa spesifik olduğu düşünülmemelidir.

#### **iv. Obezite**

Dünyayı sarmış bu epideminin prevalansı geçen 20 yılda dramatik olarak artmıştır. Birleşik Devletler'de kadınların neredeyse üçte ikisi kilolu ya da obezdir.<sup>59</sup> Avustralya'da bu oran yaklaşık %50'dir. Reprodüktif çağda obezite oranı birçok ülkede aynı şekilde artmaktadır.<sup>60</sup> Obezite sonucunda hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve tüm sebeplerden ölüm hızı artar.<sup>61</sup>

PCOS'lu kadınlarda obezite prevalansı zamanla artmış olsa da, obezite kendi başına PCOS'a özgü bir defekt değildir; PCOS'lu hastaların %40-50'si obez değildir.<sup>62</sup> Obezite hiperandrojenizmi etkileyerek PCOS fenotipini kötüleştirebilir ya da eğilimli bireylerde PCOS gelişimini teşvik edebilir.<sup>63</sup> PCOS'lu kadınların obeziteye predispozisyonlarının olduğu net değildir. Postprandial termogenezin PCOS'ta azaldığı gösterilmiştir,<sup>64</sup> ancak istirahat esnasında enerji harcaması diğer bireylerle benzerdir.<sup>65</sup>

NIH tanımına göre PCOS'lu olgularda abdominal yağlanma ve buna bağlı kilo alma eğilimi görece fazladır,<sup>66</sup> bu abdominal yağlanma (android obezite) insülin direncini artırmaktadır. Bir başka çalışmada radyolojik görüntülemeler sonucunda PCOS'lu kadınların geniş bir beden kitle indeksi (BKİ) aralığında, aynı BKİ'li kontrol olguları ile eşleştirildiğinde, abdominal yağ dokusu kitlelerinin daha fazla olduğu; buna hiperandrojenizmin eşlik ettiği görülmüştür.<sup>67</sup> Jinekoid obezitesi olan normal kadınlarda genelde kalça ve uyluk bölgelerinde yağ birikimi ağırlıktadır.

#### **v. İnsülin Direnci**

PCOS'lu kadınlarda insülin direnci olduğu ve bunu kompanse etmek için hiperinsülinemi olduğu literatürde bildirilmiştir.<sup>68,69</sup> Glikoz intoleransı ya da tip II diyabetin PCOS'ta çalışılan topluma göre değişiklik gösterse de %40 civarında olduğu belirtilmektedir.<sup>70</sup> Obezitede insülin direnci sıktır, ancak obeziteden bağımsız olarak PCOS'ta insülin aktivitesinde bir defekt olduğu ortaya konulmuştur.<sup>68</sup> Genelde insülin direnci hafiftir, ancak glikoz intoleransı ve takip eden diyabet oranları sırasıyla %31 ve %7.5 kadar yüksek bildirilmiştir. Ayrıca bu bireylerde diyabete giden progresyon da daha hızlıdır.<sup>71</sup> Sıklıkla açlık hiperglisemisi pek görülmez, postprandial glikoz alımı bozukluğu ağır periferik insülin direncine yol açar.<sup>72</sup>

Sadece kadınlar değil, erkekler de insülin direnci ve diyabet açısından risk altındadır. PCOS'lu kadınların birinci derece akrabalarının (erkek kardeşler de dahil), glikoz metabolizması bozukluğu açısından yatkınlığı olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.<sup>73</sup> Diyabet riskinin artmasının dışında, insülin direncinin PCOS'un klinik belirtilerini kötüleştirdiği de söylenebilir. İnsülin azaltıcı ilaçların insülin duyarlılığını artırdığı, androjen düzeylerini düşürdüğü ve bazı olgularda düzenli ovulasyonu sağladığı gösterilmiştir.<sup>74</sup>

## **vi. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları**

Güncel çalışmalar PCOS'un yaşam kalitesi sorunları (duygudurum ve anksiyete dahil) ile ilişkisini sorgulamaktadır. 12 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, PCOS'lu kadınların depresyon ve anksiyete skorları kontrollere göre belirgin yüksek saptanmıştır.<sup>75</sup> Bu bulgularla tutarlı olarak, 28 çalışmanın dahil edildiği bir diğer meta-analizde de depresyon ve anksiyete prevalansı PCOS olgularında daha yüksek bulunmuştur.<sup>76</sup> Birleşik Devletler genelinde, popülasyon tabanlı bir kohort çalışmasında, 5431 PCOS'lu kadın ile 21.724 eşleştirilmiş kontrol olguları yeni depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı alma riski açısından karşılaştırılmış. PCOS'lu kadınlarda ılımlı artmış risk saptanmış.<sup>77</sup> Özetle, PCOS tanılı kadınlarda duygudurum ve anksiyete bozukluğu riskinin artmış olduğu düşünülebilir; ancak bunun PCOS veya komorbiditelerinden kaynaklandığını söyleyebilmek için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## **vii. Akne ve Akantozis Nigrikans**

Artmış androjen üretiminin pilosebaköz üniteye aşırı stimülasyonu nedeniyle, PCOS'lu kadınlarda ciltte yağlılık artabilmektedir. Ancak, PCOS'taki artmış sebaköz bez aktivitesi akne ile ilişkili değildir. Akne ile artmış ovaryen androjen üretimi arasında da korelasyon yoktur. Dolayısıyla izole bir semptom ise, akne, PCOS işareti olarak düşünülmemelidir. <sup>1</sup>

Hiperandrojenik kadınların %5- %50'sinde gözlemlenen akantozis nigrikans belki de daha sık görülmektedir. Hiperinsülinemi ile varlığı ve şiddeti ilişkilidir.<sup>78</sup> Bu dermatolojik oluşum simetrik, koyulaşmış, kadifemsi plaklara sahiptir. Deri katlantıları ve basınca maruz kalan eklem yüzeyleri gibi intertriginöz alanlarda görülürler. Epidermal hiperkeratoz ve dermal fibroblast proliferasyonundan kaynaklanır. Melanosit artışı veya melanin birikimi ile ilgili kanıt yoktur ancak belirgin artmış pigmentasyon olur. Akantozis nigrikans insülin direnci için

potansiyel bir belirteç olarak görülmektedir. Hiperinsülinemide azalma, koyulaşmış deri alanlarında düzelme ile ilişkilidir. <sup>1</sup>



**Şekil 3:** Akantozis Nigrikans (Chang RJ, Dumesic DA. *Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4)

### **viii. İnfertilite**

Anovulatuvar infertilitenin en sık sebebi PCOS'tur.<sup>79,80</sup> PCOS'lu kadınların yaklaşık %75-85'inde bir derece ovulatuvar disfonksiyon olur <sup>21</sup>; ancak bazen bu bireylerde ovulasyon gerçekleşebilir. PCOS'lu olup düzenli menstrüel siklusları olan kadınların da anovulatuvar olabilecekleri gösterilmiştir. 316 PCOS'lu kadının %16'sının 27 -34 günde bir gerçekleşen düzenli menstrüel siklusları olmasına rağmen oligo-anovulatuvar olduğu çalışmada bildirilmiştir.<sup>81</sup>

PCOS'a sıklıkla eşlik edebilen obezite de anovulasyon için ek bir risk faktörüdür.<sup>82</sup> Obez ve normal vücut ağırlığına sahip PCOS'lu hastaların izleminde, ovulatuvar disfonksiyonun farklı olduğu görülür.<sup>83</sup> Normal ağırlıklı PCOS hastalarında LH hipersekresyonu ve ovaryan hiperandrojenizmin folikül gelişimindeki bozukluğu yöneten primer faktörler olduğu görülür; insülin de ovaryan steroidogeneze ve granüloza hücresi

farklılaşmasına etki eden gonadotropin aktivitesini artırır. Obez PCOS hastalarında ise, anormal glukoz-insülin homeostazını ve adipojenik disfonksiyon gibi metabolik faktörlerin; folikül gelişimi ve oosit matürasyonundaki bozulmada LH'tan daha önemli olması söz konusu olabilir. Bu farklılık, birçok obez PCOS hastasında kilo vermenin ovulasyon ve fertilitiyi geri getirmesine karşın; normal kilolu PCOS hastalarında ovulasyon indüksiyonuna ihtiyaç duyulduğunu açıklayabilir.<sup>83</sup>

#### **e. Bozulmuş Fizyoloji**

PCOS patojenezi net bir şekilde henüz açıklanamamıştır. Klinik tablo çok değişken olabilir; tanısal subgruplar tarif edilmiştir. Ancak androjen fazlalığının klinik yansımalarına ve anovulasyona genellikle uygunsuz gonadotropin sekresyonu, anormal steroid üretimi, artmış insülin salgısı, dislipidemi ve obezite eşlik eder. Bu faktörlerin entegrasyonu ile ilgili iddialar ortaya atılmıştır, ancak henüz tamamen teyit edilememiştir.

#### **i. Oosit Yetkinliği**

Oosit yetkinliği: oositin mayoz bölünmeyi tamamlayıp, fertilize olup, embriyogenezi gerçekleştirip sonunda canlı term doğuma kadar gebeliği sürdürebilme kapasitesinin olmasıdır.<sup>84</sup> Oositin insanda gelişimsel yetkinliğini değerlendiren çalışmaların etik sorunlar nedeniyle sınırlı olduğu söylenebilir.<sup>85</sup> Ayrıca teknik olarak oosit mikroçevresini oluşturmak da zordur. Bu nedenle indirekt belirteçlerle anlaşılmasına gayret edilir. Bu indirekt belirteçler arasında oosit gen ekspresyonu, folikül sıvısı hormonları ve metabolitleri arasındaki korelasyon, in vitro çalışmalarda oosit gelişimi üzerine seks steroidlerinin etkisi sayılabilir.<sup>86-</sup>

89

Hiperandrojenik özellikleri ağırlıklı olan, özellikle NIH kriterlerine göre PCOS hastalarında ovaryen stimülasyon esnasında hiperandrojenik foliküllerin normal olan metafaz II oositlerinde anormal gen ekspresyonu gözlenmiştir.<sup>86</sup> Bunun sonucunda sinyal

transdüksiyonunda, hücre metabolizmasında, DNA transkripsiyonunda ve RNA işlemede etkiler görülür. Bu farklı gen ekspresyonları androjen reseptörü ve peroksizom proliferatör-aktif reseptör gamma (PPAR- $\gamma$ ) için bağlanma dizileri içerir; insülin direnci ve androjen fazlalığı arasındaki ilişkiyi oosit düzeyinde sağlamış olurlar. Bu nedenle obez PCOS'lu kadınlarda IVF ile gebelik başarısı zayıf PCOS'lu kadınlardan daha düşüktür.<sup>90</sup> NIH kriterleri yerine Rotterdam kriterleri kullanıldığında, obez ve normal kilolu PCOS'lu kadınlarda IVF başarısı aksine benzer görülmüştür.<sup>91</sup>

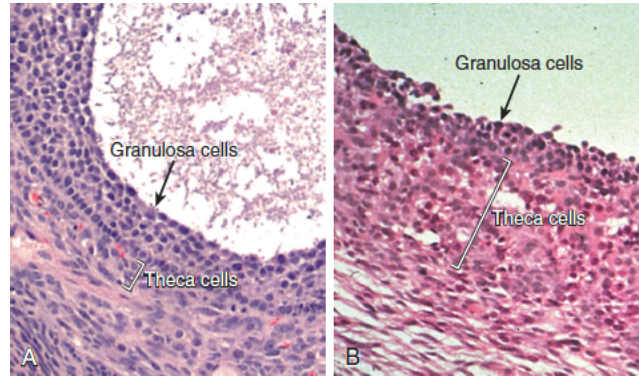
Oositin bozulmuş gelişimsel yetkinliği, birkaç faktörle ilişkilidir. Tümör nekrozis faktör alfa ve interlökinlerin folikül sıvısındaki artmış konsantrasyonları bozulmuş yetkinlikle ilişkilendirilmiştir.<sup>92,93</sup> Kümüls hücres-oosit kompleksinde artmış yağ birikimi de etkili olabilir; yağdan zengin diyet verilmiş farelerde kötü oosit kalitesi ve anormal embriyogenezin artmış lipid içeriği ve oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerde mitokondrial fonksiyon kaybı ve artmış apoptoz da gözlenmiştir.<sup>94-99</sup>

PCOS'un spontan gebelik kaybında artmış insidansla ilişkili olduğuna dair bulgular tutarsızdır.<sup>100</sup> Bir bildiride tekrarlayan düşüğü olan kadınlarda polikistik over sıklığı %56 olarak bildirilmişken<sup>100</sup>; bir diğer yayında PCOM'un benzer kadınlarda gebelik kaybını öngörür özelliği olmadığı bildirilmiştir.<sup>101</sup> Ancak, artmış BKİ bağımsız olarak gebelik kaybı için risk faktörüdür.<sup>102</sup>

## **ii. Düzensiz Folikülogenez ve Over Morfolojisi**

Polikistik overin ayırıcı morfolojisine yol açan süreç henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Midantral safhaya kadar normal folikül büyümesinin devam ettiği görülmektedir. Daha sonra matürasyon durur ve foliküllerin çoğu progresif atreziye gider.<sup>103</sup> Folikül gelişiminin midantral

safhasında granulosa hücre katmanı kademeli olarak dejeneratifleşir ve bütün yapı ince duvarlı bir kiste dönüşür.



**Şekil 4:** Midantral folikül duvarının histolojisi: (A) Normal sağlıklı granülosa ve teka hücreleri izlenen folikül; (B) PCO folikülünde kalınlaşmış teka hücre katmanı ve dejenere granülosa hücreleri (Teka ve granülosa hücre katmanları arasındaki kalınlık farkı dikkat çekmektedir.) (Chang RJ, Dumesic DA. *Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4)

Midantral safhada folikül gelişiminin durması atrezinin hemen olacağına dair bir işaret olmayabilir. PCOS’lu kadınların stimüle edilmemiş overlerindeki granulosa hücreleri incelendiğinde hücre hayatta kalımının hala güçlü olduğu ve steroidojenik potansiyelin devam ettiği görülmüş.<sup>104</sup> PCOS’ta foliküllerin çoğunun apoptotik olmadığı, bilakis fonksiyonel kapasiteyi sürdürdüğü neticesine varılmış. Midantral arrest sonrası progresif olarak folikül sıvısının birikimi gerçekleşir; antrum genişler ve klasik kistik foliküllerin oluşturduğu görünüm olur. Folikül genişledikçe granulosa hücre tabakası inceler ve dejeneratifleşir.

Granulosa hücrelerinin tersine teka hücre katmanı normal foliküllere kıyasla daha kalın ve hiperplastik hale gelir. Bu da artmış androjen üretiminde sorumludur. (Şekil 4) Bu teka hücresi proliferasyonunu destekleyen mekanizma henüz açıklanamamaktadır.

PCOS overlerde primer, sekonder ve erken antral safhadaki foliküllerin sayısı artmıştır.<sup>105,106</sup> Bu sayısal artışın temeli çok net değildir. Primer foliküllerin primordial foliküllere oranının arttığını gösteren bir çalışma mevcuttur; bu bulgu polikistik overlerde primordial foliküllerin olduğu büyüme havuzuna artmış katılımı yansıtır olabilir.<sup>106</sup> Tersine, Maciel ve arkadaşlarının çalışmasında büyüyen folikül sayısındaki artışın primordial

folikül sayısındaki azalma ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir; bu nedenle folikül sayısındaki artmanın büyüme sürecindeki kısıtlılıktan kaynaklanıyor olabileceği ortaya atılmıştır.<sup>105</sup>

Bu gözlemler sonucunda, over kaynaklı veya over dışı faktörlerin PCOS'taki bozulmuş folikül gelişimine gestasyonel dönemde, çocuklukta ya da genç erişkinlik döneminde katkıda bulunup bulunmadığı sorusu akla gelmektedir. PCOS için genetik bir predispozisyonun varlığı kabul edilirse, intrauterin dönemdeki çevre folikül gelişimini etkileyebilir. Ayrıca PCO morfolojisi genç kadınlarda görece yaygındır. Ancak, normal postpubertal ve genç ergenlerde overin ve folikül gelişiminin regülasyonu hakkında bilgi azdır. Pubertede, over büyümesini tetikleyen gonadotropin düzeyindeki artmanın, ileri folikül gelişimini uyarıyor olması mümkündür. Bu sürecin başlaması, erken preantral folikül gelişimini düzenleyen intraovaryen faktörleri uyarıyor olabilir.

## **1. Androjenler**

Konjenital adrenal hiperplazili ve androjen sağlayan tümörü olan hiperandrojenik kadınların over morfolojileri incelendiğinde, folikül büyümesi ve gelişiminde androjen fazlalığının bir rolü olduğu düşünülmüştür.<sup>107-109</sup> Özellikle, kadından erkeğe transseksüellerde uzun süreli androjen tedavisi sonrası polikistik overler gösterilmiştir.<sup>30,110</sup> İnsan olmayan primatların testosteron içeren subkutan preparatlarla tedavi edildiklerinde, overlerinin büyüdüğü, folikül sayılarının büyümenin her aşamasında yükseldiği gözlenmiştir.<sup>111</sup> Androjenin etkisi in utero da gösterilmiştir: Koyunlarda ve insan olmayan primatlarda prenatal testosteron uygulanması sonrası hayvanlarda postnatal dönemde PCOS fenotipine ait bulgular saptanmıştır.<sup>112,113</sup>

## 2. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Anti-Müllerian Hormonun polistik overin morfogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. AMH, granuloza hücrelerinin bir ürünüdür ve ilgili mRNA (*messenger ribonucleic acid*) ekspresyonu başlangıçta primer foliküllerde görülür. Takip eden büyümede, AMH konsantrasyonu yoğunlaşır ve en yüksek ekspresyonu büyük preantral ve küçük antral foliküllerde görülür. Sonrasında, AMH ekspresyonu azalır ve geç dönem antral foliküllerde, preovulatuvar foliküllerde veya korpus luteumda görülmez.<sup>114-116</sup> AMH'nin potansiyel iki fonksiyonunun olduğu öne sürülmüştür: Birincisi, AMH primordial foliküllerin büyüyen folikül havuzuna geçişini engelleyerek erken tükenmeyi önlemeye katkıda bulunuyor olabilir.<sup>45,46</sup> İkincisi ise AMH'nin preovulatuvar safhaya ulaşan büyük preantral ve küçük antral foliküllerin sayısını kontrol eden gonadotropin stimülasyonuna folikülün duyarlılığını azaltabiliyor olmasıdır.<sup>117,118</sup>

AMH protein ekspresyonunun, PCOS'lu kadınların preantral ve erken antral foliküllerinde normal foliküllere göre azaldığı bildirilmiştir.<sup>119,120</sup> Bu kanıta dayanarak primordial foliküllerin büyüyen folikül havuzuna hızlanmış girişi olduğundan bahsedilebilir. Karşılaştırma yapıldığında, PCOS'lu IVF yapılan kadınlardan alınan granuloza hücrelerinde de AMH mRNA ve reseptör gen ekspresyonunun artmış olduğu görülür.<sup>121</sup> Bu bulgular PCOS'taki klinik gözlemlerde antral folikül sayısı ile kandaki AMH konsantrasyonu arasındaki korelasyon ile tutarlıdır.<sup>122,123</sup> Bu nedenle, intraovaryen AMH'nin artması preantral ve erken antral folikül büyümesini sınırlandırabilir; bu durum da PCOS'lu kadınlarda bu foliküllerin daha fazla sayıda olmasını açıklar.

Yakınlarda bildirilen bir yayına göre, insan dışı primatlardan alınan sekonder foliküller kültürde 2 hafta AMH'ye maruz bırakılmaları halinde, maruz bırakılmayan foliküllere göre antral safhaya daha erken ulaşmaktadırlar.<sup>124</sup> 2 haftanın üzerinde sürede ise AMH'nin folikül büyümesine katkısı gösterilememiştir. Tersine, aynı çalışmada, endojen AMH aktivitesinin bir

AMH antikoru ile inhibe edilmesi sonucunda folikül gelişimi yavaşlamıştır. Bu bulgular diğer çalışmalarla da uyumludur: İnsan over korteksinde de AMH uygulandığında preantral folikül büyümesinin desteklendiği görülmüştür.<sup>125,126</sup> Özetle, AMH'nin küçük büyüyen foliküllerin büyümesini hızlandırdığı ancak antral foliküllerin matürasyonunu – en azından insan dışı primatlarda – sınırladığı söylenebilir. Bu bimodal, safhaya bağlı AMH etkisi farelerde gözlenememiştir.<sup>118</sup> PCOS'lu kadınlardaki artmış lokal AMH üretiminin prenatal folikül büyümesini ilerletirken antral foliküllerin matürasyonunu sınırlamasının polikistik over morfolojisine sebep olup olmadığı henüz netleştirilememiştir.

### **3. Gonadotropinler**

Polikistik overin morfogeneğinde lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormonun (FSH) rolü ayrıntılı olarak henüz değerlendirilmemiştir. Büyüyen foliküller ve antral foliküller FSH'a yanıt verirler, ancak gonadotropin ve/veya gonadotropin reseptör mutasyonu olan kadınlarda da yeterli folikül geliştiği gösterilmiştir. Bu da gonadotropinden bağımsız folikül büyümesi olduğunu yansıtır.<sup>127–131</sup> Hâlbuki, bu bozukluğu olan kadınlarda FSH salgısı zaten azalmıştır ve ovaryen fenotip üzerinde etkisi olma olasılığı azdır. Bilakis, PCOS'lu kadınlarda LH salgısı artmıştır ve hiperplastik teka hücrelerinden androjen aşırı salımını stimüle eder. Teka hiperplazisinin LH kaynaklı olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. Granulosa hücrelerinin terminal diferansiyasyonu LH tarafından indükleniyor olabilir; bu düşünce midantral folikül arrestinin PCOS'lu kadınlarda LH hipersekresyonunun prematür lüteinizasyon üzerinden bir sonucu olduğu hipotezinin oluşmasını sağlamıştır.<sup>132</sup>

#### **iii. Hipotalamus – Hipofiz Etkileşimi**

PCOS'lu yetişkin kadınlarda LH salgısının karakteristik özellikleri vardır. Salgının pulsasyon frekansı ve amplitüdü artar, 24 saatlik ortalama konsantrasyonu diğer kadınlara göre daha yüksektir ve gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıt daha kuvvetlidir.<sup>133</sup> LH'ın

artmasından sorumlu mekanizma iyi anlaşılamamıştır. LH salgısı hızındaki artma GnRH agonistleriyle over supresyonu sonrası bozulmamıştır; obeziteyle ilişkili değildir.<sup>134,135</sup> Bu gözlemlerden yola çıkılarak LH pulsasyonlarına karşılık gelen GnRH pulsatil salgısında da artış olduğu düşünülebilir. PCOS'ta GnRH pulsasyon frekansı ile gonadotrop duyarlılığı arasındaki ilişki uygunsuz gonadotropin salınımıyla ilgili anahtar olabilir.

Bu sendromla ilişkili olan kronik östrojen salınımının, pozitif geri bildirim etkisi ile LH salgısında artmaya yol açtığı öne sürülmüştür. Bu etki, gonadotropların GnRH'a duyarlılığını arttıran doğrudan bir etkiyle ya da GnRH pulsasyon frekansını artıran dolaylı bir etki ile oluşuyor olabilir.<sup>133,136</sup> In vitro bir çalışmada, gonadotropların GnRH'a duyarlılığını östrojenin artırdığı gösterilmiştir; bu sonuç da estradiol benzoat kullanan normal kadınlarda GnRH'a LH yanıtında artma olması ile uyumludur.<sup>137</sup> Ayrıca, hayvanlarda östrojenin GnRH pulsasyon frekansını artırdığı ve PCOS'lu kadınlarda da serum GnRH konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>138,139</sup>

Androjenlerde LH sekresyonu regülasyonunda rol alıyor olabilir. In vitro çalışmalarda androjen uygulanmasının GnRH pulsasyon jeneratör aktivitesini artırdığı bildirilmiştir.<sup>140</sup> Konjenital adrenal hiperplazili hiperandrojenik hastalarda LH salgısı incelendiğinde ortalama LH düzeyinin ve GnRH'a LH yanıtının arttığı gözlenmiştir; androjen düzeyi düşürücü tedavi verildiğinde de LH ve GnRH'nin normal düzeye gerilediği bildirilmiştir.<sup>107</sup>

Yakınlarda yapılan bir çalışmada, gonadotropin sekresyonunun en azından kısmen AMH tarafından regüle ediliyor olabileceği görülmüştür. Kemirgen modelinde, hipotalamik beyin kesiti dokusuna AMH uygulandığında GnRH nöronlarındaki aktivite hızının arttığı gözlenmiştir.<sup>141</sup> Ayrıca, dişi farelerin serebral lateral ventriküllerine AMH in vivo enjekte edildiğinde, serum LH düzeyinde artış gözlenmiştir. AMH sonrası aktivite, GnRH nöronlarının sadece %50'sinde görülmüşse de PCOS'ta AMH düzeylerinin yüksekliği ile artmış epizodik

LH salınımının birlikte varlığı düşünöldüğünde AMH'ın bu hastalıktaki uygunsuz gonadotropin salgısını etkilediğı düşünölebilir.

LH'ın tersine PCOS'ta FSH sekresyonu azalmıştır. Normal kadınlara göre karşılaştırıldığında foliköler fazda PCOS'lu kadınlarda serum FSH düzeyi belirgin olarak daha düşüktür.<sup>133</sup> Bununla beraber GnRH uyarısına FSH yanıtı da her çalışmada olmasa da bazılarında gösterilmiştir.<sup>142,143</sup> FSH salgısındaki azalmayı tam olarak açıklayacak temel henüz açıklanamamıştır, fakat kronik karşılanmamış östrojen salgısının negatif geri bildirim etkisi mekanizma olarak öne sürölmüştür.<sup>144</sup>

#### **iv. Teka Hücre Fonksiyonu**

PCOS'un en dikkat çekici klinik özelliğı, artmış androjen üretimine bağılı olan hirsutizmdir. Hem overler hem de adrenal bezler dolaşımdaki artmış androjen düzeyine katkıda bulunurlar. PCOS'taki majör serum androjenlerinden androstenedion (A) ve testosteron (T) overde üretilirken artmış DHEAS adrenal bezlerden kaynaklanır.<sup>145</sup> Polikistik overin içindeki çok sayıdaki antral folikölü çevreleyen hiperplastik teka hücreleri fazla üretilen androjenlerin kaynağıdır. Hipofizer LH'ın artmış sekresyonunun teka hücrelerindeki etkisinin artmış ovaryen androjenlerin sorumlusu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.<sup>146</sup>

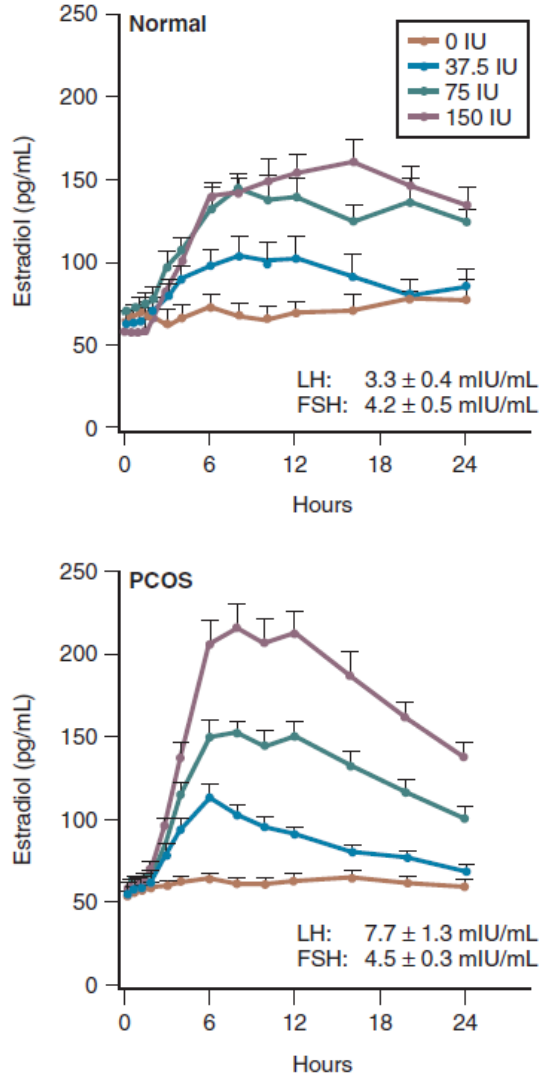
In vitro çalışmalarda desteklenen bulgulara göre PCOS overlerden alınmış költürdeki teka hücreleri, sağılıklı overlerden alınanlara göre LH uyarısı sonrası belirgin daha çok androjen üretmektedirler.<sup>147</sup> Bu çalışmalarda, PCOS teka hücrelerinde gonadotropin uyarısı ile oluşun androjen üretim hızı normal hücrelere göre daha yüksek idi ancak uyarıya yanıt magnitüdü her iki grupta benzer bulundu. Bu bulgu PCOS hücrelerde bazal androjen üretiminin de artmış olduğunu yansıtmaktadır.

İnsan teka hücreleri cögonadotropik büyüme faktörlerinden de etkilenmektedir. Bu faktörlerin en önemlileri insölin ve insölin benzeri büyüme faktörleridir (IGF'ler). Hem normal

kadınlarda hem PCOS'lu kadınlarda insülin, IGF-I ve IGF-II reseptörleri overlerin teka kompartmanlarında lokalizedir.<sup>148</sup> İnsan teka dokusunun in vitro çalışmalarında bu büyüme faktörlerinin bağımsız olarak androjen üretimi uyarısı yapma yeteneklerinin olmasının yanı sıra teka hücrelerinin LH duyarlılıklarını da artırabildikleri gösterilmiştir.<sup>147,149-151</sup> İnsülinin LH tarafından uyarılan teka hücresi kaynaklı androjen üretimini desteklediği anlaşılmaktadır. İnsülin direnci olan olgularda dahi teka hücrelerinde LH varlığında insülin duyarlılığının etkilenmediği görülmüştür. İnsülin ile hiperandrojeneminin ilişkisi, 16 saatten uzun insülin infüzyonu alan PCOS'lu kadınların incelendiği bir çalışmada androjen düzeyinde artma gösterilmesi ile kanıtlanmıştır.<sup>152</sup> Gonadotropin düzeylerinde bununla ilişkili değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, hiperinsülineminin düzeltilmesini takiben serum androjenleri düşerken bununla paralel LH düzeyi değişikliği gözlenmemesi ile uyumludur.<sup>153,154</sup>

#### **v. Granulosa Hücre Fonksiyonu**

PCOS'ta ovulatuvar yetmezlik persistansından sorumlu mekanizma iyi anlaşılamamıştır. Daha eski çalışmalarda folikül gelişimindeki eksikliği açıklamak için aromataz aktivitesinde bir bozukluğa işaret edilirdi: Folikül sıvısındaki östrojen konsantrasyonu düşüktü ve granulosa hücrelerinde çok az ölçülebilir aromataz enzimi bulunurdu.<sup>155</sup> Nitekim takip eden çalışmalarda bu hücrelerin canlı ve steroidogenez için yeterli kapasitesinin olduğu gösterildi.<sup>104,156-158</sup> PCOS'lu kadınlardan alınan granulosa hücreleri kültürde FSH tarafından uyarıldıklarında östradiol üretiminin belirgin arttığı görülmüştür, bu hücrelerin FSH'a duyarlılıklarının yeterli olduğu anlaşılmıştır.<sup>159</sup> Klinik çalışmalar da bu bulguları doğrular niteliktedir. PCOS'lu kadınlarda rekombinant FSH stimülasyonuna östrojen üretimi yanıtında artma gözlenmiştir.<sup>160</sup> Bu farkın doza bağımlı olduğu da görülmüş; 150 IU verildiğinde daha belirgin fark olduğu izlenmiş. Bunun PCOS overlerinde daha fazla folikül bulunmasından kaynaklandığı düşünülebilir.<sup>161</sup>



**Grafik 1:** Intravenöz rekombinant FSH uygulanması sonrası PCOS (n=16) ve normal kontrol (n=7) hastalarda ortalama serum estradiol düzeyleri

(Coffler MS, Patel KS, Dahan MH, et al.: Evidence of abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88:1742–1747, 2003.)

Çalışmaların sonuçlarına göre, stimüle edilmemiş anovulatuvar PCOS overlerindeki foliküllerden aspire edilerek alınan granulosa hücrelerinde FSH bağlanma oranı, ovulatuvar PCOS veya normal kadınlardan alınan folikül sıvılarındaki hücrelerin FSH bağlanma oranından yüksektir.<sup>104</sup> Bu bulgulardan yola çıkılarak, granulosa hücrelerindeki duyarlılığın, PCOS

overlerden alınan granuloza hücrelerindeki artmış FSH reseptörü bağlanması ile ilişkilendirilmesi mümkündür.

İnsülin ve IGF'lerin PCOS granuloza hücrelerinde steroid sentezini belirgin artırdığına dair birçok çalışma sonucu vardır.<sup>132,162,163</sup> Bununla beraber, insülinin kolaylaştırıcı etkisinin muhtemelen kendi reseptörü üzerinden düzenlendiği düşünülür.<sup>164</sup> Ancak insülinin PCOS'lu kadınlardaki granuloza hücre fonksiyonunu klinik olarak ortaya koyma çabaları sınırlı kalmıştır. İnsülin düşürücü tedaviler sonrasında PCOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığında artma ve ovulasyonun geri dönmesi, insülin direncini kronik anovulasyonla ilişkilendirir.<sup>74,165-</sup><sup>167</sup> Granuloza hücre fonksiyonunu değerlendiren çalışmalarda serum estradiol düzeylerinin ölçülmesi tekrar ovulatuvar olanlarda ya da anovulatuvar kalanlarda belli bir yanıt patterni göstermemiştir. Zayıflayan kadınlarda düzenli menstrüel siklusların başlaması insülin duyarlılığında artma ile ilişkilendirilmiştir, SHBG artışı da bunu yansıtmaktadır.<sup>168</sup> Bu çalışmalarda tedavi ile ovulasyon iyileştiği için, estradiol düzeylerindeki değişikliğin kandaki insülin düzeyindeki azalmadan dolayı doğrudan mı yoksa ovaryen steroidogenezin tekrar başlamasından dolayı sekonder etkiden mi kaynaklandığı belli değildir.

## **vi. Intrafoliküler Parakrin Etkileşim**

2008 yılında, PCOS'lu kadınlarda intravenöz FSH uygulanmasını takiben serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP), androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeylerinde artış görüldüğü Wachs ve ark. Tarafından bildirilmiştir.<sup>169</sup> Buna karşılık normal kadınlarda androjen düzeyleri FSH uygulanması sonrasında değişmemiştir. PCOS'lu kadınlarda serum estradiol yanıtları da normal gruba göre artmış izlenmiştir. Bu bulgular teka hücresi kaynaklı androjen üretiminin, PCOS'lu kadınlarda en azından kısmen granuloza hücresi regülasyonuna tabi olabileceğini düşündürmüştür. İn vitro ve in vivo hayvan çalışmalarında da FSH'ın LH ile indüklenen ovaryen androjen üretimini artırabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>170,171</sup>

Bir başka granuloza hücresi türevi büyüme faktörü olan kit ligandının teka hücresi androjen üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir. Sığır teka hücrelerinde, kit ligandının gonadotropin yokken androstenedion sentezini belirgin artırdığı gözlenmiştir.<sup>172</sup> Üstelik, kit ligandı FSH ve onun reseptörü c-kit tarafından stimüle edilmektedir. c-kit de LH tarafından yükseltilir ve androjen üretimi için ileri geri bildirim yaratarak androjen sentezi döngüsü oluşturabilir.<sup>173,174</sup> Bu bulgular PCOS kadınlarda FSH tarafından uyarılan androjen üretiminin mekanizmasına bir açıklama getirebilir. Ancak, bu ilişkiler henüz PCOS'lu kadınlarda insan dokusunda henüz çalışılmamıştır.

#### **f. Adrenal Fonksiyon**

PCOS'lu kadınlarda artmış adrenal androjen üretiminin rolü ve önemi henüz net değildir. Önceki çalışmalarda, PCOS olgularının %20 ila %30'unda serum DHEAS düzeyinin artmış olmasına rağmen, adrenal androjen üretimi fazlalığının PCOS'lu kadınlardaki artmış T ve A düzeylerine primer katkı verdiğine dair tutarlı sonuçlar bildirilememiştir.<sup>145,175,176</sup> Bu durumdan yola çıkılarak, adrenal hiperandrojeneminin ya ACTH'ye (adrenokortikotropik hormon) bozulmuş adrenal yanıtı ya da ACTH dışı faktörlerden anormal adrenal stimülasyondan kaynaklandığı sonucuna varılabilir. Bu konuyu açıklığa kavuşturmayı hedefleyen çalışmalarda değişken sonuçlar ortaya çıkmıştır. Deksametazon sonrası ACTH'a artmış 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) yanıtı hem PCOS'lu hem de fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizmlili kadınlarda izlenmiştir; CYP17 regülasyonu bozukluğunu işaret eder.<sup>177,178</sup> Ne var ki, başka çalışmalarda bu durum teyit edilememiştir.<sup>179</sup> Sonraki çalışmalarda ACTH stimülasyonu öncesi deksametazon supresyonu yapılmamıştır; değişken sonuçların sebebi bu olabilir.

PCOS'lu kadınlarda, in vitro ve in vivo çalışmalardaki bulgulara göre, ACTH'ye serum 17-OHP ve androstenedion yanıtları, hiperinsülinemi varlığında hiperinsülinemi olmayan hastalara göre belirgin yüksektir.<sup>180</sup> Ayrıca, PCOS'lu hastalarda ACTH'ın insülin infüzyonu ile

eş zamanlı yapılması durumunda; eş zamanlı salin infüzyonu yapılan hastalara göre 17-OHP yanıtı daha yüksek bulunmuştur.<sup>181</sup>

Daha önce hCG (human chorionic gonadotropin) stimülasyonu almış PCOS'lu ve normal kadınlarda ACTH infüzyonuna 17-OHP ve androjen üretimi yanıtının incelendiği bir çalışmada, PCOS'lu kadınların ACTH infüzyonuna verdikleri androjen yanıtlarının normal kontrollerle benzer olduğu saptanmış. Ancak, androstenedion ve DHEA yanıtları PCOS'lu kadınlar arasında bir hayli değişken tespit edilmiş. Bu yanıt büyüklüğü farklılığı düşünüldüğünde, PCOS'lu her kadında adrenal androjen üretiminin aynı olmadığı sonucuna varılıyor. Bu durumun PCOS'ta yüksek serum DHEA-S düzeylerindeki tutarsızlıkla ilişkisi olması da olasıdır.<sup>179,182,183</sup> Adrenal hiperandrojeneminin PCOS'u sürekli kılan faktörlerden biri olup olmadığı henüz net değildir. Ancak, abartılı bir adrenarşın PCOS patogenezinde tetikleyici bir hadise olabileceği ihtimali nedeniyle hiperandrojenik adölesan kızlarda adrenal gland fonksiyonlarının daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir.

#### **i. Metabolik Disfonksiyon**

Beden kitle indeksi (BKİ) ve vücut yağ dağılımını kontrol eden insanlarda bile metabolik disfonksiyon gelişebilir. Lipotoksisite denilen süreçten dolayı lipidler adipoz olmayan dokularda birikebilmektedir.<sup>184</sup> Lipotoksisite ile, enerji alımı normal subkutan yağ dokusunun güvenle depolayabileceği kapasiteyi aşarsa, fazla serbest yağ asitleri kaslar ve karaciğer gibi anormal yerlerde birikebilirler. Burada artmış oksidatif/endoplazmik retikulum stresinin artması insülin direnci ve enflamasyon ile yakından ilgilidir.<sup>184-186</sup> Kilolu/orta obez insülin dirençli yetişkinlerde, örneğin, subkutan abdominal yağ büyümüş matür adipositler, artmış küçük adipositler içerirler ve onlarda adiponektin, PPAR- $\gamma$  ve GLUT-4 gen ekspresyonları azalmıştır.

Obez olmayan PCOS'lu kadınlarda da subkutan abdominal yağlı dokuda büyümüş adipositler, azalmış insülin tarafından düzenlenen glukoz utilizasyonu, azalmış GLUT-4 ekspresyonu ve lipolitik katekolaminlere direnç gözlenir.<sup>187</sup> Bu bulgular, subkutan abdominal adipogenezde bozukluğa işaret eder. Multipotent adipoz kök hücrelerin (*adipose stem cells – ASCs*) adipositlere farklılaşmadan önce preadipositlere dönüştüğü sürece denir.<sup>188</sup> Testosteronun in vitro uygulanması halinde insan subkutan abdominal ASC'lerin preadiposite dönüşme süreci bozulur<sup>188</sup>, hiperandrojenizmin bu süreci bozduğu düşüncesini doğurur. Eğer öyleyse, PCOS'taki androjen fazlalığı anormal adipogeneze yol açabilir; böylelikle subkutan yağ dokusu yeterince ve uygun şekilde yağ depolayamaz ve lipotoksisite üzerinden insülin direnci ve enflamasyona zemin hazırlar.<sup>185,189–191</sup> Bunu destekleyen bulgu olarak, kilolu olmayan – hepsinde olmasa da – bir kısım PCOS'lu kadında insülin direncinin mevcut olduğu söylenebilir. Bu hastalarda sonografik bulgulara azalmış subkutan ancak artmış visseral yağ miktarı gösterilmiştir.<sup>192–194</sup> Alkolden bağımsız yağlı karaciğer hastalığı insidansı da PCOS'lu kadınlarda daha yüksektir.<sup>195</sup>

Ayrıca, PCOS'lu kadınlarda kronik düşük düzeyli enflamasyon mevcuttur.<sup>196</sup> Obeziteden bağımsız olarak PCOS'lu kadınlarda hiperglisemi tarafından tetiklenmiş oksidatif stres, artmış tümör nekroz faktörü (TNF)  $\alpha$  salgısı ve dolaşımdaki diğer proenflamatuvar sitokinlerle ilişkilidir.<sup>197</sup> Glukoz alımına karşı oluşan bu proinflamatuvar yanıt, normal abdominal adipoz içeriğe sahip zayıf PCOS'lu kadınlarda dual-enerji absorptiometrisi<sup>198,199</sup> ile tespit edilmiştir ve insülin direncine katkıda bulunuyor olabilir.

## **ii. Pankreatik $\beta$ -Hücresi Fonksiyonu**

PCOS'taki insülin direnci, genel olarak normal glukoz toleransına kompensatuvar hiperinsülinemi gelişmesiyle ilişkilidir.<sup>68</sup> Başlangıçta, beta hücrelerinde insülin üretiminin bu

hastalıkta normal olduğu düşünülürdü. Yalnız, takip eden araştırmalarda PCOS'lu kadınlarda beta hücreleri fonksiyonlarında defektler olduğu ortaya çıkmıştır. O'Meara ve ark. çalışmalarında PCOS'lu kadınların hiperinsülinemik öglisemik dönemde normal kontrollere göre daha az insülin üretimlerinin olduğu görülmüştür.<sup>200</sup> PCOS'lu kadınlarda ailesinde tip II diyabet olanların  $\beta$  hücre defektinin daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>201</sup> Deksametazon uygulanmasını takip eden hiperglisemi esnasında insülin salgısının PCOS'lu kadınlarda daha düşük düzeyde kaldığı bulgusunun bildirildiği çalışmalar da mevcuttur.<sup>202</sup>

### iii. İnsülin Reseptör Bağlanması

PCOS tanılı kadınlarda periferik insülin direncinin yüksek olmasına kompensatuvar hiperinsülinemi eşlik eder. İnsülin reseptör bağlanması ve afinitesi normal izlenmiştir. Ne var ki, PCOS'lu kadınlardaki adipositlerin incelendiği çalışmalarda glukoz transportu ve lipolizin azaldığı görülmüştür. Bu yüzden insülin sinyal iletiminde bozukluk olduğu düşünülmektedir.<sup>203</sup> Tirozin fosforilasyonunda azalma ve insüline bağımlı serin fosforilasyonunda artma olduğu, PCOS'lu kadınlardan alınan fibroblast kültürlerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>204</sup> Serin fosforilasyonu, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder ve PCOS'taki insülin direncinden sorumlu olabilir.<sup>205</sup>

### g. Polikistik Over Sendromunun Genetiği

***\*\* PCOS, ailesel geçiş gösteren ve muhtemelen poligenik orijinli bir sendromdur.***

PCOS'un ailesel geçiş özelliği aile ve ikiz çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>31,206</sup> Prevalans, birinci derece kadın yakınlarında PCOS olanlarda %20-%40 arasındadır.<sup>31</sup> İkizlerde bu oran %70'e ulaşmaktadır.<sup>206</sup> Aday genler arasında 19p13.3'te bulunan D19S884 lokusunda bir değişikliğin, PCOS'a meyil yaratabiliyor olduğu düşünülmüştür. Bunun dışında, proopiomelanokortin, 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 6, östrojen beta reseptörü, sitozin-adenin-guanin trinükleotid tekrarı gibi genlerin de etkisi olduğuna yönelik yayınlar

mevcuttur.<sup>207-210</sup> Bu genlerin PCOS ile ilişkisi net olarak henüz ortaya konulamamıştır ancak, insülin reseptörü tirozin kinaz geni mutasyonu HAIR-AN sendromuna ön ayak olur (hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans).<sup>211</sup>

Genom kapsamlı ilişkilendirilme çalışmaları (*Genome Wide Association Studies – GWAS*) yürütülerek, poligenik kalıtmı ve kompleks bir bozukluk olan PCOS'a hangi genetik yatkınlıkların bir araya gelerek yol açabildiği anlaşılmaya çalışılmıştır. Rotterdam kriterlerine göre PCOS olan 744 Çinlide yapılan GWAS çerçevesinde, 3 tane PCOS açısından yatkınlık yaratan potansiyel lokus tespit edilmiştir: 2p16.3 (LH-hCG reseptörü), 2p21 (tiroid ilişkili protein), 9q33.3 (DENN-MADD alanı).<sup>212</sup> Çeşitli toplumlarda başka GWAS sonuçları da elde edilmiştir; farklı genler de ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalar kapsamında bulunan genlerin, PCOS kalıtsallığında etkileri %10'un altındadır. Bu nedene epigenetik faktörler gibi başka faktörlerin de etkili olduğu göz önüne alınmalıdır.

#### **h. Uzun Dönem Sonuçları**

***\*\* PCOS'lu kadınlarda endometrial kanser riski artmıştır.***

***\*\* Etkilenmiş bireylerin %5 ilâ %10'unda tip II diabetes mellitus gelişeceği tahmin edilmektedir.***

***\*\* Metabolik sendrom bu sendroma sahip obez bireylerde hayli sık görülür.***

***\*\* Kardiyovasküler risk faktörleri artmıştır***

***\*\* Uyku apnesi sıklığı, obeziteden bağımsız olarak artmış görülür.***

#### **i. Kanser**

Anovulatuvar infertilite, PCOS'un kısa vadede yarattığı bir sorundur. Kronik karşılanmamış östrojene maruz kalan endometriumda, östrojen endometrial hiperplaziye yol açabilir. Bazı kadınlarda – özellikle obez olanlarda – adenokarsinom gelişebilir. Bir olgu –

kontrol çalışmasında, kanda androstenedion yüksekliği varsa endometrium karsinomu riskinin premenapozal kadınlarda 3.6 kat; postmenapozal kadınlarda 2.8 kat arttığı saptanmıştır.<sup>213</sup> Aynı şekilde, endometrial kanser saptanan genç kadınlarda geçmişte anovulasyon ya da menstrüel düzensizlik sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>214</sup> Obezite riski artırır, kandaki SHBG düzeyinin düşmesi sonucu serbest östradiol fraksiyonu artar. Postmenapozal hastalarda olanın tersine, PCOS hastalarında görülen endometrial kanserler sıklıkla iyi diferansiye tümörlerdir.

PCOS ve meme kanseri arasındaki ilişki incelendiğinde risk artışı saptanamamıştır. Ancak, bu konudaki çalışmaların çalışma tasarımı ya da hasta seçimi açısından sınırlılıkları vardır. Örneğin, Mayo Clinic'in bir çalışmasında kronik anovulatuvar olmanın risk artırmadığı görülmüş.<sup>215</sup> “*The Cancer and Steroid Hormone Study*” çalışmasında 4730 meme kanserli hastaya karşılık 4688 kontrol incelenmiş ve artmış risk görülememiştir.<sup>216</sup> Üstüne üstlük meme kanseri gelişme ihtimalinde %50’lik bir azalma bildirilmiş. Ancak PCOS tanısı ile ilgili bir laboratuvar dokümantasyonu bildirilmemiştir. Diğer çalışmalarda da artmış riskin belgelendiği bir sonuç mevcut değil.

“*The Cancer and Steroid Hormone Study*” çalışmasında over kanseri ile PCOS arasında ilişki olabileceğine dair bulgular olduğu yayınlanmıştır. Yaş, parite, oral kontraseptif kullanımı, infertilite ve eğitim açısından veriler eşleştirildiğinde de over kanseri riskinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüştür.<sup>217</sup> Ancak, Mayo Clinic'in 1270 hastalık kohortunda artmış risk bildirilmemiştir.<sup>215</sup> Yakınlarda Avustralya'dan yayınlanan nüfus geneli bir olgu kontrol çalışmasında, artmış androjen maruziyeti ya da PCOS öyküsü olan kadınlarda over kanseri oranında bir artış olmadığı bildirilmiştir.<sup>218</sup>

## **ii. Diabetes Mellitus**

PCOS’lu kadınların insülin direncinin olmasının ve diyabet açısından risk altında olmalarının tespit edilmesi, bu hastalığın uzun dönemli etkileri açısından büyük etki

uyandırmıştır. İnsülin direncinin görece hafif olduğu söylene de hastaların %20 ilâ %40'ında glukoz intoleransı ya da tip II diyabet 30'lu yaşlarda gelişecektir.<sup>219</sup> Diğer taraftan, tip II diyabeti olan premenapozal kadınlarda da PCOS için riskin arttığı söylenebilir. Hatta, birinci derece yakınlarında da hiperinsülinemi görüldüğü bildirilmiştir.<sup>220</sup> PCOS'lu kadınların kız kardeşlerinde, sağlıklı kişilerin kız kardeşlerine göre insülin/glukoz oranları artmıştır.<sup>221</sup>

### **iii. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom, insülin direnci ile ilişkili bir grup metabolik faktörden oluşur ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve tip II diyabet için riski artırır.<sup>222</sup> Birçok merkezin sendromu tanımlamak için kullandığı çeşitli parametreler olsa da, temel olarak: abdominal obezite (bel çevresi yüksekliği), artmış sistolik ve/veya diastolik kan basıncı, hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve açlık yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyi düşüklüğü parametreler arasında sayılabilir.

PCOS'lu kadınlarda metabolik sendromun uzun dönemli sonucu, subklinik ateroskleroz başlamasıdır. Aterotrombotik insülin direnci, proenflamatuvar mediatörleri artırır, endotel fonksiyonunu bozar, vazoaktiviteyi düşürür ve ateroskleroza yol açar.<sup>223</sup> Birleşik devletlerde, metabolik sendrom, PCOS'lu kadınların %33 ilâ %47'sinde gelişir. Bu oran, aynı yaş grubu kontrollerden 2-3 kat fazladır.<sup>224</sup>

### **iv. Kardiyovasküler Hastalık**

PCOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık geçirme riski açısından daha yüksek risk altında olduklarına inanılır. Kalp hastalığına yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin olmasından dolayı bu kanıya varılır. Bozulmuş glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyon bu faktörler arasındadır. Bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak PCOS'un bir risk oluşturup oluşturmadığı belirsizdir. Bu bağlantıyı desteklemek için

206 PCOS olgusunun, yaş ve ırk açısından eşleştirilmiş kontrollerle incelendiği bir olgu kontrol çalışmasında bulgu elde edilmiştir.<sup>225</sup> PCOS grubunda total kolesterol, LDL kolesterol (düşük yoğunluklu lipoprotein), trigliserit düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Beden kitle indeksi, açlık insülini, eksojen hormonlar, oral kontraseptifler ve yaş multipl regresyon analizi ile değerlendirildiğinde dahi lipid anormallikleri PCOS'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlıdır.

Karotis ultrasonografisi ile yapılan bir başka değerlendirmede, intima-media kalınlığı (kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi iyi ortaya konmuş bir parametre olarak bilinir) PCOS olgularında kontrol olgulara göre belirgin yüksek bulunmuştur.<sup>226</sup> Ayrıca, aterosklerotik plak oluşumu da PCOS olgularında iki kat artmıştır. Bu bulgular PCOS'taki dislipideminin insülin ve androjen dışında farklı yollardan da etkilendiği şüphesini doğurmaktadır.

#### **v. Uyku Apnesi**

PCOS'lu kadınlarda uyku apnesi prevalansı artmıştır.<sup>227</sup> Obeziteyle sıklıkla ilişkili olsa da, PCOS'taki uyku apnesi riskinin vücut ağırlığından bağımsız olduğu görülmektedir. Serum androjen düzeyleri ve insülin direnci ile apne arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır.<sup>228</sup> Hiperandrojenemi ile olan bağlantıyı destekleyen bir başka gözlem de oral kontraseptiflerle tedavi edilmiş kadınların uykuda solunum sıkıntısı yaşama olasılığının daha düşük olduğunun bildirilmesidir.<sup>229</sup> Erkeklerdeki çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, uyku apneli erkeklerde kandaki testosteron düzeyi daha düşüktür ve sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi (*Continuous positive airway pressure – CPAP*) sonrasında testosteron düzeyi artmaktadır.<sup>230</sup> Bu nedenle androjen ilişkili uyku apnesini oluşturan mekanizmanın izaha ihtiyacı vardır.

## **vi. Hipertansiyon**

Postmenapozal kadınları inceleyen bir retrospektif çalışmada, patolojik olarak doğrulanmış PCOS varlığının hipertansiyon oranını kontrol olgulara kıyasla 4 kat artırdığı bildirilmiştir.<sup>231</sup> Buna ek olarak, PCOS'lu kadınlarda aynı yaş grubu kadınlara göre kan basıncının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Ancak, hem obez hem de obez olmayan PCOS olgularında kan basıncının kontrol olgularındaki vücut ağırlığı ve kompozisyonuna göre karşılaştırma yapıldığında pek de farklı olmadığı saptanmıştır.<sup>232</sup> İnsülin rezistansının PCOS'taki varlığına rağmen, özellikle obez kadınlarda, hipertansiyonun PCOS'a sıklıkla eşlik eden özelliklerden biri olmadığı düşünülebilir.

### **i. Ayırıcı Tanı**

PCOS için spesifik bir tanısal testin olmaması nedeniyle anovulasyon ile hiperandrojenizmin klinik yansımalarını oluşturan diğer bozuklukların da dikkate alınması gerekir. Bunlar arasında hem fonksiyonel hem de neoplastik süreçler mevcuttur. Fonksiyonel bozukluklar arasında ovaryen hipertekozis, konjenital adrenal Hiperplazi (KAH) ve Cushing hastalığı sayılabilirken; neoplastik süreçler over veya adrenal bez kaynaklı androjen üreten tümörlerdir.

### **i. Ovaryen Hipertekozis**

Hipertekozis tanım olarak overde luteinize teka hücrelerinin stromaya yayılarak kümелendikleri anormal proliferatif duruma denir. Teka hücrelerinin katılımı hafif ya da yaygın olabilir. Ağır hipertekozise yoğun fibroblast büyümesi eşlik edebilir, bu durumda over sert bir yüzey yapısına sahip olur; bulgular PCOS'tan belirgin farklı olur. Beklenmedik şekilde, hipertekotik transformasyon ile hastalığın şiddeti orantılı değildir.<sup>233</sup> Bu gözleme göre hipertekotik dokunun gonadotropine hipersensitif olduğu kanısına varılabilir, çünkü serum LH düzeyleri genellikle normaldir. Bu hastalarda görülen belirgin hiperandrojenemi nedeniyle

şiddetli hirsutizm görülebilir, ayrıca kliteromegali ve ses kalınlaşması gibi virilizasyon semptomları da görülür. Androjen üretimi konvansiyonel uzun süreli over supresyonuna direnç gösterebilir (oral kontraseptif kullanımı gibi) ancak GnRH agonistlerinin androjen üretimini etkili düşürdüğü gösterilmiştir. Bu hastalarda insülin direnci ve akantozis nigrikans görülebilmektedir.

## **ii. Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) tablosunu oluşturan birçok enzimatik bozukluklardan, inkomplet 21-hidroksilaz eksikliği PCOS'u en çok taklit eden tabloyu oluşturur. Bu eksiklik, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) birikmesiyle kendini gösterir. Kanda 17-OHP yükselmesi, kendisi bir androjen prekürsörü olduğundan dolayı, yüksek androstenedion ve testosteron üretimine sebebiyet verir. Oluşan hiperandrojenizmin PCOS'tan ayırt edilemeyecek şekilde kendini göstermesi mümkündür. KAH 21-hidroksilaz eksikliğinin bazı özelliklerine dikkat edildiğinde ayırmda kolaylık yaratılabilir. Bunlar arasında şiddetli hirsutizm, kliteromegali, ailesel yatkınlık ve kısa boy bulunur. KAH 21-hidroksilaz eksikliği otozomal resesif kalıtılır ancak kısa boyun sebebi bilinmemektedir. Morfolojik olarak overler PCOS'taki morfolojiye benzerler. En sık ikinci enzim eksikliği olan 11-beta-hidroksilaz eksikliğinde de hafif hirsutizm olur (17-OHP'de görülen yükseklikten dolayı). Bu eksiklikte ayrıca 11-deoksikortizol düzeyi de artar. Eşlik eden hipertansiyon bu bozukluğu 21-hidroksilaz eksikliğinden ayırır.<sup>1</sup>

## **iii. Cushing Sendromu**

Cushing sendromunun klinik özellikleri primer olarak bir adrenal kitle kaynaklı kortizol üretiminden ya da artmış adrenokortikotropin salgılamından (ACTH) kaynaklanır. Birçok olguda ACTH fazlalığı bir hipofiz tümöründen kaynaklanır ancak, nadiren, akciğer adenokarsinomu kaynaklı bir ACTH salgısı gibi ektopik bir kaynak da söz konusu olabilir.

Obezite, hirsutizm, akne, menstrüel düzensizlik, baskın belirtiler arasındadır. Bunlar PCOS tanısını da düşündürebilirler. Ancak, aydede yüz, buffalo hörgücü, hipertansiyon, ekstremitelerde incelmeye, abdominal strialar ve osteoporoz gibi bulgular temelde kortizol fazlalığı olduğuna işaret eder. Dolaşımdaki androjen düzeyleri ile kortizol düzeyleri de artar. Sirkadyen ritmin kaybı ve deksametazon ile supresyonun sağlanamaması tanıya yardımcı olur. KAH bulgularının tersine, overlerde PCOS'taki morfolojik görünüm pek izlenmez.<sup>1</sup>

#### **iv. Androjen Salgılayan Tümörler**

Androjen salgılayan tümörler overden veya sürrenal bezden kaynaklanabilmektedir. Fonksiyonel hiperandrojenizmde görülen zamanla gelişen klinik bulguların tersine, neoplastik süreçler kendilerini çok dramatik ortaya koyabilmektedirler. Birkaç ay içerisinde bu lezyonlar şiddetli hirsutizm, erkek vücut özellikleri gelişmesi, kliteromegali ile belirginleşen virilizasyon geliştirebilir. Akne oluşumu ya da seste kalınlaşma eşlik edebilir. Androjenik bulguların şiddetine rağmen erken dönemde bu tümörler PCOS'u ya da diğer fonksiyonel hiperandrojenik durumları taklit edebilirler. Bazı durumlarda, hormon üretimi karışık olabilir; kortizol ve progesteron üretiminde de artış gözlemlenebilir.<sup>234</sup> Menstrüel sikluslarda bozulma düzensizlikten amenoreye kadar değişebilir. Bulguların hızlı gelişmesi uyarıcı olmalıdır. Bazı olgularda pelvik ya da abdominal kitle palpe edilebilir, over kökenli bir tümörü işaret eder.

#### **j. Değerlendirme**

PCOS'u taklit eden ve androjen fazlalığı yapan diğer etiyolojilerin dışlanması önemlidir. Androjen salgılayan bir neoplastik süreç varlığı şüphesi araştırılmalıdır, gerekirse ovaryen ya da adrenal görüntülenme yapılmalıdır. Metabolik taramanın kapsamına açlık lipid profili ve 2 saatlik bir oral glukoz tolerans testi (OGTT) dahil edilmelidir.

## i. Laboratuvar Değerlendirmesi

PCOS'un doğru tanısının konulabilmesi için, PCOS'u taklit eden diğer endokrinopatilerin dışlanması gerekmektedir. Bunlar arasında klasik olmayan KAH, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve ilaca bağlı androjen fazlalığı bulunur.<sup>66</sup> Etnik farklılıklardan dolayı, Asyalı kadınlarda çok hafif hirsutizm bile artmış androjen üretimine işaret edebilir ve araştırılmalıdır.<sup>38</sup> Testosteron düzeyinin isabetli ölçümü, hiperandrojenemi tespiti için çok önemlidir. Serum testosteron düzeyi midfoliküler fazda %25 kadar değişkenlik gösterir ve sabahları en yüksektir. Ovulatuvar kadınlarda siklus ortasında en yüksek düzeyde görülür.<sup>38</sup> Erkek düzeylerine kadar çıkmıyorsa, hafif yükselişler androjen salgılayan tümörleri işaret etmez.

Standardize bir ölçüm olmamasından dolayı testosteron ölçümlerinde sensitivite ve isabetlilik sınırlılıkları vardır. Menstrüel siklustaki dönem, gün içi saat, emzirme gibi etkenler sonucu değiştirir.<sup>235</sup> Ayrıca PCOS'taki testosteron yükseklikleri yaş ilerledikçe normalleşir ve aradaki fark azalır. Ayrıca diğer steroidler de etkileşime girerek sonucu yanıltabilmektedir, olduğundan hafif yüksek testosteron değerleri ölçülmesi muhtemeldir.<sup>235</sup> Kromatografik ekstraksiyon yöntemleri ile dolaşımdaki diğer steroidlerin ayıklanması ile bu yanılma giderilebilir. Testosteron düzeyi ölçülürken kanın foliküler fazda sabah erken alınmasının ölçümde standardizasyon açısından faydası olacaktır.

Dolaşımdaki testosteron en az iki proteine (SHBG ve albümin) bağlanması nedeniyle dolaşımdaki serbest fraksiyon %1-%3 kadardır. Serbest testosteron, PCOS'taki hiperandrojenik düzeyi daha iyi yansıtabilir. Equilibrium diyalizi proteine bağlı testosteron ile serbest testosteronu ayırarak, serbest testosteronu ölçebilir; altın standart yöntemidir. Ancak pahalıdır, tekniği meşakkatlidir, total testosteron kitinin isabetliliğine bağlıdır.<sup>235</sup>

Serbest androjen indeksi (*Free androgen index – FAI*), dolaşımdaki SHBG ve total testosteron ölçülerek hesaplanır.<sup>236</sup> Biyolojik olarak erişilebilir testosteron, proteine bağlı testosteron ve dokuların erişebildiği serbest testosteron olarak tanımlanabilir. SHBG'nin amonyum sülfat ile çökeltilmesiyle ve çökeltmeyen testosteron fraksiyonu ile çarpılmasıyla hesaplanır. 2004 Rotterdam konsensüsünde önerildiği şekliyle, serbest testosteron ve türevi ölçümler hiperandrojenizm tespitinde total testosterondan daha duyarlıdır. FAI, normal total testosteron düzeyi görülen PCOS hastalarının %30'unda yüksektir ve bu alt grup hiperandrojenemik kabul edilmelidir.<sup>237</sup>

Rutin androstenedion (A4) ölçülmesi tartışmalıdır. Total testosteron, A4 ve FAI birlikte kullanıldığında PCOS hastalarının %90'unda hiperandrojenemi tanımlanmış olmaktadır. Bu hastaların dolaşımında A4 düzeyinin yüksekliği PCOS fenotipinin şiddeti ile ilişkilidir. O'Reilly ve ark. çalışmasında serum A4 ve total testosteron konsantrasyonları birlikte yüksek olduğunda, insülin rezistansını öngördükleri bildirilmiştir.<sup>238</sup>

Serum DHEAS ölçümü ile adrenal hiperandrojenizmi dışlamak genellikle çok fayda sağlamaz. Faydalı olması için şiddetli hirsutizm veya tümör şüphesi olması gerekmektedir (tümörlerde 700 mikrogram/dL üzerine çıkabilmektedir).<sup>38</sup> Androjen fazlalığı belirtisi görülen kadınların %40 kadarında serum DHEAS artmış görünse de, hiperandrojenik kadınlardan serum total ve serbest testosteron düzeyleri normal olanlardan sadece %16'sında DHEAS yüksek bulunmuştur.<sup>239</sup> Bu nedenle yönetimde DHEAS ölçümünün çok etkili olması beklenmez.

Klasik olmayan KAH, çoğunlukla 21-hidroksilaz eksikliğinde görülür, androjen fazlalığı görülen kadınların %1.5 ilâ %6.8'inde izlenir.<sup>239</sup> Serum 17-OHP düzeyinin foliküler fazda sabah 8'den önce ölçümü ile dışlanabilir. Dolaşımdaki düzey 2 nanogram/mL'nin altındaysa tanı dışlanır. Üstünde olması halinde ACTH stimülasyonu gerekir. Bir gece açlık

sonrası 250 mikrogram ACTH enjeksiyonu yapılır ve bir saat sonra serum 17-OHP görülür. 10 ng/mL üzerinde bir düzey görülürse enzim defekti şüphesi doğar.<sup>240</sup>

Cushing sendromu ve PCOS'un klinik prezantasyonu bazen benzerlik gösterebilmektedir. 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi normalde 100 mikrogramdan az olmalıdır. Üstünde değerler görüldüğünde kortizol kaynağının tespiti için testler yapılmalıdır. Deksametazon supresyon testi ve görüntülemeler sonrası adrenal hiperplazi, Cushing hastalığı, adrenal adenom veya ektopik ACTH kaynağı tespit edilir.

Tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi gibi farklı sebepli ovulatuvar disfonksiyonlar da dışlanmalıdır. Gebelik de bunlardan biridir. PCOS'ta serum prolaktin yüksekliği görülmesinin olası olduğu bildirilmiştir. Kronik östrojen maruziyetine laktotrop stimülasyon yanıtından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>241</sup> Tiroid salgısı bozukluğu düzensiz menstrüel kanamalarla ilişkilidir, ancak genellikle tanıyı düşündüren başka klinik özellikler de görülür.

Serum gonadotropinleri yaygın olarak ölçülse de, dolaşımdaki ne LH ve FSH değerleri ne de serum LH konsantrasyonunun FSH konsantrasyonuna oranı PCOS tanısında kayda değer fayda sağlamaz. PCOS hastalarının üçte birinde LH düzeyi normaldir. Ayrıca, LH sekresyonu ve pulsasyon amplitüdü, beden kitle indeksi ve vücut yağı oranı ile ters orantılı olduğundan obezitenin PCOS hastalarında gonadotropin salgısını değiştirdiği söylenebilir.<sup>242</sup>

PCOS'lu kadınların %60 - %95'inde insülin direnci mevcuttur; ancak tanı kriterlerinde yağ dokusu fazlalığı ya da insülin direnci bulunmaz. Bu nedenle metabolik disfonksiyonun tespiti önerilir. İnsülin direncini belirlemek için kullanılan testlerin ya duyarlılığı düşüktür ya da klinik olarak uygulanması zordur.<sup>72,243</sup> Yine de oral glukoz tolerans testi basit ve glukoz intoleransını tarama açısından pratiktir. Kardiyovasküler risk penceresinden bakılırsa, 2 saatlik 75 gr OGTT ve açlık lipid panelinin görülmesi özellikle 30 kg/m<sup>2</sup> beden kitle indeksi olan ya

da 40 yaş üzeri zayıf PCOS hastalarında görülse faydalı olur.<sup>244</sup> Hemogloblin A1c yüzdesinin görülmesinin faydasının ortaya çıkarılması için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

## **ii. Görüntüleme Yöntemleri**

PCOS'lu kadınlarda overlerin ultrasonografik görüntülenmesi ile, genellikle bilateral ya da unilateral büyüme ve over başına 12 ya da daha fazla antral folikül varlığı saptanır.<sup>6</sup> Ultrasonografide polikistik overlerin görüntülenmesi, aslında anovulasyon ve hiperandrojenizmi olan kadınlarda tanının teyit edilmesini sağlar. Ancak, pelvik ultrasonun tanıda rutin kullanımı opsiyoneldir; klinik ve laboratuvar bulgularının kombinasyonu ile çoğu olgu saptanabilirken polikistik overler normal kadınlarda da görülebilmektedir. Yine de, kronik östrojen maruziyetine endometrial yanıtın nasıl olduğuna dair bulgulara ultrasonografi ile ulaşılabilmektedir.

## **k. Tedavi**

Özetlemek gerekirse, androjen fazlalığı bulgularının tedavisinde ilk basamakta oral kontraseptifler ve antiandrojenik ajanlar bulunur. Endometrial kanser riski bir progestinin tedaviye eklenmesiyle azaltılabilir. Bunun için progestin yalnız uygulanabilir, kombine oral kontraseptif tercih edilebilir ya da progestinli bir rahim içi araç uygulanabilir. Glukoz intoleransı ya da aşikar tip 2 diyabeti olan bireyler bir insülin düşürücü ilaçla tedavi edilebilirler. Anovulatuvar infertilitede tedavi kapsamında ovulasyon indüksiyonu tedavileri ya da over kapsülünün cerrahi insizyonu bulunmaktadır.

## **i. Seks Steroid Tedavisi**

İnfertilite sayılmazsa, PCOS'lu kadınlarda en sorunlu konunun artmış kıllanma olduğu söylenebilir. Bu nedenle primer hedeflerden biri hiperandrojenizmin klinik etkilerini ortadan kaldırmaktır. Bunun için ovaryen steroidogenezin baskılanması, hedef dokudaki androjen etkisinin engellenmesi ve hiperinsülinemi ile mücadele edilmesi gerekir. Kombine oral

kontraseptif (KOK) kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir, ancak tedavi anında hirsutizmin şiddetine göre yanıt değişkendir. KOK tedavisi dolaşımdaki gonadotropinlerin inhibisyonuna neden olur, dolayısıyla ovaryen androjen üretimi azalır. Ayrıca, östrojen komponenti SHBG düzeyini yükselterek biyoaktif testosteron miktarını azaltır; progestin de testosteronun metabolik klerensini artırır.<sup>245</sup> PCOS'lu menstrüel kanamaları düzensiz kadınlardan KOK'ları tolere edemeyenlere sadece progestin içeren oral kontraseptif verilmesi kanamayı azaltabilir ya da tamamen kesebilir. Progestinli intrauterin araçların kullanılması da mümkündür. Progestin kullanımı endometrial kanser riskini de azaltır.<sup>246</sup>

Oral kontraseptiflere alternatif olarak, düşük doz pioglitazon-flutamid-metformin tedavisi de etinil östradiol-siproteron asetat kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Androjen fazlalığı olan adölesan PCOS'lu ve insülin dirençli kızlarda yapılan çalışmada,<sup>247</sup> hiperandrojenemi karşısında her iki kombinasyon eş etkin gösterilmiş. Ayrıca, 6 ay pioglitazon-flutamid-metformin tedavisinden sonra hastaların %77'sinde menstrüel siklus düzenlenmiş ve diğer kombinasyona göre dolaşımdaki C-reaktif protein, leptin, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin, kolesterol ve trigliserit düzeyleri daha çok azalmış bulunmuştur. Karotid intima-media kalınlığı ve karaciğer yağlanması da gerileme izlenmiştir.

## **ii. Antiandrojenler**

Birçok örnekte, antiandrojenik ajanlar klinik faydayı maksimize etmek için oral kontraseptiflerin yanında başlanır. Spironolakton bir aldosteron antagonistidir, kanrenon isimli metabolitinin testosteron ile yarışması nedeniyle pilosebaköz üniteye doğrudan antiandrojenik etki oluşturur. Ayrıca sitokrom P450 enzimine de müdahale eder; dolayısıyla steroid enzim aktivitesi ve sonucunda androjen üretimi azalır.<sup>248</sup> Geçmişte hafif hipertansiyonun tedavisinde kullanılırdı ve hafif diüretik etki yaratabilmektedir. Aldosteron antagonisti olması dolayısıyla serum potasyumunu yükseltebilir ve kontrolü gerekir.

Flutamid ve finasterid diğer antiandrojenler arasındadır. Flutamid androjen reseptörü için yarışırken, finasterid 5-alfa redüktaz enzimini inhibe eder. İki ajanın da hirsutizm için etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>249</sup> Klinik çalışmalar her ikisinin de kıllanmayı azalttığını göstermiştir.

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration of the United States – FDA*) tarafından flutamide hirsutizm için kullanım onayı verilmemiştir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyarenin yanı sıra methemoglobinemi gibi yan etkileri mevcuttur. Methemoglobinemi sigara içenlerde ya da anilin toksisitesine maruz kalanlarda daha sık görülür. Obez kadınlarda hepatotoksisite de bildirilmiştir.<sup>250</sup> Flutamidin gebelik kategorisi D olup, kontrasepsiyon önerilir.

### iii. İnsülin-Azaltıcı İlaçlar

İnsülin azaltıcı ilaçların, PCOS ve insülin direnci olan kadınlarda insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada serum testosteron düzeylerinin belirgin düştüğü gösterildiyse de, obez hastaları barındıran bazı çalışmalarda aynı etki gösterilememiştir.<sup>74,165–167,251,252</sup> Bir biguanid olan metformin, karaciğerdeki insülin duyarlılığını artırarak glukoneogenezi ve hiperinsülinemiye azaltır. Klinik çalışmalarda görüldüğü şekliyle, PCOS’lu kadınların metformin kullanması sonucunda androjen düzeylerinde düşme, spontan ovulasyonda artma ve klomifene ovulatuvar yanıtta artma olur.<sup>165,167</sup> Metforminin ovaryen steroidogeneze insülin etkisinden bağımsız etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Ancak, metforminin artmış kıllanmayı azalttığına dair bulgu elde edilememiştir. Yan etkileri arasında doz bağımlı ve zamanla azalan gastrointestinal etkiler bulunur. Laktik asidoz nadir bir yan etkidir, sistemik komorbiditesi olanlarda daha sık görülür. Bu nedenle renal, hepatik ya da kardiyovasküler bozukluğu olan hastalara reçete edilmemelidir.

Tiazolidinedionlar diğer insülin azaltıcı ilaçlar arasındadır. Rosiglitazon ve pioglitazon en bilinenlerindendir. Bu ilaçlar peroksizom proliferasyon aktivatör reseptörü gamma

(PPAR- $\gamma$ ) bağlanarak etki gösteriler. PCOS'ta androjen düzeylerini düşürdükleri gösterilmiştir.<sup>153,251</sup> Tiazolidinedionların, metformin gibi steroidogeneze direkt etki gösteriyor olduklarına dair bulgular tespit edilmiştir. Bu ailenin birinci jenerasyon ilaçlarında karaciğer toksisitesi bildirilmiştir; ayrıca rosiglitazon ile ilgili artmış kardiyovasküler risk bildirimleri vardır. Diğer tiazolidinedionlar ile ilgili aynı risk saptanamamıştır. Rosiglitazon halen Birleşik Devletler ve Avrupa pazarında mevcuttur.

#### **iv. GnRH Analogları**

Uzun etkili GnRH analogları, tedavisinde zorlanılan PCOS'lu kadınlarda hipofizer desensitizasyonu sağlamak için kullanılmaktadır. Çünkü, GnRH analoglarının kombine oral kontraseptiflerle birlikte verilmesinin LH sekresyonu üzerinde daha büyük bir supresif etkisi vardır ve sadece oral kontraseptif kullanımına göre hirsutizm, hiperandrojenemi ve ovaryen morfolojide daha hızlı ve muhtemelen daha büyük düzelme sağlar.<sup>253</sup> Sonuç olarak, uzun etkili GnRH analogu ile hormon replasmanının birlikte kullanımı hirsutizm tedavisinde etkili olabilir ve şiddetli androjenize ve hiperinsülinemik hastalarda özellikle önem kazanabilir. GnRH agonistinin uygulanmaya başlamasından 4 hafta sonra maksimal ovaryen supresyon sağlanabilirken, hirsutizmde azalmanın görülmesi 6 ayı bulabilmektedir; bu süre yüzdeki kılanmanın tahmini ömrüdür.<sup>254</sup> GnRH analogları, laparoskopik ovaryen drillinge alternatif olarak da kullanılmıştır. Oral kontraseptiflerle dual supresyon yapıldığında, gonadotropin tedavisine hipersensitif olana kadınlarda ovaryen hiperstimülasyon riski azalmaktadır.<sup>255</sup>

#### **v. Anovulatuvar İnfertiliteye Yaklaşım**

##### *Medikal Yaklaşım*

PCOS, anovulatuvar infertilitenin majör bir sebebidir ve genellikle kendisine obezite eşlik eder.<sup>256</sup> Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle vücut ağırlığında %5 - %10 azalma birçok hastada ovulasyon ve fertilitiyi sağlayabilmektedir.<sup>257</sup> Farmakolojik tedavi gerektiğinde,

klomifen sitrat, selektif östrojen reseptör modölatörü, PCOS’lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için geleneksel olarak ilk sırada kullanılan tedavidir. Kломifen sitrat, östrojenin negatif geri bildirimini önleyerek uzamış artmış FSH salgısını sağlar. Alternatif olarak, metformin de ovulasyon indüksiyonunda kullanılabilir: dolaşımdaki insülin ve androjen düzeylerini düşürür, hepatik glukoz üretimini inhibe eder, intestinal glukoz alımını azaltır ve periferik insülin duyarlılığını artırır.<sup>258</sup> 626 PCOS’lu kadının dahil edildiği randomize bir çalışmada, 6 siklus boyunca gruplara klomifen sitrat, klomifen sitrat ve metformin, sadece metformin verilmiş. Kломifen sitrat, hem sadece metformin hem de kombinasyon tedavisinden daha başarılı bulunmuş.<sup>259</sup>

Aromataz inhibitörü olan letrozol de bir başka birinci basamak tedavi olarak, PCOS’ta ovulasyon indüksiyonunda kullanılmaktadır. Letrozol, hipotalamik östrojen negatif geri bildirimini inhibe ederek östrojen reseptörlerini tüketmeden FSH salgısını artırır.<sup>260</sup> 750 kadının dahil edildiği çift kör bir çalışmada, 5 siklus sonunda letrozol klomifen sitrattan daha üstün sonuçlar vermiştir.<sup>261</sup> Konjenital anomaliler arasında fark görülmemiştir ancak bu bakımdan çalışmanın istatistiksel gücü zayıftır.

İkinci basamak tedavi olarak düşük doz gonadotropin tedavisi öne sürülebilir. PCOS’lu kadınların fazla folikül üretmeye yatkın oldukları göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır. Düşük doz “step-up” gonadotropin tedavisi uygulandığında, ovulasyon oranı ve ovulatuvar siklus başına gebelik oranı sırasıyla %70 ve %20’dir. Kümülatif gebelik oranı %55-73 arasında bildirilmektedir. 240 anovulatuvar kadının klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunu takiben eksojen gonadotropin aldıkları bir çalışmada kümülatif tekil canlı doğum oranı 24 ay için %71 idi.<sup>262</sup> Eksojen gonadotropin uygulanması çoğul gebelik riskini artır (%5.7) ve ağır ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) yaşanmasına sebep olabilir. Ayrıca, obez kadınlarda yağ dokusu kaynaklı leptinin FSH ve IGF-1 tarafından stimüle edilen granüloza hücresi

steroidogenezi inhibe etmesi nedeniyle daha büyük miktarlarda gonadotropine gerek duyulur.<sup>62,263</sup>

### *Cerrahi Yaklaşım*

1935 yılında PCOS'un resmi tanımlaması yapıldığında, bazı kadınlarda over kama rezeksiyonu sonrasında normal ovulasyonun sağlandığı ifade edilmişti.<sup>4</sup> Bunun olası sebebi hiperplastik merkezi stromanın çıkarılmasıydı. Sonuç olarak anovulatuvar infertilitede ovulasyon indüksiyonunu sağlayabilecek medikal tedaviler geliştirilene dek yıllarca kama rezeksiyon uygulanmıştır. Daha sonra kama rezeksiyonlara yönelik ilgi giderek kayboldu. 1984 yılındaki bir yayında PCOS'lu kadınlarda over kapsülüne laparoskopi esnasında elektrokoter ile müdahale edilmesinin (Laparoskopik ovaryen drilling) ovulasyon ve gebelik oranlarını artırdığı bildirildi.<sup>264</sup> Bu yayından sonra birçok yayında ovaryen drillingin ovulasyon oranlarını %70-90'a ulaştırdığı ve %50-70 oranlarında gebelik elde edildiği bildirildi.<sup>265</sup>

Laparoskopik olarak ovaryen kapsüle penetrasyon elektrokoter veya lazer ile gerçekleştirilir. Eski teknikte over kapsülü unipolar bir koagüle edici akım ile 3 ilâ 6 yerden 4 ile 10 mm derinlikte olacak şekilde delinirdi. Eğilim her iki overe de müdahale edilmesi yönünde olmakla birlikte, unilateral ya da bilateral uygulandığında ovulasyon oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir.<sup>266</sup> İşlem sonrası dolaşımdaki androjenlerin azalması ile ilgili bazı teoriler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında gonadotropin sekresyonuna karşı östrojenin negatif geri bildirim etkisinin bozulması, intraovaryen androjenlerin azalması sonucu folikül gelişimini daha fazla inhibe edememeleri ve folikül büyümesini uyaran intraovaryen büyüme faktörlerinin aktivasyonu sayılabilir.

Laparoskopik ovaryen drilling (LOD) uygulanmasının en uygun olabileceği anovulatuvar kadınlar, PCOS'lu olup klomifen sitrata dirençli olanlar olarak söylenebilir. Bir çalışmada, klomifene dirençli kadınlarda letrozol ile elde edilen ovulasyon oranlarının LOD

sonrası elde edilen oranlardan hafif daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>267</sup> Bu bulgu da, cerrahi öncesi alternatif medikal yöntemlerin değerlendirilmesi gerektiğine vurgu yapmaktadır.

LOD ile gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonunun karşılaştırıldığı çalışmalarda devam eden gebelik, canlı doğum, gebelik kaybı veya OHSS oranları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. Ancak çoğul gebelik oranları gonadotropin tedavisi alan kadınlarda daha yüksektir.<sup>268</sup> Belirgin obezite, şiddetli hiperandrojenizm, uzamış infertilite süresi olan PCOS'lu kadınlarda LOD'un başarısız olma ihtimali daha yüksektir.<sup>269</sup> LOD'un dezavantajları arasında cerrahi komplikasyonlar, adhezyon oluşması, prematür menapoz gelişmesi (özellikle alan sayısı artarsa) sayılabilir. Ne var ki, uzun dönemli izlemde PCOS'lu kadınlarda LOD sonuçları güven vermektedir.<sup>256</sup>

İn vitro fertilizasyon (IVF), ilişkili infertilite hastalıkları olan PCOS'lu kadınlarda endikasyona sahiptir. Bunlar arasında tubal hasar, şiddetli endometriozis, erkek faktör infertilitesi ve preimplantasyon genetik tanı ihtiyacı olanlar vardır.<sup>256</sup> Ek olarak, IVF, PCOS'lu kadınlardan klomifen tedavisinden fayda görmeyenler, ileri yaşta olanlar ya da gonadotropin tedavisinden dolayı çoğul gebelik riski olanlar için de mantıklı bir seçenektir. Çoğul gebelik oranları tek embryo transferi ile düşürülebilmektedir.<sup>270</sup>

### 3. AMAÇ

Polikistik over sendromunun prevalansı düşünüldüğünde kadınların önemli bir kısmını etkilediği ve yaygın bir sağlık sorunu olduğu ortadadır. Hastalığın etiopatogenezinde Anti-Müllerian Hormon'un (AMH) rolü halen araştırılmaktadır ve hastalığın kriterleri arasında bulunan polikistik over morfolojisinin yerine geçebileceğine dair düşünceler de literatürde yer almaktadır. Polikistik over sendromunun isabetli teşhisi ve tedavisinin düzenlenmesi, çok geniş bir yelpazeye yayılan sonuçların yönetimi için çok önemlidir.

Çalışma kapsamında, sağlıklı gönüllüler ve polikistik over sendromu teşhisi almış kadınlarda serum AMH düzeyi tespit edilmiştir. 21-25, 26-30 ve 31-35 yaş aralıklarında, polikistik over sendromu için bir AMH düzeyi eşik değerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

#### 4. ARAÇ VE YÖNTEM

##### a. Hasta Seçimi

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan alınan iznin sonrasında gerçekleştirilmiştir. (Etik Kurul Kararı No: 2018/20-39, Dosya No: 4063-GOA, Tarih: 02.08.2018)

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı bünyesindeki Kadın Hastalıkları Poliklinikleri ve İnfertilite Polikliniğine başvuran 187 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar Haziran 2019 – Aralık 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvurmuşlardır. Tüm hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

Başvuran hastalardan PCOS ile ilişkili şikayetlerle başvuranlardan değerlendirilenler ve Rotterdam kriterlerine göre PCOS olanlar, PCOS grubu hastaları oluştururken; rutin jinekolojik kontrol için başvurmuş olan hastaların kontrol grubu hastaları oluşturması öngörülmüştür ve olgular bu hastalardan seçilmiştir.

##### *Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri*

Dahil olma kriterleri: 21-35 yaş arasında kadınlar dahil edilmiştir. (21 ve 35 dahil)

Dışlama kriterleri:

- 21'den küçük ya da 35'ten büyük yaş
- Ovaryen cerrahi öyküsü olması
- Muayenede adneksiyal kitle saptanması
- Herhangi bir over tümörü, neoplazmı öyküsü varlığı
- Pelvik radyoterapi/sistemik kemoterapi öyküsü

- Gebelik varlığı
- Son üç ay içinde hormonal tedavi, doğum kontrol hapı gibi ilaçlar kullanmış olmak
- Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik hastalıklar bulunmak, laktasyonda olanlar
- Otoimmün veya diğer sistemik kronik hastalıkları olması
- Hipotalamik amenoresi olan hastalar

Tüm hastalar, menstrüel fazda (menstrüel kanamanın 2. ya da 3. günü) değerlendirilmiştir. Bunun sebebi, PCOS olan hastaların endokrinolojik değerlendirilmesinde de foliküler faz serum hormon düzeylerinin görülmesinin istenmiş olmasıdır.

#### **b. Çalışma Protokolü**

Polikliniklere başvuran hastalardan menstrüel siklusun 2.- 3. günleri arasında serum örneği alınarak kanda estradiol, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), prolaktin (PRL), total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), androstenedion ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) konsantrasyonları değerlendirilmiştir. (FSH, LH, PRL, Total Testosteron, DHEAS, SHBG ve Androstenedion kemilüminesans yöntemi ile Siemens Immulite 2000xp cihazında, orijinal Immulite 2000 kitleri ile ölçülmektedir. *Siemens Healthineers AG, Erlangen, Almanya Federal Cumhuriyeti* Anti-Müllerian Hormon düzeyi ise Beckman-Coulter DXI analizöründe kemilüminesans immunoassay yöntemi ile aynı firmanın orijinal kiti ile ölçülmüştür. *Beckman Coulter Inc, Brea, Kaliforniya, Birleşik Devletler*) Ayrıca, hastaların Ferriman-Gallwey skorları klinik olarak değerlendirilmiş ve beden kitle indeksleri de kaydedilmiştir. Ultrasonografide total antral folikül sayımı yapılmıştır ve kaydedilmiştir. (Ultrasonografide kullanılan cihaz General Electric ® Voluson <sup>TM</sup> P6, ultrason transducer E8C-RS H40402LN *General Electric*

*Healthcare, Şikago, Illinois, Birleşik Devletler*) Çalışma kapsamındaki tetkikler ile ilgili Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında tahsis edilen bütçe kullanılmıştır. (Proje No: 2019.KB.SAG.011)

### **c. İstatistiksel Analiz**

AMH'nin polikistik over sendrom için belirteç olma durumunu inceleyen metaanalitik bir çalışmada<sup>271</sup> olgu ve kontrol ayrımı için AUC (*Area Under Curve* - eğri altında kalan alan) 0,874 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada subgrupların ayrımı için de AMH ayırt ediciliği ROC eğrisi ile değerlendirilecektir. Sub gruplar için eğri altında kalan alanın 0,75'e düşebileceği öngörülmektedir. Her iki durum için (AUC=0,874 ve 0,750 için) %95 güven aralığı %95 güçte hesaplanan örnek büyüklüğü her bir grup için 31 ve 12 olarak saptanmıştır, tüm hipotezlerin test edilmesi için 31 örnek büyüklüğüne ulaşılması bu çalışmada hedeflenmiştir. Bütün istatistiksel hesaplamalar için IBM SPSS 24 yazılımı kullanılmıştır. (Statistical Package for the Social Sciences, Version 24, IBM, Armonk, New York, Birleşik Devletler)

Çalışmada toplam 187 hastanın verileri analiz edilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde veriler ortalama ve standart deviasyon değerleri ile sunulmuştur. Sunulan değerlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler, analitik değerlendirmede ortalama ve standart deviasyonları ile sunulurken; normal olmayan dağılım gösteren veriler median ve minimum – maksimum değerleri ile sunulmuştur. Normal dağılım gösteren değerlerin karşılaştırılması için parametrik testlerden t-testi; normal olmayan dağılım gösteren değerlerin karşılaştırılması için ise non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

## 5. BULGULAR

Toplamda 187 hastanın değeriendirilmesi yapıldı. Olguların yaşları önceden belirtildiği gibi 21 ilâ 35 yaş arasında değışmekte idi. Yaş ortalaması  $27,78 \pm 4,396$  idi. 3 yaş grubunda da (21-25, 26-30, 31- 35) polikistik over sendromlu hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş dağılımları farkı istatistiksel olarak tespit edilmedi.

Rotterdam Kriterlerine göre PCOS tanısı alan hastaların tanı kriterlerine göre dağılımı tablo 2’de mevcuttur.

| Fenotipler (Kriter Durumu)           | 21-25 Yaş Grubu | 26-30 Yaş Grubu | 31-35 Yaş Grubu | Toplam | Yüzde |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|-------|
| 3 Kriterin Hepsi                     | 25              | 22              | 18              | 65     | 69,9  |
| Oligo/Anovulasyon + Hiperandrojenizm | 3               | 2               | 3               | 8      | 8,6   |
| PCO Morfoloji + Hiperandrojenizm     | 0               | 2               | 8               | 10     | 10,8  |
| PCO Morfoloji + Oligo/Anovulasyon    | 3               | 5               | 2               | 10     | 10,8  |
| Toplam                               | 31              | 31              | 31              | 93     | 100   |

Tablo 2: Rotterdam kriterlerine göre olguların dağılımı (Fenotipler)

Hastaların yaş gruplarına göre yaş, boy, ağırlık, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri Tablo 3, Tablo 4 ve Tablo 5’te gösterilmiştir.

| Yaş Grubu                                | 21- 25 Yaş                    |                             |
|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                                          | Ortalama ± Standart Deviasyon | Median (Minimum – Maksimum) |
| Yaş                                      | 22,83 ± 1,42                  | 23 (21 – 25)                |
| Boy (m)                                  | 1,63 ± 0,05                   | 1,63 (1,52 – 1,74)          |
| Ağırlık (kg)                             | 60,62 ± 10,51                 | 60,63 (45 – 103)            |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 22,77 ± 3,96                  | 22,59 (16,04 – 35,64)       |
| Ferriman-Gallwey Skoru                   | 9,43 ± 4,07                   | 9 (4 – 20)                  |
| Total Antral Folikül Sayısı              | 20,22 ± 6,95                  | 21 (1 – 34)                 |
| SHBG (nmol/L)                            | 51,31± 20,66                  | 48,12 (16 – 113)            |
| Total Testosteron (ng/mL)                | 30,44 ± 9,75                  | 30,72 (11,32 – 59,43)       |
| DHEAS (mcg/dL)                           | 283,01 ± 128,75               | 246,45 (59,4 – 681,36)      |
| Androstenedion (ng/mL)                   | 3,09 ± 1,66                   | 2,8 (0,81 – 9,78)           |
| FSH (mIU/L)                              | 7,19 ± 6,51                   | 6,65 (1,66 – 55,50)         |
| LH (mIU/L)                               | 7,21 ± 5,56                   | 5,44 (0,19 – 36,03)         |
| Estradiol (pg/mL)                        | 58,75 ± 45,15                 | 47,2 (19,71 – 322,84)       |
| TSH (mIU/L)                              | 1,8 ± 0,91                    | 1,8 (0,35 – 5,20)           |
| Prolaktin (mg/mL)                        | 13,33 ± 6,21                  | 11,16 (4,22 – 28,23)        |
| AMH (ng/mL)                              | 6,29 ± 3,59                   | 5,78 (0,01 – 19,67)         |

**Tablo 3.** Yaşları 21-25 arası olan olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri

| Yaş Grubu                                | 26-30                             |                             |
|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|                                          | Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon | Median (Minimum – Maksimum) |
| Yaş                                      | 27,6 $\pm$ 1,29                   | 28 (26 – 30)                |
| Boy (m)                                  | 1,64 $\pm$ 0,05                   | 1,65 (1,50 – 1,76)          |
| Ağırlık (kg)                             | 69,3 $\pm$ 16,34                  | 65,5 (44 – 118)             |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 25,86 $\pm$ 6,44                  | 24,35 (16,73 – 48,89)       |
| Ferriman-Gallwey Skoru                   | 9,55 $\pm$ 4,37                   | 8 (4 – 28)                  |
| Total Antral Folikül Sayısı              | 19,39 $\pm$ 7,79                  | 18 (5 – 38)                 |
| SHBG (nmol/L)                            | 47,52 $\pm$ 29,07                 | 43,5 (6,77 – 156)           |
| Total Testosteron (ng/mL)                | 29,83 $\pm$ 12,33                 | 28,22 (10,50 – 68,40)       |
| DHEAS (mcg/dL)                           | 240,54 $\pm$ 100,59               | 231,54 (24,14 – 580)        |
| Androstenedion (ng/mL)                   | 2,93 $\pm$ 1,38                   | 2,81 (0,30 – 6,78)          |
| FSH (mIU/L)                              | 6,83 $\pm$ 2,09                   | 6,5 (2,1 – 14,24)           |
| LH (mIU/L)                               | 5,68 $\pm$ 3,24                   | 4,68 (0,87 – 14,56)         |
| Estradiol (pg/mL)                        | 48,44 $\pm$ 23,07                 | 43,3 (19,34 – 135,78)       |
| TSH (mIU/L)                              | 1,81 $\pm$ 0,82                   | 1,59 (0,57 -3,64)           |
| Prolaktin (mg/mL)                        | 12,07 $\pm$ 5,36                  | 10,99 (3,24 – 29)           |
| AMH (ng/mL)                              | 5,52 $\pm$ 4,66                   | 4,05 (1,2 – 24,6)           |

**Tablo 4.** Yaşları 26-30 arası olan olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri

| Yaş Grubu                                | 31-35                         |                             |
|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                                          | Ortalama ± Standart Deviasyon | Median (Minimum - Maksimum) |
| Yaş                                      | 32,98 ± 1,52                  | 33 (31 – 35)                |
| Boy (m)                                  | 1,62 ± 0,06                   | 1,60 (1,49 – 1,80)          |
| Ağırlık (kg)                             | 65,99 ± 15,39                 | 61 (43 – 120)               |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | 25,26 ± 6,05                  | 24,05 (17,10 – 45,33)       |
| Ferriman-Gallwey Skoru                   | 8,84 ± 2,95                   | 8 (2 – 16)                  |
| Total Antral Folikül Sayısı              | 16,26 ± 9,11                  | 13 (2 – 33)                 |
| SHBG (nmol/L)                            | 51,3 ± 24,01                  | 49,70 (4,74 – 105,00)       |
| Total Testosteron (ng/mL)                | 30,02 ± 12,83                 | 25,89 (15,52 – 69,12)       |
| DHEAS (mcg/dL)                           | 207,19 ± 24,1                 | 198,86 (23,00 – 498,80)     |
| Androstenedion (ng/mL)                   | 2,56 ± 1,36                   | 2,29 (0,47 – 7,20)          |
| FSH (mIU/L)                              | 8,07 ± 4,79                   | 7,23 (1,97 – 30,09)         |
| LH (mIU/L)                               | 6,37 ± 4,31                   | 4,97 (0,79 – 27)            |
| Estradiol (pg/mL)                        | 68,65 ± 60,93                 | 46,34 (4,56 – 356,01)       |
| TSH (mIU/L)                              | 2,16 ± 0,99                   | 1,78 (0,40 – 4,50)          |
| Prolaktin (mg/mL)                        | 12,42 ± 6,13                  | 11,29 (2,80 – 29,10)        |
| AMH (ng/mL)                              | 3,78 ± 3,18                   | 2,37 (0,04 – 12,73)         |

**Tablo 5:** Yaşları 31-35 arası olan olguların yaş, boy, ağırlık, beden kitle indeksi, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları; SHBG, Total Testosteron, DHEAS, Androstenedion, FSH, LH, Estradiol, TSH, Prolaktin ve AMH düzeyleri

21 – 25 yaş arası olgulardan PCOS tanısı alanlar ile PCOS olmayanlar karşılaştırıldıklarında, PCOS’lu olguların ağırlıklarının, beden kitle indekslerinin, Ferriman – Gallwey skorlarının, total antral folikül sayılarının, LH düzeylerinin ve AMH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlendi. Yaş dağılımı, boy; SHBG, total testosteron, DHEAS, androstenedion, FSH, estradiol, TSH, prolaktin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Tablo 6’da ayrıntıları görülmektedir.

| Yaş Grubu                                                | 21-25                    |                         |                    |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
|                                                          | PCOS (n=31)              | Kontrol (n=32)          | p                  |
| Yaş [Median, (min. – max.)]                              | 23 (21 – 25)             | 23 (21 – 25)            | 0,905*             |
| Boy (m) (Ortalama ± SD)                                  | 1,63 ± 0,56              | 1,64 ± 0,47             | 0,135**            |
| Ağırlık (kg) [Median (min. – max.)]                      | 64 (45 - 103)            | 56 (45 – 93)            | <b>0,011*</b>      |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (Ortalama ± SD) | 24,09 ± 3,90             | 21,48 ± 3,62            | <b>0,008**</b>     |
| Ferriman-Gallwey Skoru [Median (min. – max.)]            | 10 (4 – 20)              | 6,50 (4 – 14)           | <b>0,02*</b>       |
| Total Antral Folikül Sayısı [Median (min. – max.)]       | 26 (13 – 34)             | 16 (1 – 27)             | <b>&lt;0,001*</b>  |
| SHBG (nmol/L) (Ortalama ± SD)                            | 47,92 ± 21,31            | 54,6 ± 19,2             | 0,202**            |
| Total Testosteron (ng/mL) (Ortalama ± SD)                | 30,92 ± 10,2             | 29,99 ± 9,43            | 0,71**             |
| DHEAS (mcg/dL) [Median (min. – max.)]                    | 273,00 (135,82 – 681,36) | 241,43 (59,40 – 566,95) | 0,153*             |
| Androstenedion (ng/mL) [Median (min. – max.)]            | 3,00 (1,17 – 7,68)       | 2,69 (0,81 – 9,78)      | 0,165*             |
| FSH (mIU/L) [Median (min. – max.)]                       | 6,30 (2,61 – 11,16)      | 6,80 (1,66 – 55,50)     | 0,299*             |
| LH (mIU/L) [Median (min. – max.)]                        | 7,18 (2,41 – 18,96)      | 4,65 (0,19 – 36,03)     | <b>0,01*</b>       |
| Estradiol (pg/mL) [Median (min. – max.)]                 | 46,41 (25,49 – 145,66)   | 49,86 (19,71 – 322,84)  | 0,357*             |
| TSH (mIU/L) (Ortalama ± SD)                              | 2,03 ± 1,05              | 1,57 ± 0,69             | 0,052**            |
| Prolaktin (mg/mL) [Median (min. – max.)]                 | 10,88 (4,22 – 28,00)     | 12,29 (4,93 – 28,23)    | 0,26*              |
| AMH (ng/mL) (Ortalama ± SD)                              | 8,38 ± 3,45              | 4,28 ± 2,41             | <b>&lt;0,001**</b> |

**Tablo 6.** 21-25 yaş arası olgulardan PCOS tanılı grup ile kontrol grubunun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. (\*Normal olmayan dağılım gösteren veriler için Mann Whitney U testi ile median ve minimum – maksimum değerlerin karşılaştırılması; \*\*Normal dağılım gösteren veriler için t testi ile ortalama ve standart deviasyon değerlerinin karşılaştırılması)

26 – 30 yaş arası olgular değerlendirildiğinde, PCOS tanılı olguların ağırlıklarının, beden kitle indekslerinin, Ferriman – Gallwey skorlarının, total antral folikül sayılarının, total testosteron, androstenedion, AMH düzeylerinin kontrollerin sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşın PCOS’lu olguların SHBG, FSH ve prolaktin düzeyleri kontrollerin tetkik sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Gruplar arasında olguların yaşları, boyları, DHEAS, LH, estradiol ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır. (Tablo 7)

| Yaş Grubu                                                | 26-30                  |                        |          |
|----------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
|                                                          | PCOS (n=31)            | Kontrol (n=31)         | p        |
| Yaş [Median (min. – max.)]                               | 27 (26 – 30)           | 27 (26 – 30)           | 0,253*   |
| Boy (m) [Median (min. – max.)]                           | 1,64 (1,50 – 1,76)     | 1,64 (1,50 – 1,74)     | 0,848*   |
| Ağırlık (kg) (Ortalama ± SD)                             | 76,28 ± 18,24          | 62,32 ± 10,45          | <0,001** |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (Ortalama ± SD) | 28,47 ± 7,43           | 23,25 ± 3,89           | 0,001**  |
| Ferriman-Gallwey Skoru [Median (min. – max.)]            | 10 (6 – 28)            | 8 (4 – 18)             | 0,047*   |
| Total Antral Folikül Sayısı [Median (min. – max.)]       | 26 (12 – 38)           | 13 (5 – 24)            | <0,001*  |
| SHBG (nmol/L) [Median (min. – max.)]                     | 27,80 (9,93 – 76,60)   | 53,80 (6,77 – 156,00)  | <0,001*  |
| Total Testosteron (ng/mL) (Ortalama ± SD)                | 34,83 ± 13,52          | 24,82 ± 8,63           | 0,001**  |
| DHEAS (mcg/dL) (Ortalama ± SD)                           | 264,51 ± 100,32        | 216,56 ± 96,57         | 0,06**   |
| Androstenedion (ng/mL) (Ortalama ± SD)                   | 3,49 ± 1,27            | 2,36 ± 1,27            | 0,001**  |
| FSH (mIU/L) (Ortalama ± SD)                              | 6,29 ± 1,23            | 7,37 ± 2,22            | 0,038**  |
| LH (mIU/L) [Median (min. – max.)]                        | 5,16 (0,87 – 14,56)    | 4,33 (1,93 – 9,38)     | 0,064*   |
| Estradiol (pg/mL) [Median (min. – max.)]                 | 39,00 (19,34 – 135,78) | 48,81 (23,11 – 113,36) | 0,072*   |
| TSH (mIU/L) [Median (min. – max.)]                       | 1,55 (0,57 – 3,64)     | 1,86 (0,67 – 3,64)     | 0,328*   |
| Prolaktin (mg/mL) (Ortalama ± SD)                        | 9,96 ± 3,99            | 14,18 ± 5,76           | 0,001**  |
| AMH (ng/mL) (Ortalama ± SD)                              | 7,77 ± 5,57            | 3,27 ± 1,61            | <0,001** |

**Tablo 7.** 26-30 yaş arası olgulardan PCOS tanılı grup ile kontrol grubunun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. (\*Normal olmayan dağılım gösteren veriler için Mann Whitney U testi ile median ve minimum – maksimum değerlerin karşılaştırılması; \*\*Normal dağılım gösteren veriler için t testi ile ortalama ve standart deviasyon değerlerinin karşılaştırılması)

Aynı parametreler, 31-35 yaş grubu olgularda değerlendirildi. PCOS’lu hastaların ağırlıkları, beden kitle indeksleri, Ferriman – Gallwey skorları, total antral folikül sayıları, total testosteron, LH ve AMH düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Tablo 8’de görüldüğü gibi yaş, boy, SHBG, DHEAS, androstenedion, FSH, estradiol, TSH ve prolaktin düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi.

| Yaş Grubu                                                | 31-35                 |                        |                   |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|
|                                                          | PCOS (n=31)           | Kontrol (n=31)         | p                 |
| Yaş [Median (min. – max)]                                | 32 (31 – 35)          | 34 (31 – 35)           | 0,103*            |
| Boy (m) [Median (min. – max)]                            | 1,60 (1,50 – 1,76)    | 1,62 (1,49 – 1,80)     | 0,915*            |
| Ağırlık (kg) [Median (min. – max)]                       | 67 (43 – 120)         | 60 (46 – 85)           | <b>0,038*</b>     |
| Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (Ortalama ± SD) | 27,33 ± 7,47          | 23,39 ± 3,24           | <b>0,009**</b>    |
| Ferriman-Gallwey Skoru [Median (min. – max)]             | 10 (3 – 16)           | 8 (2 – 14)             | <b>0,006*</b>     |
| Total Antral Folikül Sayısı [Median (min. – max)]        | 26 (10 – 33)          | 9 (2 – 27)             | <b>&lt;0,001*</b> |
| SHBG (nmol/L) (Ortalama ± SD)                            | 46,3 ± 22,29          | 56,19 ± 25,02          | 0,109**           |
| Total Testosteron (ng/mL) (Ortalama ± SD)                | 25,36 ± 15,18         | 24,68 ± 6,74           | <b>0,001**</b>    |
| DHEAS (mcg/dL) (Ortalama ± SD)                           | 215,74 ± 84,3         | 198,64 ± 99,55         | 0,468**           |
| Androstenedion (ng/mL) [Median (min. – max)]             | 2,54 (0,80 – 7,20)    | 2,16 (0,47 – 4,03)     | 0,097*            |
| FSH (mIU/L) [Median (min. – max)]                        | 6,85 (3,43 – 11,60)   | 7,83 (1,97 – 30,09)    | 0,364*            |
| LH (mIU/L) [Median (min. – max)]                         | 6,31 (3,17 – 27,00)   | 4,45 (0,79 – 10,46)    | <b>0,003*</b>     |
| Estradiol (pg/mL) [Median (min. – max)]                  | 40,84 (4,56 – 208,73) | 50,64 (11,00 – 356,01) | 0,081*            |
| TSH (mIU/L) [Median (min. – max)]                        | 1,72 (0,84 – 4,04)    | 1,89 (0,40 – 4,50)     | 0,394*            |
| Prolaktin (mg/mL) [Median (min. – max)]                  | 10,36 (2,80 – 22,01)  | 13,55 (2,81 – 29,10)   | 0,051*            |
| AMH (ng/mL) [Median (min. – max)]                        | 5,63 (0,90 – 12,73)   | 1,45 (0,04 – 6,86)     | <b>&lt;0,001*</b> |

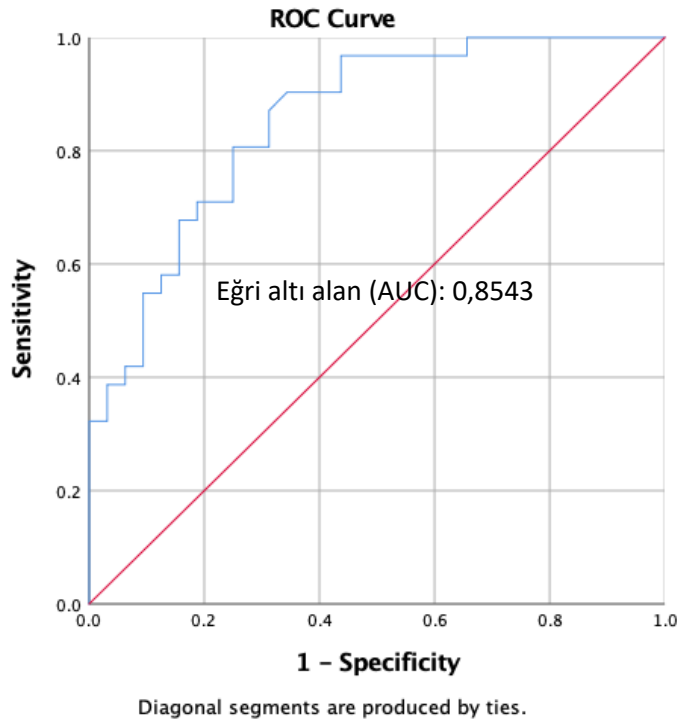
**Tablo 8.** 31-35 yaş arası olgulardan PCOS tanılı grup ile kontrol grubunun belirtilen parametreler açısından karşılaştırılması. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. (\*Normal olmayan dağılım gösteren veriler için Mann Whitney U testi ile median ve minimum – maksimum değerlerin karşılaştırılması; \*\*Normal dağılım gösteren veriler için t testi ile ortalama ve standart deviasyon değerlerinin karşılaştırılması)

Total antral folikül sayısı ve AMH ilişkisini değerlendirmek için yapılan korelasyon analizinde, her yaş grubunda AMH ile total antral folikül sayısı arasında istatistiksel olarak güçlü anlamlı korelasyon saptandı. Evans (1996) kılavuzuna göre elde edilen *r* değerleri “güçlü” korelasyon olduğunu gösteriyor. Pearson Korelasyon analizine göre sonuçlar tablo 9’da izlenmektedir.

| Grup      | <i>r</i> | n  | p      |
|-----------|----------|----|--------|
| 21-25 Yaş | 0,71     | 63 | <0,001 |
| 26-30 Yaş | 0,66     | 62 | <0,001 |
| 31-35 Yaş | 0,79     | 62 | <0,001 |

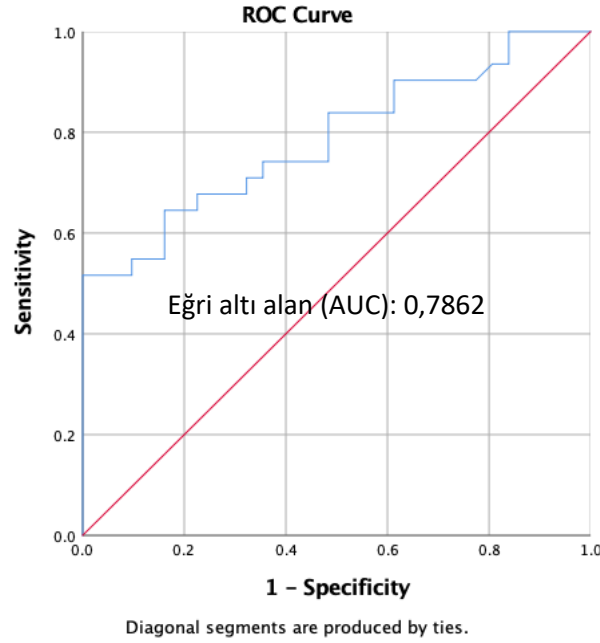
**Tablo 9.** Yaş gruplarına göre total antral folikül sayısı ve AMH arasındaki korelasyonun Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirilmesi. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

AMH düzeyinin PCOS için eşik değerinin değerlendirilmesi için yaş gruplarına göre yapılan ROC eğrisi analizine göre 21-25 yaş arasında AMH değeri 5,56 ng/mL üzerinin PCOS yönünde bulgu olduğu hesaplanmıştır. (ROC analizi sonrası yapılan optimal değer seçimine göre) Bu eşik değer kabul edildiğinde %80,65 duyarlılık; %75,00 seçicilik, %75,26 pozitif prediktif değer, %80,00 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.8543; p değeri <0.001'dir. (Grafik 2)



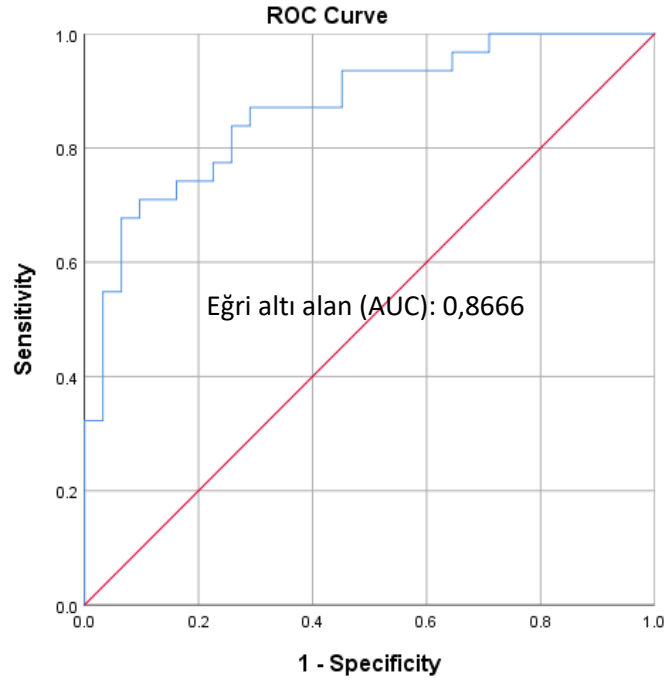
**Grafik 2:** 21 – 25 yaş arası hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi.

26-30 yaş arasındaki olgular için yapılan değerlendirmede AMH düzeyinin PCOS için eşik değerinin değerlendirilmesi için yaş gruplarına göre yapılan ROC eğrisi analizine göre AMH değeri 4,01 ng/mL üzerinin PCOS yönünde bulgu olduğu hesaplanmıştır. (ROC analizi sonrası yapılan optimal değer seçimine göre) Bu eşik değer kabul edildiğinde %74.19 duyarlılık; %70,07 seçicilik, %71,88 pozitif prediktif değer, %73,33 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.7862; p değeri<0.001'dir. (Grafik 3)



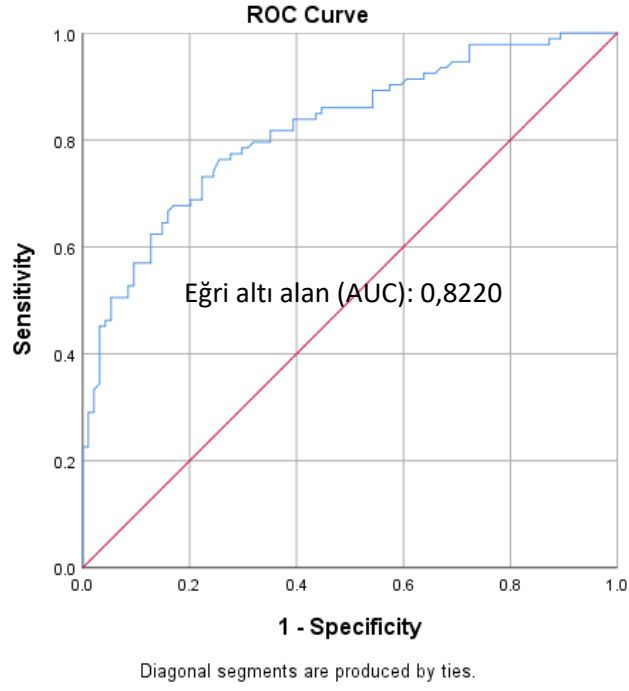
Grafik 3: 26 – 30 yaş arası hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi.

31-35 yaş arasındaki olgular için yapılan değerlendirmede yapılan ROC eğrisi analizine göre AMH değeri 3,42 ng/mL üzerinin PCOS yönünde bulgu olduğu hesaplanmıştır. (ROC analizi sonrası yapılan optimal değer seçimine göre) Bu eşik değer kabul edildiğinde %74,19 duyarlılık; %83,87 seçicilik, %82,14 pozitif prediktif değer, %76,47 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.8666; p değeri<0.001'dir. (Grafik 4)



Grafik 4: 31 – 35 yaş arası hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi.

Tüm hastaların (21 – 35 yaş) AMH değerlerinin ROC analizi ile genel bir eşik değer tespiti çalışması yapıldığında AMH düzeyinin 4,37 ng/mL'nin üzerinin PCOS yönünde olduğu saptanmıştır (ROC analizi sonrası yapılan optimal değer seçimine göre). Bu eşik değer kabul edildiğinde %76,34 duyarlılık, %74,47 seçicilik, %74,74 pozitif prediktif değer, %76,47 negatif prediktif değer elde edilmektedir. ROC analizinde eğri altındaki alan (AUC) 0.8220; p değeri >0.001'dir. (Grafik 5)



Grafik 5: Tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde hastalarda PCOS için AMH değerlerinin ROC analizi.

## 6. TARTIŞMA

Adölesan dönemden menapoza kadar süren dönemde birçok kadını etkileyen polikistik over sendromu, karmaşık, heterojen yapıda bir endokrinolojik bozuluktur. Metabolik bozukluklar, androjen üretiminde değişiklikler, anovulasyon ya da oligoovulasyona bağlı azalmış fekundite hastalığın semptomatolojisini özetlemektedir.<sup>272</sup> Endometrial kanser riskinde artış dışında tip II diyabet gelişme olasılığında artış, metabolik sendromun eşlik etme sıklığının fazla oluşu, kardiyovasküler hastalık görülme riski artışı ve obeziteden bağımsız olarak uyku apnesi sıklığında artış gibi uzun vadeli olumsuz sonuçlar, PCOS'un önemli bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Erken yaşta tanısının konulması sonrası, önerilen yaşam tarzı değişikliklerinin gerçekleştirilmesi daha kolay olmaktadır.

En sık kullanılan PCOS tanı ölçeği olan Rotterdam kriterlerinden biri olan polikistik over morfolojisi Balen ve ark. tarafından 2003 yılında yayınlanan makalede çapları 2 – 9 mm arasında olan en az 12 folikül varlığı olarak tanımlanmıştır.<sup>273</sup> Bentzen'in çalışmasında, çalışmaya dahil edilen sağlıklı kadınların yarıya yakınında Rotterdam kriterlerine göre PCO morfoloji izlendiği belirtilerek, modern ultrasonografi imkanları ile bu kriterin gözden geçirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.<sup>274</sup> Lie Fong ve ark. çalışmalarında, serum AMH düzeyinin tanısallık performansının PCOS'lu kadınlarda antral folikül sayısını değerlendirmeye benzer olduğunu göstermişlerdir.<sup>275</sup> Aynı araştırmada, Rotterdam kriterlerine temel olan ultrasonografik ölçümün standartlarında (6.5-8 megahertzlik transvajinal prob) cihaz kullanıldığında, 12 folikül sayısının hâlâ geçerli olduğunu söylemişlerdir. Ancak, 2017 itibarıyla, yazarın ifadesiyle maksimum frekansı 8mHz ya da daha düşük olan cihazlar kullanımdan artık kalkmıştır. Dolayısıyla yeni cihazlarla yapılan ölçümlerde folikül sayıları çok daha yüksek çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ultrason probunun frekans aralığı 4-10 mHzdir.

Cela ve ark., kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulanan PCOS hastalarında artmış ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskine dikkat çekmiştir. PCOS fenotiplerinden

fenotip A (her üç Rotterdam kriterine sahip hasta) olanların daha büyük risk altında oldukları sonucuna varmışlardır.<sup>276</sup> Bu hastalarda AMH düzeyinin de yüksek olduğu görülmüşür, dolayısıyla PCOS teşhisinin konulmasında ve polikistik over morfolojisi varlığını teyit etmek amacıyla AMH değerlendirilmesinde fayda olduğu söylenebilir.

Tablolar 6., 7. ve 8.'de her üç yaş grubunda çeşitli parametrelerin PCOS ve kontrol grupları açısından karşılaştırmaları bulunmaktadır. Her üç tabloda da PCOS'lu hastaların ağırlıklarının, beden kitle indekslerinin, Ferriman-Gallwey skorlarının, total antral folikül sayılarının ve serum AMH düzeylerinin kontrol olgularına kıyasla daha yüksek olduğu ve bu yüksekliklerin istatistiksel olarak anlamlı oldukları görülmektedir. PCOS tanı kriterleri ve metabolik sendrom eğiliminin PCOS'ta güçlü olduğu göz önüne alındığında, Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı almış olan hastaların sonuçlarının beklenen şekilde gerçekleştiği görülmektedir.

Serum SHBG konsantrasyonlarında azalma, PCOS'ta beklenen bir bulgudur.<sup>277</sup> Çalışmamızda 26 – 30 yaş grubunda, PCOS'lu grupta SHBG düzeyi kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır; ancak 21 – 25 ve 31 – 35 yaş grubundaki olgularda SHBG'deki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Bunun sebebinin hasta sayısının istatistiksel anlam oluşturabilmek için SHBG düzeyi bakımından yetersiz olması olabileceği gibi bir başka ayrıntı daha dikkat çekmektedir. 26 – 30 yaş arası olan hastaların beden kitle indekslerinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Obezite ve hiperinsülinemi kan SHBG düzeyini olumsuz etkiler; bu kişilerde serbest androjen fraksiyonu arttığından hiperandrojenizm bulgularının görülmesi de daha sıktır.<sup>278</sup> Dolayısıyla 26 – 30 yaş grubu hastalarda SHBG düzeyindeki düşüklüğün daha belirgin olması beklenebilir.

Serum androjenlerinin (total testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat) tüm yaş gruplarında düzeyleri PCOS'lu olgularda kontrollere göre daha yüksektir. Ancak bu yüksekliğin her yaş grubunda istatistiksel anlamlı olmadığı görülmektedir. PCOS teşhisi için

hiperandrojenizmin klinik ve/veya laboratuvar tetkiklerinde gösterilmesi gerekmektedir. Klinik hiperandrojenizm belirteci olarak görülebilecek Ferriman – Gallwey skorunun her yaş grubunda PCOS'ta istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek olduğu tablolar 6., 7. ve 8'de görülmektedir.

FSH düzeyi PCOS'lu kadınlarda normal referans aralıkta ya da daha düşük izlenmektedir.<sup>279,280</sup> Çalışmamızda da her üç yaş grubunda, PCOS'lu hastalarda FSH düzeyi kontrollere göre daha düşüktür. Bu fark, 26 – 30 yaş grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır. Bununla beraber, hiperplastik teka hücrelerinden androjen salgılanması ile ilişkili olan LH düzeyi PCOS'lu kadınlarda daha yüksektir.<sup>132</sup> Çalışmamızda da 21 – 25 ve 31 – 35 yaş grubu kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. 26 – 30 yaş arası kadınlarda da LH, PCOS'ta görece yüksek tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Estradiol düzeyi, PCOS'lu hastalarda, kontrollere göre her yaş grubunda daha düşük izlendi. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi. Serum AMH düzeyi ile estradiol düzeylerinin ters korelasyon gösterdiği literatürde bildirilmiştir.<sup>281</sup> Progesteronla dengelenmemiş uzamış östrojen maruziyeti dolayısıyla, PCOS'ta endometrium kanseri riski artmıştır.<sup>214</sup> Ancak, serum estradiol düzeyinin daha yüksek olması gerektiği anlamına gelmez.

TSH ve prolaktin düzeyleri de çalışmada değerlendirilmiştir. PCOS'un tanısının diğer endokrinolojik etiyolojilerin dışlanmasına dayanması nedeniyle bu hormonların düzeylerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bütün olgularda referans aralıkların dışına çıkan değer bulunmamaktadır.

Anti-Müllerian Hormon, beklendiği üzere her yaş grubunda PCOS'lu olgularda kontrollere göre belirgin yüksektir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır, ayrıca AMH düzeylerinin polikistik over morfolojisiyle korelasyon gösterdiği izlenmektedir.<sup>275</sup> Pearson

Korelasyonuna göre AMH düzeyi ile antral folikül sayısı arasında “güçlü” pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Over rezervinin değerlendirilmesinde AMH düzeylerinin kullanılması amacıyla yapılan çalışmalarda etnik farklılıkların etkileri de incelenmiştir. PCOS tanısı için farklı etnik gruplarda farklı AMH eşik değerleri tespit edilmiştir.<sup>282</sup> Hindistan’da yayınlanan çalışmada AMH düzeyinin yaş aralığı tarif edilmeden 5,03 ng/mL düzeyinin PCOS tanısı için Hintli kadınlarda kullanılabileceği önerilmiştir. Bu eşik değerin duyarlılığı %70,68; seçiciliği %79,91 (AUC=0,826) olarak belirtilmiştir. Lin Li’nin 2010 yılında yayınladığı Çin’de adolesan ve genç yetişkin kadınlarda PCOS tanısında AMH düzeyini değerlendirdiği çalışmada %70 duyarlılık ve %61,7 seçicilik ile 8 ng/mL düzeyinin eşik değer olarak seçilebileceği bildirilmiştir.<sup>283</sup> Bu çalışmalar ve benzer yapılmış diğer çalışmalarda,<sup>284,285</sup> çalışmamızda kullanılan yöntem olan kemilüminesans immunoassay tekniği kullanılmıştır. Diğer çalışmalarda elde edilen değerlere benzer duyarlılık ve seçiciliğe sahip eşik değerler tespit ettiğimiz çalışmamızda aynı ölçüm tekniğinin kullanılması, verilerimizin karşılaştırılabilirliğini artırmaktadır.

Mahajan’ın Hindistan için yaptığı çalışmada<sup>286</sup> tespit ettiği PCOS için eşik değerin duyarlılık ve seçicilik oranları çalışmamızda elde edilen oranlara benzerdir. PCOS için eşik değer tespit eden diğer çalışmalarda da benzer duyarlılık ve seçicilikte eşik değerler farklı toplumlar için tespit edilmiştir.<sup>282</sup> Iliodromiti’nin 2013 yılındaki metaanalizinde serum AMH konsantrasyonunun 4,7 ng/mL düzeyi üzerinde olmasının eşik değer olarak seçilmesi %79,4 duyarlılık ve % 82,8 seçicilik ile PCOS vakalarını ayırt edebileceği bildirilmiştir. (Eğri altındaki alan: 0.87)<sup>271</sup> Bu metaanalizde çalışma kısıtlılığı olarak daha eski nesil AMH analiz yöntemlerinde alınan sonuçların güncel kemilüminesans tekniği sonuçlarıyla birlikte değerlendirilebilmesi için yeniden hesaplama yapılması gerekmiştir. Çalışmamızdaki tüm örnek grupları aynı güncel teknikle çalışılmıştır. Çalışmamızın özelliği PCOS için yaş gruplarına göre eşik değer tespit etmesidir. Her grup için elde edilen verilerin sonuçlarında,

bütün fertil popülasyon için saptanan eşik değerlerin duyarlılığına yakın düzeyde ayırt etme gücü olan yaş grubuna özgü değerler tespit edilebilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda anovulasyon / oligoovulasyon bulgusunun olduğu PCOS fenotipinin büyük çoğunlukta olduğu görülmektedir. PCOS fenotiplerinde de bu bulgunun olduğu hastalar çoğunluktadır, Clark'ın 2014 yılında yayınlanan çalışmasında tüm kriterleri karşılayan, ovulatuvar, normoandrojenik ve PCO olmayan PCOS'ların oranları sırasıyla %66, %13, %11 ve %9 olarak verilmiştir.<sup>287</sup> Çalışmamızda bu oranlar %69,9; %10,8, %10,8 ve %8,6 olarak sıralanmıştır. Kliniğimizde PCOS tanısı alan hastaların fenotiplere göre dağılımının uluslararası literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Anti-Müllerian Hormon düzeyi yaş ile gerilemektedir. PCOS'lu kadınlarda yaşa bağlı düşüşün daha yavaş olmasının fertilité penceresini genişlettiği ileri sürülmüştür.<sup>288</sup> Çalışmamızda da AMH düzeyleri yaş gruplarında yaş ilerledikçe azalmıştır ve PCOS hastalarında düzeyin otuzlu yaşlarda dahi yüksek seyrettiği görülmektedir.

Çalışmamızın yaş gruplarına özgü olarak PCOS olgularını ayırması ve her grup için istatistiksel olarak anlamı veri üretecek sayıda olgunun dahil edilmiş olması çalışmamızı güçlendirmektedir. Güncel literatürde kullanılan AMH ölçüm tetkiklerinin uygulanmış olması verilerin güvenilirliğini artırmaktadır. Belirlenen eşik değerlerinin yalnız başına tanı testi olarak kullanılabilmesi mümkün değildir; ancak polikistik over morfolojisini ayırt etmek için alternatif bir yöntem olarak önerilebilir. Nitekim bu öneri literatürde artan bir sıklıkta dile getirilmektedir.

## 7. SONUÇ

PCOS tanısında serum AMH düzeyinin polikistik over morfolojisinin yerine geçip geçemeyeceği halen tartışılan bir konudur. Polikistik over morfolojisini dahil etmeyen tanı kriterleri de mevcuttur. Ne var ki, AMH düzeyi görülmesi polikistik over morfolojisinin ultrasonografik tanısına göre daha objektif bir değerlendirme imkânı sunmaktadır.

AMH için belirlenen eşik değerlerin duyarlılık ve seçicilik düzeyleri, yaşa göre özelleştirilseler dahi PCOS için mükemmel tanısal tetkik özelliği sağlamamaktadır. Ancak, polikistik over morfolojisi teşhisi için kullanılan sınır değer düşünüldüğünde antral folikül sayısının duyarlılığı ve seçiciliği çok daha zayıf kalmaktadır. Ovaryen hiperstimülasyon sendromunun öngörülebilmesine katkı sağladığı için serum AMH düzeylerinin önemi özellikle infertil hastaların tedavilerinin planlanması esnasında artmaktadır.

## 8. REFERANSLAR

1. Chang RJ, Dumesic DA. *Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenic States*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00021-4
2. MALGAIGNE M. *JOURNAL DE CHIRURGIE*.; 1844.
3. Zondek B, Aschheim S. Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums. *Arch Gynakol*. 1925;127(1):250-292. doi:10.1007/BF02055289
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181-191. doi:10.1016/s0002-9378(15)30642-6
5. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-697. doi:10.1016/S0140-6736(07)61345-2
6. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
7. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3922-3927. doi:10.1210/jc.2006-1054
8. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):781-785. doi:10.1210/jc.2005-2153
9. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: The ovarian follicle number and serum anti-Müllerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4399-4405. doi:10.1210/jc.2010-0334
10. Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: A common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4965-4972. doi:10.1210/jc.2010-0202
11. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3123-3129. doi:10.1093/humrep/der297
12. Seifer DB, Tal R. Anti-Müllerian hormone: Biology, role in ovarian function and clinical significance. *Anti-Müllerian Horm Biol Role Ovarian Funct Clin Significance*. 2016:1-339.
13. Kushnir VA, Seifer DB, Barad DH, Sen A, Gleicher N. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(9):1105-1113. doi:10.1007/s10815-017-0977-4
14. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2002;143(3):1076-1084. doi:10.1210/endo.143.3.8691
15. UENO S, MANGANARO TF, DONAHOE PK. Human Recombinant Mullerian Inhibiting Substance Inhibition of Rat Oocyte Meiosis Is Reversed by Epidermal

- Growth Factor in Vitro. *Endocrinology*. 1988;123(3):1652-1659. doi:10.1210/endo-123-3-1652
16. Kim JH, Seibel MM, MacLaughlin DT, et al. The inhibitory effects of müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):911-917. doi:10.1210/jcem.75.3.1517385
  17. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2002;77(3):468-471. doi:10.1016/S0015-0282(01)03201-0
  18. Rey R, Sabourin JC, Venara M, et al. Anti-müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol*. 2000;31(10):1202-1208. doi:10.1053/hupa.2000.18498
  19. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18(2):323-327. doi:10.1093/humrep/deg042
  20. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: Can morphologic description be replaced. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2494-2502. doi:10.1093/humrep/des213
  21. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. *The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report*. Vol 91.; 2009. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
  22. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: A review analysis. *Hippokratia*. 2009;13(2):90-92.
  23. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4 : Polycystic ovary syndrome. 2004;180(February). doi:10.5694/j.1326-5377.2004.tb05838.x
  24. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3078-3082. doi:10.1210/jc.83.9.3078
  25. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(6):779-786. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00886.x
  26. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek Island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):4006-4011. doi:10.1210/jcem.84.11.6148
  27. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-3073. doi:10.1093/humrep/des232
  28. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1(3):235-245. doi:10.3109/09513598709023610

29. O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollock A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(2):231-236. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb02535.x
30. PACHE TD, CHADHA S, GOOREN LJG, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology*. 1991;19(5):445-452. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00235.x
31. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14956-14960. doi:10.1073/pnas.95.25.14956
32. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):38-43. doi:10.1210/jcem.84.1.5382
33. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75(1):53-58. doi:10.1016/S0015-0282(00)01662-9
34. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2031-2036. doi:10.1210/jc.2002-021499
35. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2134-2138. doi:10.1210/jcem.87.5.8387
36. Asunción M, Calvo RM, San Millá N JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2434-2438. doi:10.1210/jc.85.7.2434
37. Balen A. What is polycystic ovary syndrome?: Are national views important? *Hum Reprod*. 2002;17(9):2219-2227. doi:10.1093/humrep/17.9.2219
38. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1105-1120. doi:10.1210/jc.2007-2437
39. Jääskeläinen J, Korhonen S, Voutilainen R, Hippeläinen M, Heinonen S. Androgen receptor gene CAG length polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1724-1728. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.080
40. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3484-3488. doi:10.1210/jcem.85.9.6832
41. Kim JJ, Choung SH, Choi YM, Yoon SH, Kim SH, Moon SY. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2318-2323. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.030

42. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(3):693-698. doi:10.1093/humrep/dem382
43. Rajender S, Singh L, Thangaraj K, Lee WM. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl.* 2007;9(2):147-179. doi:10.1111/j.1745-7262.2007.00250.x
44. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res.* 1994;22(15):3181-3186. doi:10.1093/nar/22.15.3181
45. Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Taylor KD, Azziz R, Goodarzi MO. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1939-1945. doi:10.1210/jc.2008-0038
46. Thiboutot D, Chen WC. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology.* 2003;206(1):57-67. doi:10.1159/000067823
47. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell OD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 $\alpha$ -reductase isozyme expression. *J Clin Invest.* 1993;92(2):903-910. doi:10.1172/JCI116665
48. Chin D, Shackleton C, Prasad VK, et al. Increased 5 $\alpha$ -reductase and normal 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase metabolism of C19 and C21 steroids in a young population with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(3):253-259. doi:10.1515/JPEM.2000.13.3.253
49. Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, Wudy SA, Allolio B, Arlt W. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: Increased peripheral 5 $\alpha$ -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2760-2766. doi:10.1210/jc.2002-021875
50. Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, et al. Increased 5 $\alpha$ -reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3558-3566. doi:10.1210/jc.2009-0837
51. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Magoffin DA. 5 $\alpha$ -Reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2414-2418. doi:10.1210/jcem.84.7.5863
52. Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest.* 2002;109(7):973-981. doi:10.1172/JCI0214060
53. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol.* 1998;139(4):421-423. doi:10.1530/eje.0.1390421
54. Eiting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod.* 2000;15(1):24-28. doi:10.1093/humrep/15.1.24
55. Elting MW, Kwee J, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril.*

2003;79(5):1154-1160. doi:10.1016/S0015-0282(03)00152-3

56. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-352. doi:10.1093/humupd/dmt061
57. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, et al. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: Is a revision of the Rotterdam criteria needed? *Hum Reprod*. 2010;25(12):3117-3122. doi:10.1093/humrep/deq273
58. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3878-3884. doi:10.1210/jc.2006-1085
59. Flegal KM, Carroll D, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(5):491-497. doi:10.1001/jama.2012.39
60. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3671-3689. doi:10.1210/jc.2008-0222
61. Donato KA. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1855-1867. doi:10.1001/archinte.158.17.1855
62. Yildiz BO, Knochelhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):162-168. doi:10.1210/jc.2007-1834
63. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95-109. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01053.x
64. Robinson S, Chan S -P, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(6):537-543. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02262.x
65. Segal KR, Dunaif A. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes*. 1990;14(7):559-567.
66. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018
67. Tosi F, Di Sarra D, Kaufman JM, et al. Total body fat and central fat mass independently predict insulin resistance but not hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):661-669. doi:10.1210/jc.2014-2786
68. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the

- polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1989;83(1):23-29. doi:10.1172/JCI113864
69. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(1):113-116. doi:10.1210/jcem-50-1-113
  70. Dunaif A, Legro RS. Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome-Authors' Response. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):297-2976. doi:10.1210/jcem.84.8.5939-4
  71. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: A controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3236-3242. doi:10.1210/jc.2004-1843
  72. 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(8):2694-2698. doi:10.1210/jc.83.8.2694
  73. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4797-4802. doi:10.1210/jc.2004-2217
  74. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1626-1632. doi:10.1210/jc.86.4.1626
  75. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2442-2451. doi:10.1093/humrep/der197
  76. Veltman-verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJC, Fauser BJCM. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):638-651. doi:10.1093/humupd/dms029
  77. Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, et al. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(5):7-12. doi:10.1371/journal.pone.0097041
  78. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW. Jeffrey s. flier, richard c. eastman, kenneth l. minaker, doreen matteson, and john w. rowe. 1985;34(February):101-107.
  79. Adams J, Dwpolson D, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355-359. doi:10.1136/bmj.293.6543.355
  80. McGovern PG, Legro RS, Myers ER, et al. Utility of screening for other causes of infertility in women with "known" polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007;87(2):442-444. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.050
  81. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: Clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1717-1723. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.01.096

82. Tarlatzis BC, Fauser BCJM, Legro RS, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-477. doi:10.1093/humrep/dem426
83. Dumesic DA, Richards JS. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2013;100(1):23-38. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.02.011
84. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(1):39-48. doi:10.1097/OGX.0b013e31815e85fc
85. Dumesic DA. Reduced Intrafollicular Androstenedione and Estradiol Levels in Early-Treated Prenatally Androgenized Female Rhesus Monkeys Receiving Follicle-Stimulating Hormone Therapy for In Vitro Fertilization. *Biol Reprod*. 2003;69(4):1213-1219. doi:10.1095/biolreprod.102.015164
86. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH, Strauss JF. Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):705-713. doi:10.1210/jc.2006-2123
87. Dumesic DA, Schramm RD, Abbott AL. Steroid and oocyte development. In: *Updates in Infertility Treatment*. Medimond, Bologna, Italy; 2004:457-475.
88. Tesarik J, Mendoza C. Oocytes : Relationship to Oocyte Developmental. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1438-1443.
89. Tesarik J, Mendoza C. Direct non-genomic effects of follicular steroids on maturing human oocytes: Oestrogen versus androgen antagonism. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):95-100. doi:10.1093/humupd/3.2.95
90. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, Correia KF, Yanushpolsky EH. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(2):163.e1-163.e6. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.035
91. Marquard KL, Stephens SM, Jungheim ES, et al. Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2146-2149.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.026
92. Amato G, Conte M, Mazziotti G, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1177-1182. doi:10.1016/S0029-7844(03)00233-3
93. Gallinelli A, Ciaccio I, Giannella L, Salvatori M, Marsella T, Volpe A. Correlations between concentrations of interleukin-12 and interleukin-13 and lymphocyte subsets in the follicular fluid of women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1365-1372. doi:10.1016/S0015-0282(03)00344-3
94. Purcell SH, Moley KH. The impact of obesity on egg quality. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(6):517-524. doi:10.1007/s10815-011-9592-y
95. Wu LLY, Dunning KR, Yang X, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus - Oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology*. 2010;151(11):5438-5445. doi:10.1210/en.2010-0551

96. Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinology*. 2008;149(5):2646-2656. doi:10.1210/en.2007-1570
97. Robker RL, Wu LLY, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):142-148. doi:10.1016/j.jri.2011.01.008
98. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev*. 2006;5(2):144-164. doi:10.1016/j.arr.2006.03.004
99. Scha. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Curr Opin Lipidol*. 2003:281-287. doi:10.1097/01.mol.0000073508.41685.7f
100. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet (London, England)*. 1990;336(8724):1141-1144. doi:10.1016/0140-6736(90)92765-a
101. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage - A reappraisal. *Hum Reprod*. 2000;15(3):612-615. doi:10.1093/humrep/15.3.612
102. Palomba S, De Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575-592. doi:10.1093/humupd/dmv029
103. Dunaif A, Givens J, Haseltine F, et al. Erickson GF: Folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. In: *Current Issues in Endocrinology and Metabolism: Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publishers; 1992:111.
104. Almahbobi G, Anderiesz C, Hutchinson P, McFarlane JR, Wood C, Trounson AO. Functional integrity of granulosa cells from polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(5):571-580. doi:10.1046/j.1365-2265.1996.724545.x
105. Maciel GAR, Baracat EC, Benda JOA, et al. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5321-5327. doi:10.1210/jc.2004-0643
106. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*. 2003;362(9389):1017-1021. doi:10.1016/S0140-6736(03)14410-8
107. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: Evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1328-1333. doi:10.1210/jc.79.5.1328
108. Lobo RA. The Role of the Adrenal in Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. 1984;2(03):251-262. doi:10.1055/s-2008-1068383
109. Erickson GF, Magoffin DA, Jones KL. Theca function in polycystic ovaries of a patient with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. 1989;51(1):173-176. doi:10.1016/S0015-0282(16)60450-8
110. T. S, J.J. S, J.G. VDT, et al. The effects of long term testosterone administration on pulsatile luteinizing hormone secretion and on ovarian histology in eugonadal female to male transsexual subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(1):151-157.
111. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early

- stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998;101(12):2622-2629. doi:10.1172/JCI2081
112. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: A developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):357-374. doi:10.1093/humupd/dmi013
  113. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol*. 2009;71(9):776-784. doi:10.1002/ajp.20679
  114. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: Potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(2):77-83. doi:10.1093/molehr/gah015
  115. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, et al. Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*. 1995;136(11):4951-4962. doi:10.1210/endo.136.11.7588229
  116. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: The role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*. 2002;124(5):601-609. doi:10.1530/rep.0.1240601
  117. Gruijters MJG, Visser JA, Durlinger ALL, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;211(1-2):85-90. doi:10.1016/j.mce.2003.09.024
  118. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*. 2001;142(11):4891-4899. doi:10.1210/endo.142.11.8486
  119. Stubbs SA, Stark J, Dilworth SM, Franks S, Hardy K. Abnormal preantral folliculogenesis in polycystic ovaries is associated with increased granulosa cell division. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4418-4426. doi:10.1210/jc.2007-0729
  120. Stubbs SA, Hardy K, Da Silva-Buttkus P, et al. Anti-müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5536-5543. doi:10.1210/jc.2005-0907
  121. Catteau-Jonard S, Jamin SP, Leclerc A, Gonzalès J, Dewailly D, Di Clemente N. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4456-4461. doi:10.1210/jc.2008-1231
  122. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):941-945. doi:10.1210/jc.2005-2076
  123. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated Serum Level of Anti-Mullerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to the Follicular Arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5957-5962.

doi:10.1210/jc.2003-030727

124. Xu J, Bishop C V., Lawson MS, Park BS, Xu F. Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth, but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1522-1530. doi:10.1093/humrep/dew100
125. Schmidt KLT, Kryger-Baggesen N, Byskov AG, Andersen CY. Anti-Müllerian hormone initiates growth of human primordial follicles in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;234(1-2):87-93. doi:10.1016/j.mce.2004.12.010
126. McGee EA, Smith R, Spears N, Nachtigal MW, Ingraham H, Hsueh AJW. Müllerian Inhibitory Substance Induces Growth of Rat Preantral Ovarian Follicles1. *Biol Reprod.* 2001;64(1):293-298. doi:10.1095/biolreprod64.1.293
127. Beau I, Touraine P, Meduri G, et al. A novel phenotype related to partial loss of function mutations of the follicle stimulating hormone receptor. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1352-1359. doi:10.1172/JCI3795
128. Barnes RB. The role of LH and FSH in ovarian androgen secretion and ovarian follicular development: Clinical studies in a patient with isolated FSH deficiency and multicystic ovaries: Case report. *Hum Reprod.* 2002;17(1):88-91. doi:10.1093/humrep/17.1.88
129. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, et al. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet.* 1993;5(1):83-86. doi:10.1038/ng0993-83
130. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, et al. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med.* 1997;337(9):607-611. doi:10.1056/NEJM199708283370905
131. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, et al. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3722-3726. doi:10.1210/jcem.81.10.8855829
132. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(1):302-309. doi:10.1210/jcem.81.1.8550768
133. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1976;31(9):681-683. doi:10.1097/00006254-197609000-00016
134. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3728-3733. doi:10.1210/jcem.82.11.4377
135. Cheung AP, Lu JKH, Chang RJ. Pulsatile gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Hum Reprod.* 1997;12(6):1156-1164. doi:10.1093/humrep/12.6.1156
136. Chang RJ, Mandel FP, Lu JKH, Judd HL. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(3):490-494. doi:10.1210/jcem-54-3-490

137. Smith PF, Frawley LS, Neill JD. Detection of LH release from individual pituitary cells by the reverse hemolytic plaque assay: estrogen increases the fraction of gonadotropes responding to GnRH. *Endocrinology*. 1984;115(6):2484-2486. doi:10.1210/endo-115-6-2484
138. Elkind-Hirsch K, Ravnkar V, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Determinations of endogenous immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(3):602-607. doi:10.1210/jcem-54-3-602
139. Karsch FJ, Foster DL, Bittman EL, Goodman RL. A role for estradiol in enhancing luteinizing hormone pulse frequency during the follicular phase of the estrous cycle of sheep. *Endocrinology*. 1983;113(4):1333-1339. doi:10.1210/endo-113-4-1333
140. Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology*. 1987;121(1):190-199. doi:10.1210/endo-121-1-190
141. Cimino I, Casoni F, Liu X, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun*. 2016;7. doi:10.1038/ncomms10055
142. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110(5):386-399. doi:10.7326/0003-4819-110-5-386
143. Cheung AP, Chang RJ. Endocrinology: Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone agonist stimulation: A dose-response comparison of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Hum Reprod*. 1995;10(5):1054-1059. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a136093
144. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12(2):177-207. doi:10.1111/j.1365-2265.1980.tb02132.x
145. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, et al. Steroid Secretion in Polycystic Ovarian Disease after Ovarian Suppression by a Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(5):897-903. doi:10.1210/jcem-56-5-897
146. de Ziegler D, Steingold K, Cedars M, et al. Recovery of hormone secretion after chronic gonadotropin-releasing hormone agonist administration in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(6):1111-1117. doi:10.1210/jcem-68-6-1111
147. Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocr Rev*. 1985;6(3):371-399. doi:10.1210/edrv-6-3-371
148. el-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1488-1496. doi:10.1210/jcem.78.6.7515389
149. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod*. 1995;10(1):75-81.

doi:10.1093/humrep/10.1.75

150. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril*. 1993;59(2):323-331. doi:10.1016/S0015-0282(16)55675-1
151. Barbierit RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62(5):904-910. doi:10.1210/jcem-62-5-904
152. Tosi F, Negri C, Perrone F, et al. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1712-1719. doi:10.1210/jc.2011-2939
153. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2108-2116. doi:10.1210/jcem.82.7.4069
154. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves  $\beta$  cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest*. 1997;100(3):530-537. doi:10.1172/JCI119562
155. Wilson EA, Erickson GF, Zarutski P, Finn AE, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;134(1):56-63. doi:10.1016/0002-9378(79)90796-8
156. Das M, Djahanbakhch O, Hacıhanefioglu B, et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):881-887. doi:10.1210/jc.2007-1650
157. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RM, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1355-1360. doi:10.1210/jcem.79.5.7962330
158. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):894-902. doi:10.1210/jcem-70-4-894
159. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):894-902. doi:10.1210/jcem-70-4-894
160. Coffler MS, Patel K, Dahan MH, et al. Evidence for abnormal granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1742-1747. doi:10.1210/jc.2002-021280
161. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(2):59-77. doi:10.1097/00006254-198202000-00001

162. Erickson GF, Magoffin DA, Garzo VG, Cheung AP, Chang RJ. Granulosa cells of polycystic ovaries: Are they normal or abnormal? *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48(2):142-144. doi:10.1097/00006254-199302000-00027
163. Mason HD, Willis DS, Holly JM, Franks S. Insulin preincubation enhances insulin-like growth factor-II (IGF-II) action on steroidogenesis in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(5):1265-1267. doi:10.1210/jcem.78.5.8175988
164. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3788-3790. doi:10.1210/jcem.80.12.8530637
165. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335(9):617-623. doi:10.1056/NEJM199608293350902
166. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2767-2774. doi:10.1210/jcem.85.8.6738
167. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43(5):647-654. doi:10.1016/0026-0495(94)90209-7
168. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2586-2593. doi:10.1210/jcem.80.9.7673399
169. Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Shimasaki S, Chang RJ. Increased androgen response to follicle-stimulating hormone administration in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1827-1833. doi:10.1210/jc.2007-2664
170. Lischinsky A, Armstrong DT. Granulosa cell stimulation of thecal androgen synthesis. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(5):472-477. doi:10.1139/y83-072
171. Smyth CD, Miro F, Whitelaw PF, Howles CM, Hillier SG. Ovarian thecal/interstitial androgen synthesis is enhanced by a follicle-stimulating hormone-stimulated paracrine mechanism. *Endocrinology.* 1993;133(4):1532-1538. doi:10.1210/endo.133.4.8404591
172. Parrott JA, Skinner MK. Direct actions of kit-ligand on theca cell growth and differentiation during follicle development. *Endocrinology.* 1997;138(9):3819-3827. doi:10.1210/endo.138.9.5368
173. Manova K, Huang EJ, Angeles M, et al. The expression pattern of the c-kit ligand in gonads of mice supports a role for the c-kit receptor in oocyte growth and in proliferation of spermatogonia. *Dev Biol.* 1993;157(1):85-99. doi:10.1006/dbio.1993.1114
174. Motro B, Bernstein A. Dynamic changes in ovarian c-kit and Steel expression during

- the estrous reproductive cycle. *Dev Dyn.* 1993;197(1):69-79. doi:10.1002/aja.1001970107
175. Chang RJ, Mandel FP, Wolfsen AR, Judd HL. Circulating levels of plasma adrenocorticotropin in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(6):1265-1267. doi:10.1210/jcem-54-6-1265
  176. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(6):644-649. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02256.x
  177. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med.* 1992;327(3):157-162. doi:10.1056/NEJM199207163270304
  178. Lachelin GCL, Barnett M, Hopper BR, Brink G, Yen SSC. Adrenal function in normal women and women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;49(6):892-898. doi:10.1210/jcem-49-6-892
  179. Azziz R, Bradley ELJ, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):400-405. doi:10.1210/jcem.80.2.7852496
  180. l'Allemand D, Penhoat A, Lebrethon MC, et al. Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3892-3897. doi:10.1210/jcem.81.11.8923834
  181. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Insulin infusion amplifies 17 alpha-hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):881-886. doi:10.1210/jcem.81.3.8772544
  182. Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 1984;42(1):76-81. doi:10.1016/S0015-0282(16)47961-6
  183. Carmina E, Rosato F, Janni A. Increased DHEAs levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. *J Endocrinol Invest.* 1986;9(1):5-9. doi:10.1007/BF03348052
  184. Sørensen TIA, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: Is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects? *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2010;1801(3):400-404. doi:10.1016/j.bbalip.2009.12.011
  185. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):1756-1760. doi:10.1210/jc.2011-0615
  186. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome - An allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2010;1801(3):338-349. doi:10.1016/j.bbalip.2009.12.006
  187. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992;41(10):1257-1266. doi:10.2337/diab.41.10.1257

188. Chazenbalk G, Singh P, Irge D, Shah A, Abbott DH, Dumesic DA. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*. 2013;78(9):920-926. doi:10.1016/j.steroids.2013.05.001
189. Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008;6(9):1819-1823. doi:10.1371/journal.pbio.0060237
190. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2010;1801(3):209-214. doi:10.1016/j.bbalip.2009.10.006
191. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: Enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):304-311. doi:10.1210/jc.2010-1290
192. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res*. 1989;21(7):391-397. doi:10.1055/s-2007-1009245
193. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MMI, et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1995;44(4):525-531. doi:10.1016/0026-0495(95)90062-4
194. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, et al. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1636-1640. doi:10.1210/jcem.77.6.8263152
195. Tan S, Bechmann LP, Benson S, et al. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):343-348. doi:10.1210/jc.2009-1834
196. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2009;58(7):954-962. doi:10.1016/j.metabol.2009.02.022
197. González F, Rote NS, Minium J, Weaver AL, Kirwan JP. Elevated circulating levels of macrophage migration inhibitory factor in polycystic ovary syndrome. *Cytokine*. 2010;51(3):240-244. doi:10.1016/j.cyto.2010.06.008
198. González F, Nair KS, Daniels JK, Basal E, Schimke JM, Blair HE. Hyperandrogenism sensitizes leukocytes to hyperglycemia to promote oxidative stress in lean reproductive-age women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2836-2843. doi:10.1210/jc.2012-1259
199. González F, Sia CL, Shepard MK, Rote NS, Minium J. Inflammation in response to glucose ingestion is independent of excess abdominal adiposity in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4071-4079. doi:10.1210/jc.2012-2131
200. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1241-1247. doi:10.1210/jcem.76.5.8496316
201. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and

- family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1995;96(1):520-527. doi:10.1172/JCI118064
202. Ehrmann DA, Breda E, Corcoran MC, et al. Impaired beta-cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(2):E241-6. doi:10.1152/ajpendo.00475.2003
  203. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1421-1425. doi:10.1210/jc.82.5.1421
  204. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96(2):801-810. doi:10.1172/JCI118126
  205. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, Mochly-Rosen D, Koshland DE. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(16):5822-5824. doi:10.1073/pnas.83.16.5822
  206. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2100-2104. doi:10.1210/jc.2005-1494
  207. Ewens KG, Stewart DR, Ankener W, et al. Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2306-2315. doi:10.1210/jc.2009-2703
  208. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(15):8573-8578. doi:10.1073/pnas.96.15.8573
  209. Urbanek M, Woodroffe A, Ewens KG, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6623-6629. doi:10.1210/jc.2005-0622
  210. Jones MR, Mathur R, Cui J, Guo X, Azziz R, Goodarzi MO. Independent confirmation of association between metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome and variation in the type 6 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5034-5038. doi:10.1210/jc.2009-0931
  211. Globerman H, Karnieli E. Analysis of the insulin receptor gene tyrosine kinase domain in obese patients with hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (type C insulin resistance). *Int J Obes*. 1998;22(4):349-353. doi:10.1038/sj.ijo.0800593
  212. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011;43(1):55-59. doi:10.1038/ng.732
  213. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1127-1135. doi:10.1093/jnci/88.16.1127
  214. Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case-control study of uterine endometrial

- cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep.* 2000;7(1):89-93.  
doi:10.3892/or.7.1.89
215. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):403-407.
  216. Gammon MD, Thompson WD. Infertility and breast cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):708-716.  
doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a115712
  217. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996;88(4):554-559. doi:10.1016/0029-7844(96)00226-8
  218. Olsen CM, Green AC, Nagle CM, et al. Epithelial ovarian cancer: Testing the "androgens hypothesis." *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):1061-1068.  
doi:10.1677/ERC-08-0075
  219. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1095-1105. doi:10.1016/S0015-0282(02)03111-4
  220. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996;66(6):942-947.  
doi:10.1016/S0015-0282(16)58687-7
  221. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: Association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2128-2133. doi:10.1210/jcem.87.5.8513
  222. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9(1):48. doi:10.1186/1741-7015-9-48
  223. Cascella T, Palomba S, De Sio I, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(1):153-159.  
doi:10.1093/humrep/dem356
  224. 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(4):1929-1935. doi:10.1210/jc.2004-1045
  225. Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol.* 1996;14(1):45-49. doi:10.1055/s-2007-1016308
  226. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1224-1232. doi:10.1016/S0002-9378(96)70665-8
  227. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of Obstructive Sleep Apnea syndrome in obese women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1175-1180.  
doi:10.1210/jc.86.3.1175
  228. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):365-374. doi:10.1210/jc.2010-

229. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: Role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):517-520. doi:10.1210/jc.86.2.517
230. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: Reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(2):352-358. doi:10.1210/jcem-68-2-352
231. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992;71(8):599-604. doi:10.3109/00016349209006227
232. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):433-449. doi:10.1016/j.ecl.2011.01.009
233. Judd HL, Scully RE, Herbst A, Yen SSC, Ingersol FM, Kliman B. Familial hyperthecosis: Comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;117(7):976-982. doi:10.1016/0002-9378(73)90071-9
234. Chetkowski RJ, Judd HL, Jagger PI, Nieberg RK, Chang RJ. Autonomous Cortisol Secretion by a Lipoid Cell Tumor of the Ovary. *JAMA J Am Med Assoc.* 1985;254(18):2628-2631. doi:10.1001/jama.1985.03360180132042
235. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405-413. doi:10.1210/jc.2006-1864
236. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-3672. doi:10.1210/jcem.84.10.6079
237. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, et al. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: A challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2013-2022. doi:10.1210/jc.2015-4009
238. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: The utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1027-1036. doi:10.1210/jc.2013-3399
239. Azziz R, Sanchez LA, Knochauer ES, et al. Androgen Excess in Women: Experience with over 1000 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-462. doi:10.1210/jc.2003-031122
240. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133-4160. doi:10.1210/jc.2009-2631
241. Falaschi P, del Pozo E, Rocco A, et al. Prolactin release in polycystic ovary. *Obstet Gynecol.* 1980;55(5):579-582.

242. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2248-2256. doi:10.1210/jc.82.7.2248
243. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
244. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome (AE-PCOS) society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-2049. doi:10.1210/jc.2009-2724
245. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-4592. doi:10.1210/jc.2013-2350
246. Brown AJ, Westin SN, Broaddus RR, Schmeler K. Progestin intrauterine device in an adolescent with grade 2 endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 2):423-426. doi:10.1097/AOG.0b013e318234d97c
247. Ibáñez L, Diaz M, Sebastiani G, et al. Treatment of androgen excess in adolescent girls: Ethinylestradiol- cyproteroneacetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3361-3366. doi:10.1210/jc.2011-1671
248. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SSC. Treatment of hirsutism with spironolactone. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(8):541-543. doi:10.1097/00006534-198308000-00107
249. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B. Acetate-Estrogen Regimens in the Treatment of Hirsutism. 1999;84(4):1304-1310.
250. Thrasher JB, Deeths J, Bennett C, et al. Comparative study of the clinical efficacy of two dosing regimens of flutamide. *Mol Urol.* 2000;4(3):259-63;discussion 265.
251. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3299-3306. doi:10.1210/jcem.81.9.8784087
252. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):524-530. doi:10.1210/jc.82.2.524
253. Battaglia C, Genazzani AD, Artini PG, Salvatori M, Giulini S, Volpe A. Ultrasonographic and color Doppler analysis in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(3):180-187. doi:10.1046/j.1469-0705.1998.12030180.x
254. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5):995-1007. doi:10.1097/00006250-200305000-00029

255. Damario MA, Barmat L, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. Dual suppression with oral contraceptives and gonadotrophin releasing-hormone agonists improves in-vitro fertilization outcome in high responder patients. *Hum Reprod.* 1997;12(11):2359-2365. doi:10.1093/humrep/12.11.2359
256. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89(3):505-522. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.09.041
257. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(1):105-111. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02909.x
258. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: A comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009;30(1):1-50. doi:10.1210/er.2008-0030
259. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356(6):551-566. doi:10.1056/NEJMoa063971
260. Casper RF, Mitwally MFM. Review: Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):760-771. doi:10.1210/jc.2005-1923
261. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-129. doi:10.1056/NEJMoa1313517
262. Eijkemans MJC, Imani B, Mulders AGMGJ, Habbema JDF, Fauser BCJM. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod.* 2003;18(11):2357-2362. doi:10.1093/humrep/deg459
263. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):1072-1076. doi:10.1210/jc.84.3.1072
264. Gjønnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(5):407-412. doi:10.3109/00016349409006253
265. Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(7):614-621. doi:10.1111/j.0001-6349.2004.00481.x
266. Roy KK, Baruah J, Moda N, Kumar S. Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):573-578. doi:10.1007/s00404-009-0961-z
267. Abdellah MS. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(3):218-221. doi:10.1016/j.ijgo.2010.11.026
268. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane database Syst*

Rev. 2012;(6):CD001122. doi:10.1002/14651858.CD001122.pub4

269. Amker SAK, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: Predictors of success. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1719-1724. doi:10.1093/humrep/deh343
270. Eijkemans MJC, Polinder S, Mulders AGMGJ, Laven JSE, Habbema JDF, Fauser BCJM. Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2). *Hum Reprod.* 2005;20(10):2830-2837. doi:10.1093/humrep/dei164
271. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3332-3340. doi:10.1210/jc.2013-1393
272. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-488. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
273. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505-514. doi:10.1093/humupd/dmg044
274. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A, Larsen EC, Andersen AN. Ovarian antral follicle subclasses and anti-müllerian hormone during normal reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):1602-1611. doi:10.1210/jc.2012-1829
275. Lie Fong S, Laven JSE, Duhamel A, Dewailly D. Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: Redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1723-1731. doi:10.1093/humrep/dex226
276. Cela V, Obino MER, Alberga Y, et al. Ovarian response to controlled ovarian stimulation in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(6):518-523. doi:10.1080/09513590.2017.1412429
277. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):430-436. doi:10.1210/jc.2006-2002
278. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1714-1722. doi:10.1210/jc.2005-1852
279. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2616-2619. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.034
280. Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Decavalas G, Piouka A, Katsikis I, Panidis D. Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS. *Fertil Steril.* 2010;93(3):e13. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.10.006
281. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with

- polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77(1):141-146. doi:10.1016/S0015-0282(01)02944-2
282. Tal R, Seifer DB. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimullerian hormone and ovarian reserve. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:818912. doi:10.1155/2013/818912
  283. Li L, Chen X, Mo Y, Chen Y, Wenig M, Yang D. Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(17-18):519-524. doi:10.1007/s00508-010-1426-x
  284. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, et al. Comparative assessment of five serum antimullerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;105(4):1063-1069.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.12.023
  285. Tremellen K, Zander-Fox D. Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(4):384-389. doi:10.1111/ajo.12366
  286. Mahajan N, Kaur J. Establishing an Anti-Müllerian hormone cutoff for diagnosis of polycystic ovarian syndrome in women of reproductive age-bearing Indian ethnicity using the automated Anti-Müllerian hormone assay. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(2):104.
  287. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, et al. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology : An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. 2014;21(8):1034-1043. doi:10.1177/1933719114522525
  288. Laven JSE, Mulders AGMGJ, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):318-323. doi:10.1210/jc.2003-030932

## 9. EKLER

### Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Örneği

#### Polikistik Over Sendromu Tanısında Anti Müllerian Hormon Düzeyinin Tanısal Anlamda Yaşa Bağlı Olarak Sınır Değerlerinin Belirlenmesi

##### Bilgilendirilmiş Olgu Olur Formu

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde yürütülen “Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanısında, Serum Anti-Müllerian Hormon konsantrasyonu için yaş gruplarına göre eşik değerlerinin belirlenmesi” araştırmasındaki amacımız; adet düzensizliği, kısırlık, tüylenme artışı, cilt yakınmaları gibi sebeplerle polikliniğe başvurmuş 21 ilâ 35 yaş arası kadınlarda polikistik over sendromu varlığının araştırılması sırasında, kanda yumurtalıklardaki yumurta üretme kapasitesini gösteren hormon olarak ifade edilebilecek “Anti-Müllerian Hormon – AMH” adlı hormonun düzeyini tespit etmektir.

Araştırma yeterli sayıda olgunun örneğinin tamamlanması halinde sona erdirilecektir.

Üreme çağındaki sağlıklı kadınlarda rutin kan tetkikleri sırasında, ya da polikistik over sendromu araştırılırken yapılan kan tetkiklerinin yanında bakılan AMH tetkikinin yapılması ile yumurtalıklardaki yumurta kapasitesi saptanmaktadır. AMH düzeyi sonucunuz sizin yumurtalıklarınızdan kaynaklanan bir üreme kısıtlılığı riskiniz olup olmadığı hakkında sizi ve hekiminizi aydınlatacaktır. Tetkik sonuçlarınız hekiminiz tarafından size bildirilecektir.

Sizden toplamda bir tatlı kaşığı kadar kan alınarak, laboratuvarında incelenecektir.

Sizin kişisel bilgileriniz üçüncü şahıslarla hiçbir şekilde paylaşılmayacaktır.

Sosyal güvenlik kurumunuzdan veya özel sigortanızdan herhangi bir ücret araştırma nedeniyle talep edilmeyecek, sizlerden de fazladan bir ücret talebinde bulunulmayacaktır.

Araştırma kapsamında tetkikinizin yapılmasını istemezseniz, klinikteki muayeneleriniz ve tetkikleriniz rutin olarak yapılmaya devam edilecektir.

- ☐ Araştırma kapsamında AMH için kan örneğimin tetkik edilmesini istiyorum.
- ☐ Araştırma kapsamında AMH için kan örneğimin tetkik edilmesini istemiyorum.

Hasta ya da hukuksal olarak sorumlu kişi :

Adı-soyadı :.....

İmzası :.....

Tarih ve saat:

Telefon numarası:.....

Bilgilendirmeyi yapan hekim:

Adı-soyadı :.....

İmzası :.....

Tarih ve saat :

İletişim: Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Araştırma için irtibat: Dr. Hikmet Tunç TİMUR (GSM:0555 899 9394 Dahili:0232 412 3101)

## Ek-2: Veri Kayıt Formu Örneği

### Polikistik Over Sendromu Tanısında Anti Müllerian Hormon Düzeyinin Tanısal Anlamda Yaşa Bağlı Olarak Sınır Değerlerinin Belirlenmesi

#### Veri Kayıt Formu

Başvuru Tarihi :

Hastanın Adı ve Soyadı :

Hasta Dosya Numarası :

Hastanın Yaşı :

Değerlendirmede :

Ovaryen cerrahi öyküsü var mı? :  
Adneksiyal kitle bulgusu var mı? :  
Over tümörü öyküsü var mı? :  
Gebelik veya laktasyon :  
Sistemik kemoterapi öyküsü var mı? :  
Pelvik radyoterapi öyküsü var mı? :  
Son 3 ay içerisinde oral kontraseptif  
veya hormonal tedavi kullanımı :  
Endokrinolojik hastalık öyküsü (Kon-  
jenital adrenal hiperplazi, Cushing) :  
Otoimmün, kronik sistemik hast. :  
Hipotalamik amenore :

Beden kitle indeksi :  
Ferriman-Gallwey skoru :  
Total antral folikül sayımı :  
SHBG (nmol/L) :  
Total Testosteron (ng/mL) :  
DHEAS (mcg/dL) :  
Androstenedion (ng/mL) :  
FSH (mIU/L) :  
LH (mIU/L) :  
Östrojen (pg/mL) :  
TSH (mIU/L) :  
Prolaktin (mg/mL) :

Serum AMH düzeyi :

Polikistik Over Sendromu :

Oligo/Anovulasyon bulgusu var mı? :

Hiperandrojenizm bulgusu var mı? :

Polikistik over morfolojisi var mı? :