

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA 2 ve 3 BOYUTLU ULTRASONOGRAFİ
BULGULARININ İRDELENMESİ**

Dr. Zuhal YAPICI COŞKUN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2010

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA 2 ve 3 BOYUTLU ULTRASONOGRAFİ
BULGULARININ İRDELENMESİ**

Dr. Zuhal YAPICI COŞKUN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Hakan YARALI**

ANKARA 2010

TEŞEKKÜR

Genel tıp ve asistanlık eğitimim boyunca akademik ve sosyal yönden bana mükemmel bir örnek teşkil eden, tezin hazırlanması aşamasında ise bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın danışman Hocam Prof. Dr. Hakan Yaralı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yürütülmesine imkan sağlayan Hacettepe Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Tezin hazırlanması aşamasında yardım ve destekleri ile yanımda olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Gürkan Bozdağ'a, Doç. Dr. Bülent Okan Yıldız'a ve Doç. Dr. İbrahim Esinler'e teşekkürü bir borç bilirim.

Akademik bilgi ve klinik deneyimlerini bizimle paylaşan, eğitimimizde büyük emeği olan, öğretim üyesi ve öğretim görevlisi olarak görev yapan tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma yerleşkesi, yürütülmesi ve lojistik destekleri açısından Maden Tetkik Arama Kurumu Genel Müdürlüğü ve Doktorluk çalışanlarına, çalışmaya emeği geçen tüm personele, kurum ve kuruluşlara teşekkür ederim.

ÖZET

Yapıcı Coşkun Z, Polikistik over sendromunda 2 ve 3 boyutlu ultrasonografi bulgularının irdelenmesi , Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tezi, Ankara, 2010.

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda üreme endokrinolojisi ile ilgili en sık görülen sorundur. En önemli özellikleri anovulasyon ve hiperandrojenizm olup, 2003 yılında Rotterdam’da yapılan ESHRE/ASRM ortak toplantısı ile birlikte ultrasonografik değerlendirme de tanısal açıdan önem kazanmıştır. Temel olan değerlendirme parametreleri, follikül sayımı ve over hacmi değerlendirmesidir. İki boyutlu (2B) ultrasonografi (USG) ile over değerlendirmelerini takiben yeni yazılım ve donanım destekleri ile tanısal güvenilirliği artan üç boyutlu (3B) USG de kullanımda yerini bulmaya başlamıştır. Bu çalışmada klinik, biyokimyasal, ultrasonografik bulgulara göre PKOS ve kontrol grubu olarak sınıflandırılan katılımcı gruplarının 2 ve 3 boyutlu sonografik verilerinin karşılaştırılması birincil amacımızı oluşturmaktadır.

Çalışma tek merkezli, PKOS için yapılan kesitsel bir taramada gerekli değerlendirmeleri tamamlanan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Maden Tetkik Arama (MTA) Genel Müdürlüğü Doktorluk binasında konumlandırılan ‘Genel Kadın Sağlığı Taraması’ birimine başvuran 18- 45 yaş arası katılımcılardan bilgilendirilmiş onamı, iletişim bilgileri alınıp, tıbbi durumları ve geçmişleri sorgulanıp, fizik muayeneleri yapılmıştır. Katılımcıların erken folliküler dönemde hormonal taramaları (total testosteron, androstenedione, dihidroepiandrostenedion sülfat, 17 hidroksiprogesteron, seks hormon bağlayıcı globulin ve oligomenoreik hastalarda tiroid stimulan hormon, prolaktin) 2B (antral follikül sayısı, over hacmi, stromal/ovaryan alan oranı, doppler resistivite indeksi, pulsatilite indeksi) ve 3B (antral follikül sayısı, over hacmi, stromal hacim, folliküler hacim, stromal/ovaryan hacim, doppler vaskülarizasyon indeksi, akım indeksi, vaskülarite-akım indeksi) ultrasonografik değerlendirmeleri yapılmıştır. Tüm araştırmaları yapılan ve yandaş hormonal sorunu olmayan katılımcı sayısı 392 olmuştur. Katılımcılar kontrol grubu (n=190) ve NIH (n=24), Rotterdam (n=78) ve AEPS (n=60) kriterlerine göre PKOS grubu olarak ayrılmıştır.

Tüm tanı kriterleri esas alındığında bir şekilde PKOS tanısı almış gruplarda 2B ve 3B incelemede follikül sayısı ve over hacmi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 2B incelemede AEPS ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınlarda kontrol grubuna göre stromal/total ovaryan alan oranı anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,003$ ve $0,007$, sırasıyla). Rotterdam kriterleri kullanıldığında 3B USG incelemede follikül hacmi ($p=0,043$) ve stromal hacim ($p=0,002$) için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca 2B ve 3B USG değerlendirme sonuçları kendi arasında uyumluluk ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış olup, follikül sayısı ve over hacmi açısından uyumlu bulunmuşlardır. (Cronbach Alpha katsayısı: $0,921$ ve $0,867$). Yapılan doppler incelemelerinde Rotterdam kriterlerine göre belirlenmiş gruplar arasında 2B USG doppler parametrelerinde resistivite indeksi (RI) ($p=0,658$) ve pulsatilite indeksi (PI) ($p=0,484$) gruplar arasında farklılık göstermezken, 3B USG power doppler incelemelerinde gruplar arasında vaskülarite indeksi (VI) ($p= 0,004$), akım indeksi (FI) ($p=0,003$) ve vaskülarite akım indeksinde (VFI) ($p=0,001$) anlamlı farklılık izlenmiştir. Power doppler parametreleriyle follikül sayısı ve over hacmi ilişkisi incelendiğinde ise, VI, FI ve VFI ile en iyi korelasyonu 2B ($r=0,335/0,318/0,348$) ve 3B ($r=0,223/0,213/0,226$) antral follikül sayımının gösterdiği görülmüştür ($p<0,001$). Sonuç olarak sadece 2B değil 3B USG değerlendirmesi ile de PKOS tanısı alan hastalarda sağlıklı bireylere göre morfolojik farklılıklar belirgindir. Her iki USG modalitesinin uyumunun iyi olması neticesinde her iki yöntemin birbirinin yerine tercih edilebilir olduğu sonucuna varılmaktadır. Ayrıca 2B doppler incelemelerinde gruplar arası farklılık izlenmemiş olup, 3B USG doppler bulgularındaki PKOS ve kontrol grupları arasındaki farklılık dikkat çekicidir ve ileriki çalışmalarda daha geniş örneklemelerde incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, ultrason, doppler, 2 boyutlu, 3 boyutlu

ABSTRACT

Yapıcı Coşkun Z, Evaluation of 2D and 3D ultrasonographic findings in patients with polycystic ovary syndrome. Thesis from Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. Ankara, 2010.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common disorder of fertile-aged women, related to reproductive endocrinology. The most specific properties are anovulation and hyperandrogenism, however by ESHRE/ASRM consensus meeting on year 2003, ultrasonographic evaluation gained importance as a diagnostic criterion. Basic parameters to be evaluated are antral follicle count and ovarian volume calculation for each ovaries by 2D sonography. By integration of new software programmes, 3D sonography with increased diagnostic power and reliability, became a common diagnostic modality in use. In this study participant groups are defined according to clinical, biochemical and ultrasonographic properties. We aim to evaluate the ultrasonographic data, the reliability and consistency between 2D and 3D sonographic measurements.

Study is designed as single centered, prospective observational study. Participants who are fertile-aged women between 18-45 years are accepted in the general women's health examination room located in the medical center of Mineral Research and Examination Institute (MTA). Patients who have proper conditions for study acceptance are informed about study and gave consent. Following the personal inquiry about past and present medical situation, physical examination is completed. On the early follicular phase of their menstrual cycle blood sampling for hormonal screening (total testosterone, androstenedione, dihydroepiandrosterone sulphate, 17 hydroxy progesteron, sex hormon binding globulin and thyroid stimulan hormon, prolaktin for participants who have oligomenorrhea) is followed by 2D (antral follicle count, ovarian volume, stromal/ovarian area ratio, doppler resistivity index ve pulsatility index) and 3D (antral follicle count, ovarian volume, stromal volume, follicle volume, stroma/ovarian volume ratio, vascularity index, flow index, vascularity-flow index) sonographic examination is applied. The number of participants all of whose investigations has been completed is 392. Participants are identified as control group and PCOS group according to NIH (national Institute of

health, n=24), Rotterdam (ESHRE/ASRM 2003, n=78) and AEPS (Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society, n=60) criteria.

There was a significant difference in antral follicle count and ovarian volume between PCOS and control groups ($p < 0.001$). There was a significant difference between PCOS groups (diagnosed according to Rotterdam and AEPS criteria) and control group when 2D sonographic stromal/ovarian area ratio considered ($p = 0,003$ and $p = 0,007$ respectively). There was no statistically significant difference between groups related to RI ($p = 0,658$) and PI ($p = 0,484$). Additionally there was a significant consistency and reliability between 2D and 3D modalities analysed for follicle count and ovarian volume calculation (Cronbach's Alpha = 0,921 and 0,867 respectively). Doppler examination of ovaries with 2D yielded no difference between groups, whereas, power doppler examination with 3D sonography yielded a significant difference between groups for following parameters vascularity index (VI) ($p = 0,004$), flow index (FI) ($p = 0,003$), vascularity flow index (VFI) ($p = 0,001$). The analysis of relationship for follicle count and ovarian volume with VI, FI and VFI resulted a significant correlation with 2B ($r = 0,335/0,318/0,348$) and 3B ($r = 0,223/0,213/0,226$) follicle count ($p < 0.001$).

We can conclude that, not only 2D but also 3D ultrasound examination reveal significant difference between PCOS group and healthy control subjects. There is a good reliability and consistency between 2D and 3D modalities for antral follicle count and ovarian volume, so these modalities can be used one instead of other. Also, a significant difference of 3D doppler parameters between PCOS and control groups draw attention and need to be further evaluated by studies having larger sample size.

Key words: Polycystic ovary syndrome, ultrasound, doppler, 2 dimensional, 3 dimensional

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
a)Tarihçe	2
b)Tanı kriterleri	3
c)Patofizyoloji	5
d)Uzun dönem sağlık riskleri	20
e)İnfertilite ve gebelik komplikasyonları	23
f)PKOS değerlendirme önerileri	27
g)Overin görüntülenmesi	29
BİREYLER ve YÖNTEM.....	37
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	54
SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
AD	: Androstenedion
AEPS	: Androgen Excess And Polycystic Ovary Syndrome Society
AFC	: Antral Folikül Sayımı
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AUC	: Eğri altında kalan alan (Area Under Curve)
CC	: Klomifen Sitrat
cm ²	: Santimetre kare
cm ³	: Santimetre küp
DHEAS	: Dehidroepiandrosteronsülfat
E1	: Östron
E2	: Östradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
FAI	: Serbest Androjen İndeksi
FI	: Akım (Flow) İndeksi
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
Kg	: Kilogram
LH	: Luteinizan Hormon
NIH	: National Institute of Health
OHSS	: Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu
P	: Progesteron
PI	: Pulsatilite İndeksi
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
Prl	: Prolaktin
RI	: Resistans İndeksi
ROC	: Alıcı değişken eğri (Receiver operating curve)
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
Sono-AVC	: Sonografik Otomatik Hacim Hesaplayıcı(Automated Volume Counter)
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon

TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi
VFI	: Vaskülarite Akım (Flow) İndeksi
VI	: Vaskülarite İndeksi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VOCAL	: “Virtual Organ Computer-Aided Analysis İmaging Program”

ŞEKİLLER

Şekil 1 Ovaryan steroidogenez	7
Şekil 2 AntiMüllerianHormon (AMH)- ovulatuvar siklus ilişkisi	8
Şekil 3 Artmış AMH tonusu ile aşırı androjen üretiminin polikistik over morfolojisine etkisi	10
Şekil 4 Androjen metabolizması ve periferik etkileri	11
Şekil 5 Modifiye Ferriman Gallwey skorumu sistemi şeması	12
Şekil 6 İnsülin reseptöründe, reseptör sonrası sinyalizasyon kaskadı	14
Şekil 7 Stein-Leventhal sendromu tanısı alan 11 yaşındaki kız hastanın pneumopelvigrafi görüntüsü	29
Şekil 8 Kullanılan 3B USG değerlendirme yöntemleri	41
Şekil 9 Farklı tanı kriterlerine göre PKOS grupları ve kontrol grubunun, 3B doppler parametrelerinin dağılımı	51
Şekil 10 2B ve 3B incelemesi ile belirlenen toplam follikül sayısının, PKOS (Rotterdam) ve kontrol grubunda dağılımı	52
Şekil 11 2B ve 3B incelemesi ile belirlenen over hacminin PKOS (Rotterdam) ve kontrol grubunda dağılımı	52

TABLULAR

Tablo 1 Polikistik over fenotipleri	5
Tablo 2 ACOG 2009 PKOS klinik rehberi değerlendirme önerileri	28
Tablo 3 PKOS (NIH) grubu ile kontrol grubunun klinik – demografik özellikleri	45
Tablo 4 PKOS (NIH) grubu ile kontrol grubunun ultrasonografik özellikleri	46
Tablo 5 PKOS (ESHRE/ASRM) grubu ile kontrol grubunun klinik–demografik özellikleri	47
Tablo 6 PKOS (ESHRE/ASRM) grubu ile kontrol grubunun ultrasonografik özellikleri	48
Tablo 7 PKOS (AEPS) grubu ile kontrol grubunun klinik–demografik özellikleri	49
Tablo 8 PKOS (AEPS) grubu ile kontrol grubunun ultrasonografik özellikleri	50
Tablo 9 Follikül sayısı ve over hacmi ile 3B power doppler indekslerinin ilişkisi	53

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda üreme endokrinolojisi ile ilgili en sık görülen sorundur ve beraberinde uzun dönem sağlık riskleri getirdiği bilinmektedir. PKOS tanısında en önemli iki bulgu hiperandrojenizm ve anovulasyon olup, bunlar 1990 yılındaki ilk konsensus kararlarında PKOS tanısı için mutlak kriterler olarak kabul edilmiştir. Takiben 2003 yılında Rotterdam'da yapılan ESHRE/ASRM toplantısı ile birlikte ultrasonografik değerlendirme gündeme gelmiş olup, ovulatuvar fenotip ve hiperandrojenik olmayan fenotip tanı spektrumuna eklenmiştir.

Overlerin ultrasonografik görüntülenmesinde en çok kullanılan parametreler 2B ultrasonografi ile antral follikül sayımı ve over hacmi değerlendirmesidir. Bunun dışında stromal hacim, stromal/ovaryan alan, stromal ekojenite gibi bazı stromal parametreler de tanısal olarak önerilmiş olup, rutin kullanıma girmemiştir. Buna ek olarak yeni yazılım ve donanım destekleri ile tanısal güvenilirliği artan 3B USG'nin kullanımda yerini bulmaya başlaması ve bu modalitenin PKOS tanısında kullanımı ile ilgili çalışmaların az sayıda ve seçilmiş gruplar üzerinde yapılmış olması da konuyu araştırmaya açık kılan faktörler olmuştur.

Overin iç dinamiklerinin ve metabolizmasının bir yansıması olduğu düşünülen over vaskülarizasyonu ile ilgili çalışmalarda öncelikle 2B ultrasonografi kullanılmış olup, görüntüleme tekniğinin araştırmacılar arasında farklılık göstermesi ve tüm over dokusunun değil de, yalnız bir vasküler alanın değerlendirilmesi yöntemle ilgili standardizasyona engel teşkil etmiştir. Bu nedenle tüm over dokusunun vaskülarizasyonunu volumetrik olarak inceleme imkanı veren 3B ultrasonografi araştırmalar için ilgi odağı olmaya başlamıştır.

PKOS tanısında farklı tanı kriterlerinin ve tanıda ultrasonografinin yerinin, 20 yılı aşkın bir süredir sorgulanıyor olması, Türk toplumunda seçilmemiş bir örneklemede PKOS fenotipleri ve ultrasonografi modaliteleriyle ilgili bir çalışmanın daha önce yapılmamış olması bizi bu çalışmayı yapmaya yönlendirmiştir. Klinik, biyokimyasal, ultasonografik bulgulara göre oluşturulan katılımcı gruplarının sonografik verilerinin, doppler bulgularının, 2B ve 3B modaliteler arasındaki uyumun değerlendirilmesi amaçlarımızı oluşturmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda üreme sistemi ile ilgili en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı National Institute of Health (NIH) kriterlerine göre % 4-10 olarak bildirilmekte olup¹, farklı tanı kriterlerinin kullanılmasına bağlı olarak prevalans değişmektedir².

a) Tarihçe

Over morfolojisine dair, 19. yüzyılda Chereau ve Rokitanski³ tarafından yapılan kistik sklerotik over morfolojisi tanımlarını takiben, Irving F. Stein ve Michael Leventhal tarafından 1935 yılında bu morfolojik değişikliklere sahip olan, ortak özellikleri amenore,

infertilite olan 7 hastadan oluşan grubu tanımlanmıştır. Bu tanımlanan grup içinde 4 hastanın

obez, 4 hastanın hirsut, birinin akne sorunu olduğu belirtilmiştir⁴. Stein ve Leventhal bu 7 hastanın her iki overinden 1/2-3/4 oranında kama rezeksiyon ile doku çıkartmış ve hastaların düzenli adet görmeye başladığını görmüşlerdir. Bu hastalardan ikisi gebe kalmıştır. Yapılan patolojik incelemede, overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğu görülmüş, bunun folliküllerin yüzeye ulaşmasını engellediği düşünülmüştür. Patolojinin obezite ve hipertansiyon ile metabolik ilişkileri 1950'li yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. Sendrom 1935'den 1980'li yıllara kadar, 'overlerin kistik distrofisi, kistik sklerotik overler, hipertekozis ovarii' gibi birçok farklı isimle anılmıştır. Ultrasonografinin (USG) 1970 lerde çözünürlük sorunu çözülerek klinikte daha geniş yer bulmasıyla beraber, Swanson ve ark. tarafından ilk sonografik polikistik morfoloji tanımı yapılmıştır⁵. Adams ve ark. ise 1986 yılında polikistik overlerin sonografik olarak gösterilmesinin tanıya katkıda bulunabileceğini belirtmiştir⁶.

Sonografik özelliklerin tanı kriteri olarak kabul edilmesi ise 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)/ASRM (American Society for Reproductive Medicine) toplantısını takiben olmuştur⁷. 2006 yılında düzenlenen AEPS toplantısında klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin mutlak tanı kriteri olduğu belirtilmiştir⁴.

b) Tanı Kriterleri

Polikistik Over Sendromu tanısında değişik tanı kriterlerinin kullanılması, gerek sendromun

görölme sıklığı gerekse PKOS hastalarının fenotipik özellikleri ve taşıdıkları uzun dönem

kardiyometabolik riskin tanımlanması yönünden önemli farklılıklar yaratabilir. Klinik olarak

farklı fenotiplerin olması ve başka endokrin sorunlarla benzerliği nedeniyle konu birçok uluslararası toplantıda tartışılmış ve tanı için kriterler belirlenmiştir. Bu toplantılardan en kabul göreni 1990 yılında düzenlenen NIH toplantısıdır. Bunu takiben 2003 yılında ESHRE ve ASRM topluluklarının ortak olarak Rotterdam'da gerçekleştirdiği toplantıda ise NIH tanı kriterleri tekrar düzenlenmiş ve ultrasonografik verilerin tanıda yeri olduğu belirtilmiştir. Androgen Excess and PCOS Society (AEPS) tarafından 2006 yılında yapılan toplantıda ise klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin mutlak tanı kriteri olduğu ve metabolik morbid sorunlarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

NIH 1990, Rotterdam 2003 ve AES 2006 tanı kriterleri özetle şu şekilde belirtilmiştir :

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

AES 2006 tanı kriterleri

1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu: Oligo- anovülasyon ve/ veya polikistik overler

3. Diğer androgen aşırılığı veya benzeri hastalıkların ekarte edilmesi*

** 21 hidrokortikosteron tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi nedenleri ekarte edilmelidir.*

Yakın zamana kadar NIH tanı kriterleri kullanılmakta ve yapılan çalışmalarda bu kriterlere göre prevalans %4-10 arasında belirtilmekteydi¹. Fakat bu çalışmalar da tanımlama açısından kendi aralarında farklılıklar göstermekteydi. Tanım ve klinik görünümdeki çeşitliliği netliğe kavuşturmak amacı ile 2003 yılında Rotterdam'da ESHRE/ASRM ortak toplantısında kriterler gözden geçirilip, klinik ve biyokimyasal değerlendirme yanında, özellikle over hacmi ve follikül sayısını göz önünde bulunduran ultrasonografik değerlendirmenin de tanı kriterleri arasında yer aldığı belirtilmiřtir⁷.

Polikistik overleri ve ovulatuar disfonksiyonu olup hiperandrojenemisi olmayanlar ve polikistik overleri ve klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup ovulatuar disfonksiyonu olmayanlar da PKOS tanısı alacak gruba dahil edilmişlerdir.^{7, 8}. Bundan sonra birçok bilimsel tartışmada sonografik bulguların tanısal değerinin olup olmadığı ve değişik

fenotiplerin sistemik ve metabolik açıdan etkilenme profilleri incelenmiştir^{3, 9}. Takiben 2006 yılında Androgen Excess and PCOS Society (AEPS) tarafından düzenlenen konsensus toplantısında klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin sendromun en önemli ve uzun dönem metabolik riskler ve morbidite üzerine en etkili olan mutlak tanı kriteri olduğu belirtilmiştir. Bu kriterlere göre menstrual bozukluk ve polikistik over morfolojisi olan fenotip klinik önemini yitirmiş, fakat infertilite ve overyan hiperstimulasyon durumunda over morfolojisi ile ilgili değerlendirmenin kullanılabileceği belirtilmiřtir⁴.

Tablo 1 Azziz, AEPS raporu: Polikistik over fenotipleri ⁴

Potansiyel fenotipler	
Özellikler	A B C D E F G H I J K L M N O P
Hiperandrojenemi	+ + + + - - + - + - + - - - - + -
Hirsutizm	+ + - - + + + + - - + - - + - -
Oligo-anovulasyon	+ + + + + + - - - + - - + - - -
Polikistik overler	+ - + - + - + + + + - + - - - -
NIH 1990 Kriterleri	√ √ √ √ √ √
Rotterdam 2003 Kriterleri	√ √ √ √ √ √ √ √ √ √
AEPS 2006 Kriterleri	√ √ √ √ √ √ √ √ √

c) Patofizyoloji

Hipotalamus- Hipofiz- over aksı ve Anovulasyon

Menstrual siklus için ön hipofizden pulsatil gonadotropin (LH ve FSH) salınımı, hipotalamik

arkuat çekirdekten pulsatil Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımına bağlıdır¹⁰.

Menstruasyon öncesi ön hipofiz östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisinden

kurtulur, pulsatil GnRH salınımı etkisi ile FSH salınımı artar ve bu durum over içi otokrin –

parakrin faktörlerin de aktivasyonunu sağlar. Artmış IGF-1 ve hiperinsülineminin etkisiyle

potansiyalize olursa teka hücrelerinden androgen sentezini artırmakta, bu da santral olarak GnRH pulsatilitesini ve LH salınımını artırmakta patolojik kısır döngü devam etmektedir. Bu döngünün santral puberte prekoks hastalarında da patolojik bir şekilde geliştiği ve başlangıç noktasının artmış LH puls frekansı olup, hiperandrojenizmin bu patolojinin seyrinin daha ciddi izlemesine katkıda bulunduğu, PKOS hastalarında da aynı durumun geçerli olabileceği belirtilmiştir¹¹. Puls jeneratörden GnRH salınımını lokal olarak katekolamin, opioidler ve CRH kontrol

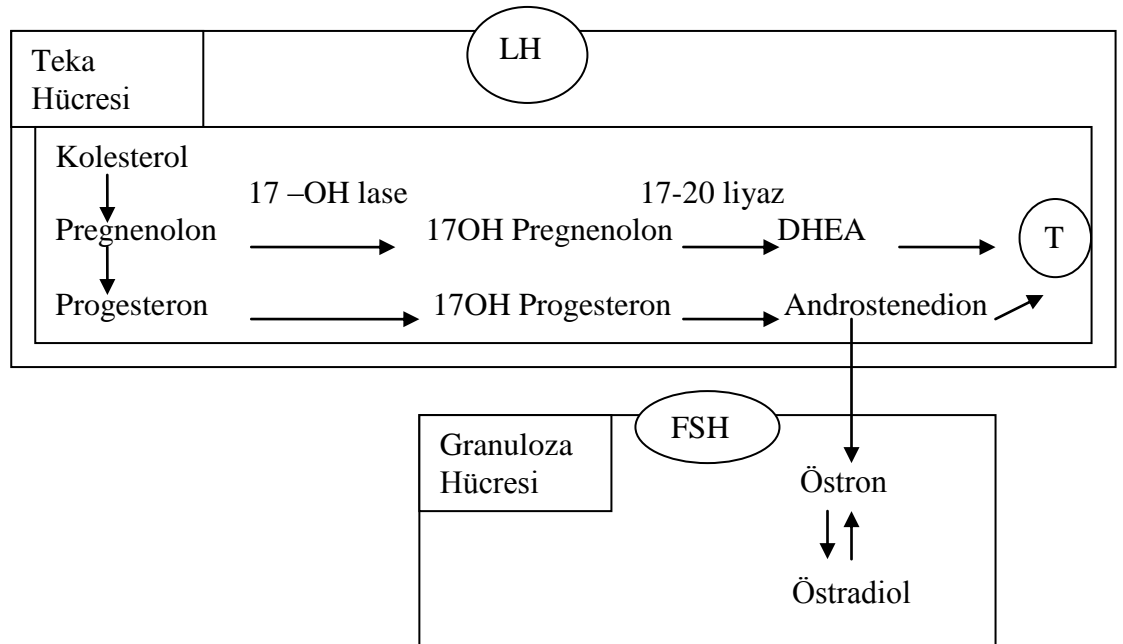
etmekte, aks opioidlerce baskılanmaktadır¹². PKOS hastalarında opioid veya dopaminerjik tonustaki eksiklik gonadotropin salınım bozukluğu ve metabolik denge sorunundan sorumlu tutulmaktadır. PKOS hastalarında yüksek seviyede olan karşılanmamış östrojen santral sistemi direkt veya indirekt olarak etkileyebilir. Böylece artan puls jenenatör tonusu sonucu artan LH salınımı ile birlikte insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF) de etkisiyle teka hücrelerinden androjen sekresyonunun arttığı, bu androjenin FSH salınımını baskılayıp, periferde östrojen türevlerine dönüştürülüp, yüksek östrojen seviyelerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir¹². Naltraksone bir opiyat antagonistidir. Pulsatil GnRH veya östrojenin santral kompetatif inhibisyonu ile etki gösteren klomifen sitrat ile kombine kullanıldığı, infertil, hiperandrojenik, insülin direnci olan hastalarla yapılan öncül çalışmalarda, hem ovulasyon parametreleri, hem de açlık insülin seviyeleri ve testosteron seviyesinde iyileşmeler olduğu kaydedilmiştir^{13, 14}. PKOS hastalarında (%25 oranında), hafifçe yükselmiş prolaktin seviyeleri bulunabilir, bunun hipofiz üzerindeki anormal östrojen feedback mekanizmasına bağlı olarak hipotalamo-hipofizer aksın bozulmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür¹⁵. Tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle hipotiroidizm de santral gonadotropin pulsusu üzerine olan olumsuz etkileriyle PKOS benzeri bulgulara sebep olabilir.

Lokal ovaryan etkiler

Polikistik over morfolojisinin, polikistik over sendromunun sadece bir komponenti olup hiperandrojenizm, hiperinsülinemi, santral puls jeneratörü ile ilgili aksı olumsuz etkileyen faktörlerin başlattığı bir kısır döngünün sonucu olduğu düşünülmektedir. Hughesdon¹⁶ tarafından 1982 yılında yapılan morfolojik tanımlamada:

- Yüzey alanı iki kat, over hacmi 2-8 kat artmış,
- Primordial follikül sayısı aynı olup, büyümekte olan veya atreziye giden follikül sayısı artmış,
- Tunika kalınlığı %50 artmış,
- Kortikal ve subkortikal stromal hipertrofi, çok sayıda duraklamış veya atreziye giden folliküllere ait Teka hücre hiperplazisine bağlanmış, hilus hücre hipertrofisi dikkat çekmiştir.

Üst merkezlere ek olarak over içi lokal faktörler de ovulatuvar siklusun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Hücresel ve hücreler arası iletişimin sağlanması için görev alan ajanların önemi burada belirtilmelidir. Bunlardan biri olan aktivin FSH ile birlikte granuloza hücrelerinde LH reseptörleri, aromatisasyon fonksiyonunu artırıp, teka hücrelerini baskılamakta ve bu sayede over içi mikroçevrede östrojenik ortama geçişi sağlamaktadır. Geç folliküler fazda granuloza hücrelerince üretilen inhibin ise teka hücrelerinde LH reseptörlerini, IGF-1 ve özellikle insan over dokusunda daha baskın bulunan IGF-2 etkisiyle androjen sentezini artırmakta, böylece granuloza hücrelerine östrojen sentezi için daha fazla substrat oluşturulmaktadır. PKOS hastaları ile normal örneklem arasında IGFBP ve IGFBP proteazları arasında da farklılık saptanmıştır¹⁷. Voutilainen ve ark. çalışmasın da IGF-2 dışında IGFBP-5'in de beklenmeyen bir şekilde artması proteaz metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olabileceğini belirtmiştir¹⁸. Yapılan bir metaanalizde ise, hiperinsülinemi sonucu teka hücrelerinde azalan IGFBP-1 üretiminin hiperandrojenizmden çok vücut kitle indeksi (BMI) ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir¹⁹.



Şekil 1 Ovaryan Steroidogenez

Over içindeki mikro çevre androjenik hale geldiğinde granuloza hücrelerinin aromatzasyon

kapasitesi yetersiz hale gelip, artan substrat daha potent olan 5 α androjen türevlerine çevrilmektedir. Bu türevler ise aromataz aktivitesini ve LH reseptör duyarlılığını azaltmakta,

böylece follikül gelişimi için gereken östrojenik baskınlık ve LH yükselmesi sağlanamamakta,

follikül duraklaması ve geç dönemde follikül atrezisi gerçekleşmektedir. Yeterli östrojen piki

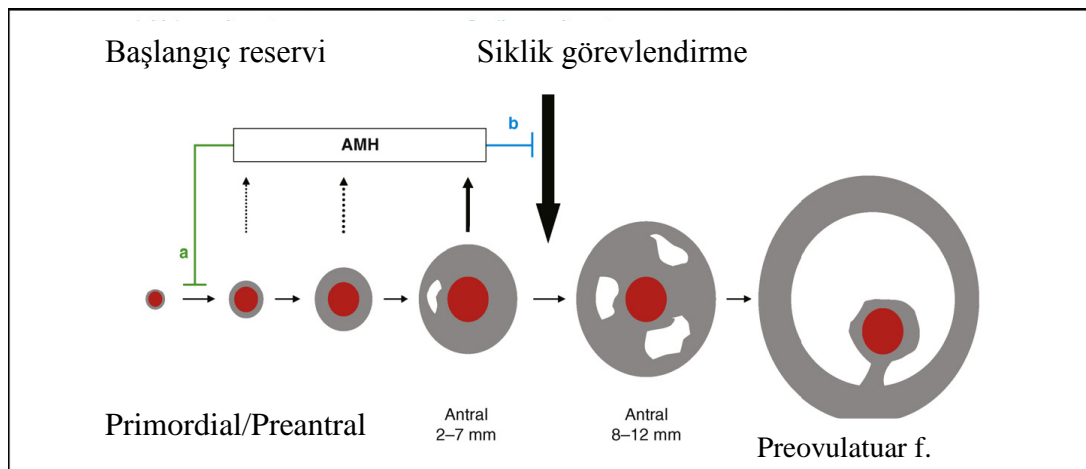
sağlanamamasına rağmen, artmış bazal östrojen seviyeleri santral olarak FSH üretimini

baskılamakta ve follikül gelişiminin yetersiz kalmasına katkıda bulunmaktadır²⁰.

Anti Müllerial Hormon (AMH)

Anti-Müllerial hormon ise son yıllarda dikkat çeken ve overin androjen üretimine en çok

katkıda bulunmakta olan 7mm'den küçük preantral ve antral follikül rezervini en iyi yansıtan değişkendir^{21, 22}. Tıpkı inhibin ve aktivin gibi TGF- β ailesinin bir üyesidir ve serin-threonin kinaz tip2 reseptörleri üzerinden fonksiyonunu gerçekleştirir. Granuloza hücrelerinde sentezlenen ürünün, otokrin ve parakrin fonksiyonu bulunmaktadır.



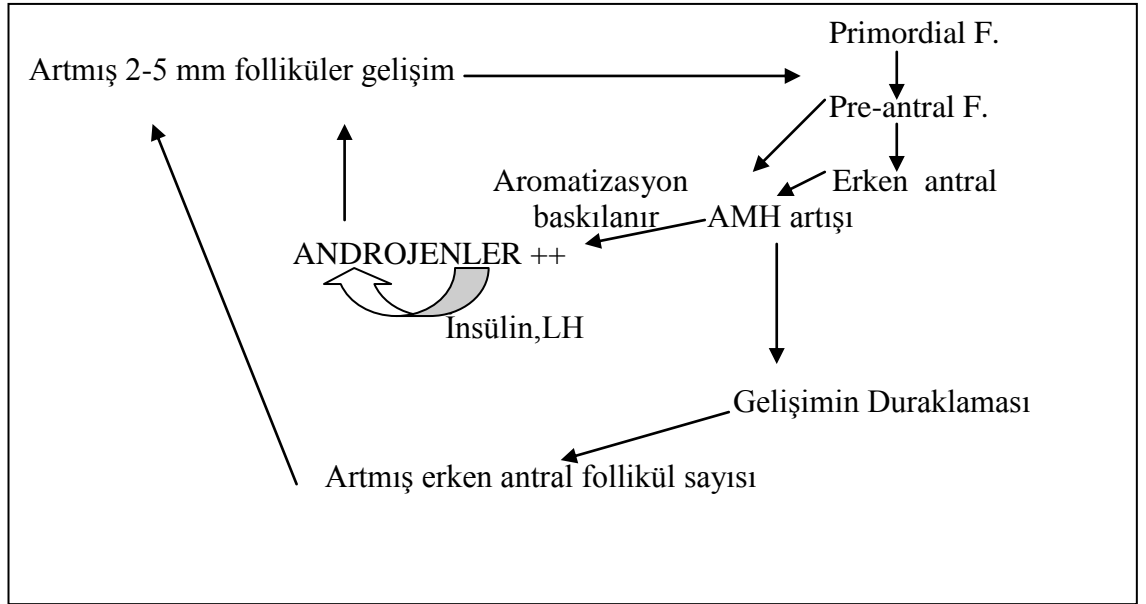
Şekil 2 Anti-Müllerial Hormon üretimi - ovuluar siklus ilişkisi²²

AMH'un başlıca iki önemli görevi vardır;

- 1) Parakrin etkisi ile primordial folliküllerin görevlendirilmesini baskılayarak, over rezervinin tükenmesini önlemek (oosit- granuloza hücresi iletişimi),
- 2) Büyümekte olan folliküllerin FSH duyarlılığını azaltmak, bu sayede dominant follikül dışında follikül gelişimini baskılamak²¹.

Androjenik ortam, küçük folliküllerin androjen reseptörlerinden zengin granuloza hücrelerinin aktivasyonu ve hücre apoptozunun önlenmesi için gereklidir. AMH bu ortamı FSH cevabını ve aromatisasyonu azaltması sayesinde muhafaza eder²³. Bu sayede preantral veya antral follikül büyüme ve maturasyon duraklamasına uğrarken atreziye gitmesi de engellenmiştir.

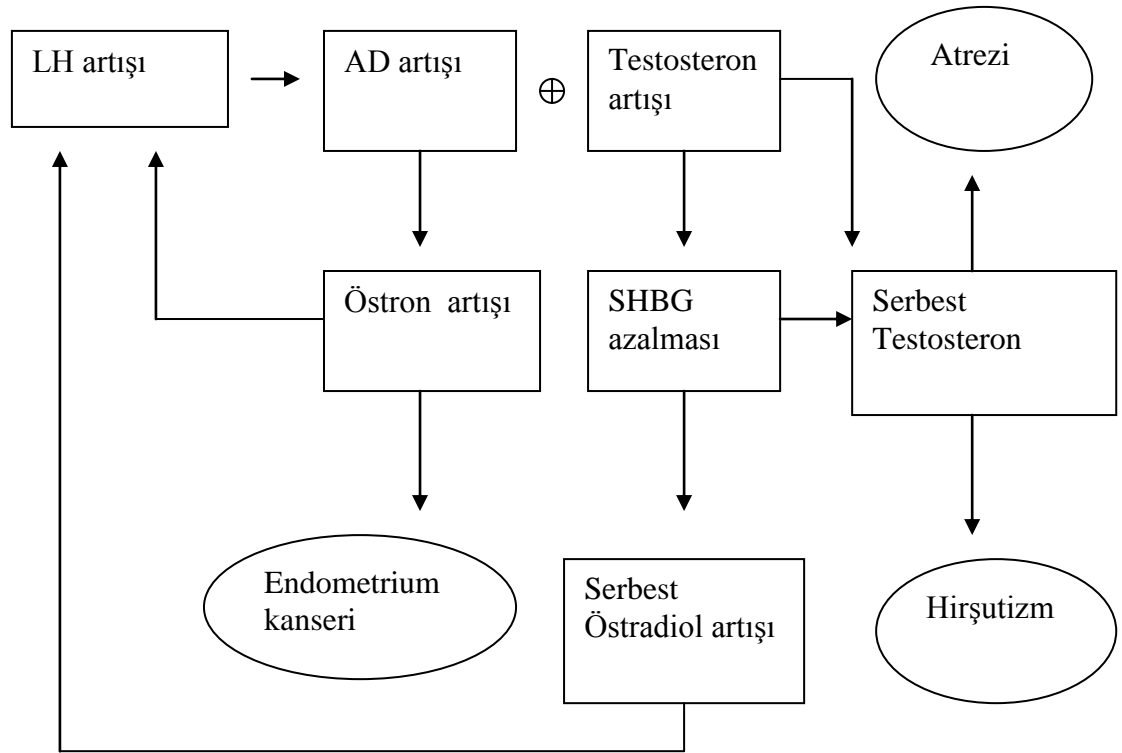
AMH overin potansiyel rezervinin göstergesi olan bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada PKOS hastalarında AMH ile 2-5 mm arasındaki follikül sayısının serum androstenedion ve testosteron seviyesinin pozitif korelasyon gösterdiği görülmüş, fakat yapılan regresyon analizlerinde bu korelasyonlardan yalnızca follikül sayısı ile korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir²⁴. Aynı çalışmada polikistik over hastalarında granuloza hücrelerinden normal miktarda AMH üretimi olup, fazla sayıda follikülden üretilen toplam AMH miktarının abartılı tonustan sorumlu olduğu belirtilmiştir²⁴. 2-9 mm arasındaki antral folliküllerin de AMH ile pozitif korelasyon göstermesi, fakat 6-9 mm antral folliküllerin korelasyon göstermemesi bize esasen maturasyon basamaklarında daha ileride olan ve FSH uyarılarına açık olan folliküllerin AMH üretimine katkıda bulunmadığını göstermektedir. 6-9 mm antral follikül sayısı VKİ ile negatif korelasyon göstermektedir²⁴. Kontrol grubunda AMH'un VKİ ile anlamlı bir negatif korelasyon gösterdiği, PKOS hastalarında ise VKİ ortalaması daha yüksek olup, serum AMH seviyeleri ile korele olmadığı tespit edilmiştir^{24, 25}.



Şekil 3 Artmış AMH tonusu ve aşırı androjen üretiminin polikistik over morfolojisine etkisi

Androjen metabolizması- Hiperandrojenizm

Normal siklusta gonadotropinler ve seks steroidlerinde görülen dalgalanma paterni kronik anovülasyonu olan hastalarda sabit–durağan bir paterne dönmektedir. Bu hastalarda hem östrojen hem androjenlerin sentez miktarının artması artmış bazal LH uyarısına bağlıdır. LH, 17-OHlaz ve 17,20 Liyaz aktivitelerini potansiyalize edip seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) kapasitesini azaltmakta ve serbest androjen miktarını hem direkt hem indirekt yoldan artırmaktadır²⁶. Artan androjenlerden biri olan androstenedion (AD) aromatizasyon ile östrona (E1) çevrilir. Artan bazal östrojen ön hipofizden LH salgısını artırırken, FSH düzeylerinde baskılanmaya neden olmaktadır.



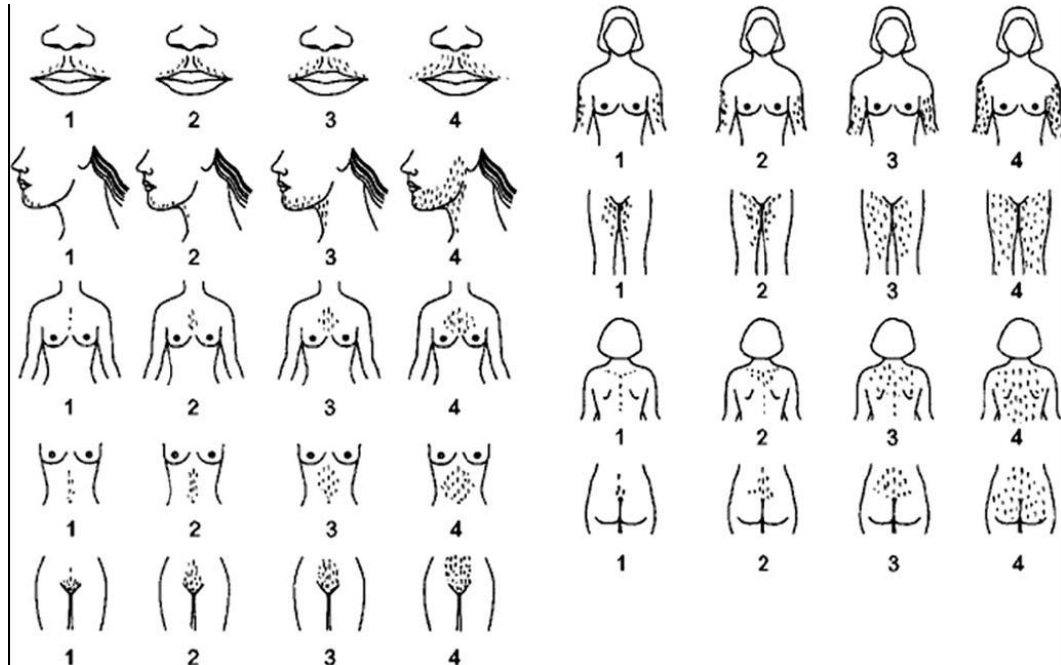
Şekil 4 Androjen metabolizması ve periferik etkileri

Dolaşımda testosteron (T), androstenedion (AD), dehidroepiandrosteron (DHEA), östron (E1) ve daha çok adrenal kökenli olan dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ile 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) seviyeleri yükselebilmektedir. Normal aralıkların belirlenmesi için toplumdan seçilmeden rastgele oluşturulan bir örneklemin değerlerinden 95 veya 97,5. persentilin alınması yalnız aşırı değerleri olan hastaların örnekleme dışı tutulması önerilmiştir^{4, 27}. PKOS hastalarında %75 oranında hiperandrojenemi olduğu ve en sensitif olan değişkenin % 60 yükselme ile serbest testosteron olduğu belirtilmiştir²⁸. Serum testosteron androjenlerin arasında kadın için en önemli olanıdır. Dolaşımda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve albumine bağlı olarak bulunur, serbest testosteron ise dokulara dağılan ve etki gösteren kısımdır. SHBG karaciğer tarafından üretilmekte olup, testosteron sentezi inhibe edici, östrojen ve tiroksin ise sentezi uyarıcı etki yapmaktadır. PKOS hastalarında androjen ve insülin artışı karaciğere direkt etki ederek SHBG seviyelerini %50'ye varan oranda azaltıp, belirgin bir sentez artışı olmamasına rağmen serbest östradiol seviyelerini de yükseltmektedir. Hiperandrojenik hastalıkların tesbitinde serbest fraksiyon ölçümünün total testosteron ölçümüne göre

daha duyarlı olduğu belirtilmektedir^{29, 30}. Dihidrotestosteron (DHT), testosteronun 5 α redüksiyonu sonucu oluşmuş ve dokuda aktif olan daha potent formudur. Biyokimyasal değerlerin doku aktivitesi ile korele olmamasını açıklayabilir.

Klinik hiperandrojenizm ise PKOS hastalarında sık görülen bir durumdur. Hirsutizmin yanı sıra akne ve androjenik alopesi de klinik hiperandrojenizmin bulguları olabilir fakat akne ve alopesi tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir.

Hirsutim kadında terminal kılların yüz ve diğer sekiz vücut bölgesinde erkeksi dağılım göstermesiyle karakterize bir sorundur. Görsel değerlendirme ile tanı alır. Bu değerlendirmeyi objektif kılabilmek için geliştirilen sistemlerin ilki 1961 yılında Ferriman ve Gallwey tarafından literatüre sunulmuştur³¹. İlk etapta alt kol ve alt bacak kesimlerini de içeren bir skorlama yapılmış olup (FGS), daha sonra bu kısımlar skorlamadan çıkartılmış , yoğunluk ve dağılım göz önünde tutularak skorlama tekrar düzenlenmiştir (mFGS)³². Yapılan çalışmalarda farklı sınır skorlar alınmıştır. Bunu standardize etmenin en iyi yolunun geniş toplum kesiti alınarak bulunan değerlerin 95. persentil üzerindeki skorların normal dışı kabul edilmesi olduğu belirtilmiştir⁴. Tanısal birliği sağlayabilmek amacı ile görsel bir skorlama atlası hazırlanmıştır³².



Şekil 5 Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemi şeması (R. Azziz 1997'den uyarlanmıştır)³²

Yapılan bir çalışmada siyah ve beyaz ırktan kadınlardan oluşan seçilmemiş örnekleme ırklar arasında hirsutizm sıklığı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir³³. Genel olarak çalışmalarda hirsutizm sıklığı %5-15 olarak belirtilmiş, bunun etnik kökene göre farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin uzak doğu kökenli hastalarla yapılmış bir çalışmada hirsutizm normal populasyonda %4,8 olarak bulunmuş, hirsutizm sınır skorunun Çin toplumunda 2'nin üzerinde olarak alınmasının uygun olacağı belirtilmiştir³⁴. Amerika'da yapılan bir çalışmada rastgele örnekleme hirsutizm %6,8, hirsut kadınlarda PKOS %74 oranında, PKOS hastalarında hirsutizm ise %76 oranında bulunmuştur¹. Yunanistan'da yapılan araştırmada ise rastgele örnekleme sınır mFGS \geq 6 olarak alınıp hirsutizm sıklığı %29 bulunmuş, bunun ırksal bir özellik olduğu düşünülerek PKOS kriterleri dışında tutulmuştur³⁵.

İspanya'da yapılan bir çalışmada ise mFGS \geq 8 olarak alınmış ve hirsutizm oranı %7,1 olarak bulunmuş, bu çalışmada ayrıca serbest androjen indeksi (FAI) hiperandrojenizm parametrelerine eklenmiştir. FAI=T (nmol/L)x100/SHBG (nmol/L) olarak formülize edilmiş, 95. persentil değeri 3,9 olarak belirtilmiştir³⁶.

Toplumda hirsutizm hastalarının %15'inde biyokimyasal hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon veya hirsutizme neden olabilecek tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, yetişkin tipte konjenital adrenal hiperplazi, adrenal fonksiyon bozukluğu, eksojen androjen kullanımı veya androjenik tümör tespit edilmemiş, bu grup idiopatik hirsutizm olarak isimlendirilmiştir. Bu gruptaki patoloji ise lokal olarak artmış 5 α redüktaz aktivitesine ve DHT'un lokal etkilerine bağlanmıştır³⁷. NIH kriterlerine göre belirlenmiş PKOS hastalarının %60'ı, hiperandrojenik kadınların %70-75'inin hirsut olduğu belirtilmiştir³⁸.

Akne pilosebace ünitenin artmış aktivitesine bağlı gelişen dermatolojik bir sorundur ve ilerleyen yaş ile birlikte prevalansı azalmaktadır. PKOS hastalarının %15-20'sini etkilemektedir. Standardize edilmiş bir skora sistemi yoktur. Hiperandrojenizme dair bir bulgu olabilir, fakat tanı kriteri değildir.

Androjenik alopesi, akne ve hirsutizm ile birlikte görülebilir. Patogenezinde artmış lokal 5 α redüktaz aktivitesinin dermal papillalar üzerine etkisi sorumlu tutulmaktadır. Genetik, çevresel ve nutrisyonel faktörlerin de benzer tarzda

alopesiye neden olabileceği belirtilmektedir. PKOS hastalarında farklı çalışmalarda sıklığın %5 ile %50 arasında değiştiği belirtilmektedir.

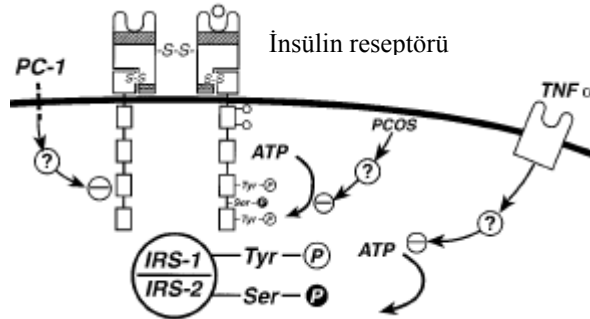
Son konsensus kararlarına göre klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm PKOS tanısının mutlak kriteridir ve sadece üreme sistemi değil metabolik dengeler de etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda insülin direnci, ileride gelişen diabetes ve kardiyovasküler risklerin özellikle hiperandrojenemisi olan anovulatuvar (klasik tip-NIH) hastalarda, NIH dışı yeni fenotip hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı miktarda arttığı gösterilmiştir^{39, 40}.

İnsülin Direnci – Obezite –Metabolik sendrom

İnsülin direnci ve beraberinde olan post-reseptör defektler, uzun dönem sağlık riskleri hiperandrojenizm ve sonuç olarak anovulasyonun altında yatan temel patolojik faktördür.

İnsüline karşı azalmış yanıtın temel nedeni substrat veya reseptör sayısındaki azalma değil,

özellikle hedef organlar; çizgili kas, yağ dokusu ve overde olan post-reseptör defektlerdir^{41, 42}.



Şekil 6 İnsülin reseptöründe reseptör sonrası sinyalizasyon kaskadı⁴² IRS 1-2 PI3Kinaz üzerinden insülin direncine neden olmaktadır.

Adipositlerden salınan pek çok sitokin (adipokin) mevcuttur. Bunlara örnek olarak leptin, resistin, IL-6, TNF- α ve adiponektin sayılabilir. Yağ dokusunun fazlalaşması ile birlikte adiponektin hariç tüm adipokinlerin sentezinde artış meydana gelir. Tüm bu moleküller insülin reseptörü sinyalizasyon kaskadına etkide bulunmaktadır. Diğer sitokinler insülin direnci

yönünde kasdadı bozarken, adiponektin insülin hassaslaştırıcı olarak etki göstermektedir.

VKİ ile ilgili etkiler kontrol altına alındıktan sonra PKOS hastalarında yapılan bir çalışmada,

adiponektin seviyelerinin hem obez hem obez olmayan hastalarda normal hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuş ve bu durum insülin direncine bağlanmıştır⁴³. Resistin ise inflamatuvar durumlarda ve sepsiste de yükseldiği gösterilen ve bu tip hastalarda insülin direncinden sorumlu tutulan bir adipokindir. Adiponektin ile aralarında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu PKOS hastalarına yapılan glukoz tolerans testi sırasında gösterilmiştir. Bu iki adipokinin inflamatuvar olaylarda rolleri düşünüldüğünde adipokin/resistin oranının diğer insülin direnci parametrelerinden bağımsız olarak kardio-metabolik riski yansıtabileceği belirtilmiştir⁴⁴. Obez olan ve olmayan PKOS hastaları ve obez olmayan sağlıklı bireylerle yapılmış bir çalışmada adiponektin, resistin, serum androjenleri ve FAI ile insülin direnci parametreleri incelenmiştir. Sonuç olarak obez PKOS hastaları en düşük adiponektin seviyelerine sahip olup bu grubu sırasıyla obez olmayan PKOS hastaları ve obez olmayan sağlıklı kadınlar takip etmiştir. PKOS hastalarında adiponektin/resistin oranı FAI (serbest androjen indeksi) ile negatif korelasyon göstermektedir⁴⁵. PKOS hastalarının (klasik tip) %30-50'inde insülin direnci olup, bunlardan en az %50'sinde bu sorun insülin reseptöründe abartılı serin fosforilasyonuna bağlanmıştır. Serin fosforilasyonu androjen sentezinde de anahtar rol oynayan P450c17 modülasyonundan sorumludur. İnsülin direnci ve postreseptör mekanizmalar sadece diabetes mellitus değil, dislipidemi ve disfibrinoliz ile bağlantılı kardiovasküler risklerden de sorumlu tutulmaktadır⁴². Hiperinsülinizmin hiperandrojenizme katkı mekanizmasını özetlersek:

- İnsülin reseptörü veya IGF-1 reseptörünün aktive edilmesiyle androjen üretimi stimüle olur; insülinin 17- α hidroksilaz ve 17-20 desmolaz enzim sisteminde stimülasyonla androjen üretimini artırdığı düşünülmektedir⁴⁶.
- İnsülin SHBG'nin ve IGFBP-1'in hepatic üretimini azaltır ve bu sayede dolaşımda serbest androjen seviyesi yükselirken overde daha fazla tutulan IGF-1, LH'un androjen sentezine etkisini potansiyalize eder^{47, 48}.

- Periferik etkisi ile SHBG üzerinden serbest östrojen miktarını artırıp, santral etkisi ile artmış LH etkisi ile androjen sentezini artırabilir^{49,50}.

Legro ve ark. tarafından 1999 yapılan bir klinik çalışmada⁵¹, PKOS hastalarında %31,1 bozulmuş glukoz toleransı, %7,5 hastada ise diabet bulunmuştur. Obez PKOS hastalarında sıklıkla obez olmayan PKOS hastalarına göre anlamlı olarak farklıdır. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve diabet riski normal topluma göre artmıştır (OR: 2.7)⁵¹. Dunaif ve ark. 1989 yılında yaptıkları çalışmada⁵² PKOS ile obez hastaları insülin direnci açısından değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncini artırdığı, fakat iki faktör bir arada olduğunda sinerjistik çalışıp kliniği kötüleştirdiği belirtilmiştir.

Tüm bu çalışmalar doğrultusunda, insülin direncinin kırılması için kilo kaybı, insülin hassaslaştırıcı medikal tedaviler, hiperandrojenik ortamın normalizasyonuna yönelik medikal ve ovaryan drilling içeren cerrahi yaklaşımlar ile patolojinin tedavisi üzerine yoğunlaşmıştır.

Obezite PKOS hastalarında sık görülen bir durumdur. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde veya ideal vücut ağırlığının %20'sinin üzerinde olma durumu belirtir. Yıldız ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada obezite durumunun PKOS riskini bir derecede artırdığını, PKOS hastaları ile PKOS olmayan hastalarda yıllarla ortalama kilo değişiminin farklı olmadığını saptamış, obezitede çevresel faktörlerin rolüne dikkat çekmiştir⁵³. Buna ek olarak, obezitenin sistemik-metabolik uzun dönem sağlık riskleri ve klinik özelliklerin şiddetini olumsuz yönde etkilediğini belirten yayınlar da mevcuttur⁵¹. Yapılan bir çalışmada PKOS-VKİ ile gonadotropin puls frekansı-amplitüdü arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve artan VKİ ile LH puls amplitüdünün hem normal, hem PKOS hastalarında düştüğü, puls frekansının ise PKOS hastalarında artıp, normal hastalarda etkilenmediği belirlenmiştir⁵⁴. Metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, yaş ve cinsiyete göre düşük HDL seviyeleri ile karakterize, kardiovasküler sistem hastalıklarında risk artışı doğuran sistemik bir durumdur. PKOS hastalarında % 43-47 sıklıkta belirtilmekle birlikte bu normal kabul edilen popülasyonun yaklaşık 2 katı risk artışına tekamül eder⁵⁵. Yapılan retrospektif bir çalışmada metabolik sendrom ve PKOS tanısı alan hastaların, sadece PKOS tanısı alan hastalara göre daha yüksek total testosteron, daha düşük HDL seviyeleri ve daha

yüksek VKİ olduğu görülmüş, buna bağlı olarak kardiovasküler hastalık riskinin bu hastalarda daha da yüksek olduğu sonucuna varmışlardır⁵⁶.

Diamanti–Kandarakis ve ark. PKOS fenotipleri ve metabolik profiller üzerine yaptığı bir çalışmada³⁹ klasik (NIH) tip PKOS hastaları % 85,9, non-klasik tip PKOS hastaları ise %14,1 olarak saptanmıştır. Hastalarda biyokimyasal hiperandrojenizm %80, klinik hiperandrojenizm %12 oranında bulunmuş, hiperandrojenemisi olanlarda %74 insülin direnci olduğu ve bunun hiperandrojenemisi olmayan PKOS hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür. Artan antral follikül sayısının insülin direnci ve hiperandrojenemi seviyesi ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çin’de yapılmış bir çalışmada⁵⁷ ise metabolik sendrom, insülin direnci ve VKİ açısından en riskli grubun hiperandrojenik- oligomenorik-polikistik overleri olan grup olduğu, bunu hiperandrojenik–oligomenoreik ve hiperandrojenik–polikistik overleri olan grupların takip ettiği bildirilmiştir. En düşük riske sahip PKOS grubunun ise oligomenorik–polikistik overleri olan hastalar olup, metabolik açıdan sağlıklı kontrol grubuna göre daha az da olsa risk artışı olduğu belirtilmiştir. Obez olmayan üreme çağındaki PKOS hastalarının kardiovasküler risk faktörü açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada⁵⁸ hiperinsülinemi ile menstürel düzensizlik– anovulasyon ile pozitif ilişki içinde bulunan, erken dönemde ölçülebilen risk faktörü olarak artmış PAI-1 aktivitesi anlamlı bulunmuştur; bu çalışmada lipid seviyesi ve arteriyel tansiyonla ilgili anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yine Çin’de yapılan bir çalışmada fibrinolizin sınırlandırılmasından sorumlu bir molekül olan plazminogen aktivatör inhibitör-1 üretiminden sorumlu gen lokuslarından ikisindeki polimorfizm ile PKOS arasındaki ilişki incelenmiştir. PKOS hastalarında VKİ, bel/kalça çevresi oranı, açlık plazma glukozu, açlık insülin seviyesi, plazma testosteron, plazma LH seviyesi gibi PAI-1 seviyesinin de kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış görülmüştür. Genotip olarak da 4G/4G genotipinin bu hastalarda 4G/5G ve 5G/5G genotiplerine göre daha fazla tespit edildiği belirtilmiştir. Bu faktörün PKOS fenotipleri ve kardiovasküler sistem-metabolik sendrom yatkınlığı açısından anlamlı olabileceği belirtilmiştir⁵⁹.

Genetik Faktörler

PKOS multifaktöriyel, çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı farklı klinik fenotipleri

olan bir hastalıktır. Genetik açıdan tam olarak defektif gen lokalizasyonu veya kalıtım

şeklinin belirlenebilmesi mümkün olmamıştır. Etyopatogenezde en çok androjen sentezi ve

metabolizması, gonadotropin salınımı ve düzenlenmesi, insülin salınım ve sinyalizasyon

kaskadındaki genler çalışılmaktadır⁶⁰. Follikülogenez ile ilgili genlerden GDF9, BMP15, AMH ve AMHR2 tek nükleotid polimorfizmi açısından değerlendirilmiş, fakat bu genlerin PKOS'na genetik yatkınlıkta majör belirleyici genler olmadığı sonucuna varılmıştır⁶¹.

Follistatin birkaç şekilde hiperandrojenizm ve anovulasyona katkıda bulunduğu düşünülen bir moleküldür. Aktivin bağlaması sayesinde FSH aktivitesinin azalmasını sağlayıp, folliküler duraklamaya neden olurken aynı zamanda aromataz antagonizması yaparak artmış ovaryan androjen üretimine katkıda bulunmaktadır⁶². Bir bilimsel araştırmada Follistatin genine ait 7 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) çalışılmış olup, bunlardan bir tanesinin SHBG seviyeleri ve FAI ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir⁶².

Sendromun iki baskın özelliği olan hiperandrojenizm ve insülin direnci ile ilgili moleküler çalışmalarda yapılmıştır. Ovaryan steroidogenezi düzenleyen başlıca genlerdeki mutasyonların veya ifade değişikliklerinin hiperandrojenimin sebebi olduğu düşünülmektedir. Polikistik over hastalarından alınan teka hücreleri ile yapılan çalışmada, CYP 11A, 3 Betahidroksisteroid dehidrojenaz2 (3BHSD2), CYP 17 genlerinden artmış miktarda mRNA üretimi ve bununla bağlantılı artmış testosteron, 17-OH progesteron ve progesteron üretimi tespit edilmiştir⁶³. İnsülin direncinin ise insülin reseptör substrat-1 (IRS-1), IRS-2, Calpain-10 ve insülin reseptörü lokusu yakınındaki genlerden biri olan fibrillin 3 geni ile (19p13.2) ilişkilendirilebileceği, bunların iştah ve yeme alışkanlıklarını etkileme yoluyla çevresel yönden de etkili olabileceği belirtilmiştir⁶⁴. Postreseptör sinyalizasyon

bozuklukları üzerine yapılan bir çalışmada PIK3R1, SLC2A4, SLC2A4RG ve MEF2A genleri çalışılmış, fakat PKOS grubu ile normal kontrol grubu arasında bu genlerde tek gen polimorfizmi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır⁶⁵. Yapılan araştırmalarda PKOS hastalarının birinci derece erkek yakınlarında normal topluma göre artmış VKİ ve bunun etkisi ile arttığı düşünülen metabolik sendrom dikkat çekmektedir. PKOS hastalarının 1. derece erkek ve kadın yakınlarının açlık insülin, açlık glukoz, açlık insülin/açlık glukoz, 75g 2. saat glukoz tolerans testi ile insülin direncinin ve testosteron, DHEAS, AD, LH ile hiperandrojenemik durumunun değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır⁶⁶. Bu çalışmanın sonucunda PKOS bireylerin birinci derece erkek ve kadın yakınlarında artmış diyabet ve glukoz intoleransı riski vardır. PKOS hastalarının anne ve kız kardeşlerinde artmış androjen miktarı dikkat çekmektedir⁶⁶. PKOS hastalarının birinci derece kadın yakınlarında androjen miktarında artış ile menstrual düzensizlikler⁶⁷ ve erkek kardeşlerinde DHEAS seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükselme ile PKOS'u olan kardeşlerinin DHEAS seviyeleri ile pozitif doğrusal korelasyonu olduğu saptanmıştır⁶⁸. İntrauterin androjen maruziyeti de PKOS gelişiminde etkili olabileceği düşünülen mekanizmalardandır. Primatlarda fetal androjen maruziyeti sonrası PKOS fenotipik özellikleri (insülin artışı, direnci ve bağlı gelişen abdominal obezite, hipotalamik steroid negatif feedback hassasiyetinin azalması ve buna bağlı artan LH salınımı) bildirilmiştir^{69, 70}. Konjenital adrenal tümörleri veya 21-hidroksilaz eksikliği olan hastaların tedavileri yapıldıktan sonra doğum sonrası dönemde normal seviyelere ulaşmış olsa bile erişkin hayatta PKOS özelliklerini taşıyabilmektedirler⁷¹. Bu etkilerde intrauterin follistatin-aktivin-inhibin dengesinin rolü olabileceği düşünülmektedir⁷². Barry ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada⁷³ PKOS tanısı alan annelerin kız bebeklerinin umbilikal venlerinden ve sağlıklı kontrol grubunda kız ve erkek bebeklerin umbilikal venlerinden örnek alınıp testosteron bakılmıştır. Sonuçta PKOS hastalarının kız bebeklerinde kontrol grubuna göre hiperandrojenemi anlamlı derecede artmıştır ve erkek bebeklerin kan seviyelerine ulaşmıştır. Sonuç olarak PKOS hastalarında hiperandrojenik intrauterin çevre oluştuğu gösterilmiştir.

d) Uzun Dönem sağlık Riskleri

PKOS'un majör olarak hiperandrojenizm ve anovulasyon komponenti olup, eşlik eden over morfolojik değişiklikleri, insülin direnci ve Tip 2 Diabet gelişimi, obezite, kardiovasküler riskler, kronik karşılanmamış östrojene maruziyet sonucu endometrial hiperplazi ve endometrial kanser risklerinde artış ile artmış gebelik komplikasyonları klinik tabloya dahil olabilir. Patoloji yalnız fiziksel olarak değil psikolojik olarak da hastaları negatif yönde etkilemektedir. Özellikle hirsutizm, akne, obezite gibi görsel ve menstürel düzensizlik, infertilite gibi fonksiyonel sorunlar kadının 'dişilik kimliği' üzerine olumsuz etki yapmakta ve depresyon, panik atak gibi duygudurum bozuklukları ile cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilmektedir. Yaşam kalitesini iyileştirmek adına PKOS ile ilişkili görsel ve fonksiyonel semptomların iyileştirilmesi, psikolojik açıdan da bir iyileşme ve kendine güveni geri kazanmayı sağlamaya yardımcı olacaktır⁷⁴. Anovulasyon ve menstrual düzensizliklerin tedavisinde gebelik düşünmeyen bir hastada kullanılacak ilk basamak tedavi düşük doz kombine oral kontraseptifler olup, LH sekresyonunun baskılanması, ovaryan androjen sekresyonunun baskılanması, SHBG ve HDL seviyelerinin dolaşımda artırılması başlıca etki mekanizmalarıdır. Progestinler endometrial koruma amacı ile döngüsel olarak kullanılabilir. Bozulmuş glukoz toleransı tespit edilen hastalarda ise yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo vermeye ek olarak insülin hassaslaştırıcı ilaçlar ile dislipidemi durumunda kullanılan, hiperandrojenizmi de baskılayacak olan statinlerin kullanılabilmesi belirtilmektedir⁷⁵.

İnsülin Direnci- Glukoz intoleransı- Tip2 Diabet

İnsülin direnci belirli insülin miktarına karşın, hücrelere glukoz alınımının azalması şeklinde tanımlanır. VKİ, cinsiyet, yaş ve bel/kalça çevresi oranı ile ilişkilidir. Direncin gelişmesinde birkaç mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde insülin klirensinin azalması, pankreasta duyarlılığın artması. PKOS hastalarında hiperandrojenizmin hem periferik direnci artırma, hem de karaciğerde klirensin azalması yoluyla etkili olduğu belirlenmiştir^{76,77}.

Pankreas başlangıçta bu artmış yükü kompanse edebilir. Pankreas çalışma kapasitesi bu kompensasyonu sağlayamamaya başladığında ise önce insülin direnci, daha sonra ise Tip 2 Diabet gelişmektedir. PKOS'nda bozulmuş glukoz toleransının VKİ faktörü kontrol edildiğinde normal topluma göre 2,5 kat, Tip 2 Diabetin 4,4 kat ve metabolik sendromun 2,9 kat arttığı görülmüştür⁷⁸. Bu durumda tanı ve takip algoritması tüm PKOS hastalarını içermeli, ilk değerlendirmede 75 g 2. saat glukoz tolerans testi, sonucu normalse 2 yılda bir, eşlik eden risk faktörleri de varsa daha sık glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransı saptanan hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kaybı önerilir, yeterli olmazsa insülin hassaslaştırıcı ajanlar önerilir ve yıllık takiplere başka bir risk faktörü yoksa yılda bir devam edilir⁷⁹.

Kardiyovasküler hastalık

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, Tip 2 Diabet, obezite ve daha geç dönemde ortaya çıkabilen hiperlipidemi ve hipertansiyon nedeniyle PKOS hastaları artmış kardiyovasküler riske sahiptir⁸⁰. Atiomo ve ark. 2000 yılında PKOS ve kontrol grubu hastalarında VKİ parametresi eşleştirilerek yapılan kesitsel bir çalışmada ise iki grup arasında PAI-1 seviyeleri açısından anlamlı farklılık bulunamamış, yalnız PAI-1 ile VKİ, trigliserid seviyesi ve açlık insülin seviyesi ile pozitif; HDL seviyeleri ile negatif korelasyon bulunmuş, PKOS hastalarının ailelerindeki tromboz sıklığını açıklayacak geniş kapsamlı çalışmalar önerilmiştir⁸¹. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada hastalarda global fibrinolitik aktivitenin azaldığı ve bunun insülin direnci parametrelerinden bağımsız olduğu belirtilmiştir⁸². PAI-1 aktivitesinin PKOS hastalarında anlamlı derecede artmış olmasının fibrinolitik aktiviteyi olumsuz etkileyen faktörlerden olduğu ve kardiyovasküler risk artışında rol oynayabileceği belirtilmiştir⁵⁹. Bu hastaların VKİ, bel/kalça çevresi oranı, lipid profili ve lipoprotein düzeyleri ile arteryal tansiyon değerlerinin metabolik sendrom açısından takibi gerekmektedir⁷⁵. Tedavilerinde egzersiz ve kilo kaybını baz alan yaşam tarzı değişiklikleri ve klinik soruna yönelik olarak, insülin hassaslaştırıcılar, dislipidemiye yönelik olarak ise statinler kullanılabilir⁸³. İnsülin direnci hastalığın önde gelen özelliklerinden olduğu için özellikle insülin hassaslaştırıcı ajanlar, bunlardan da oral antihiperglisemik bir ajan

olan metformin üzerinde daha fazla çalışılmıştır. Metformin santral ve periferik etkilere sahip olup, LH salınım regülasyonu, karaciğerde glukoneogenez azalması ve SHBG artışı, gastrointestinal sistemde serbest yağ asidi oksidasyonunu azaltması, glukoz kullanımını artırması, periferde özellikle kas ve yağ dokusunda glukoz alımını artırması yoluyla insülin direncini kırarken aynı zamanda hiperandrojenizm ve ovaryan disfoksiyon–follikülogenez üzerine de etkili olmaktadır⁸⁴.

Rotterdam konsensus toplantısında ve takiben Thessaloniki ESHRE/ASRM PKOS ve infertilite konsensus toplantısında, bu ajanın PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonu için değil, yalnız bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda insülin direncini kırmak için kullanılması önerilmiştir^{7, 85}. Statinler ise yalnız kolesterol prekürsörü olan mevalonat sentezini inhibe etmekle kalmamakta, aynı zamanda bu mekanizma üzerinden steroidogenezi ve dolayısı ile hiperandrojenizmi baskılamaktadır. Statinlerin kardiyovasküler sistem üzerine bir başka pozitif etkisi de antioksidan özellikleri ile vasküler korumaya yardımcı olmalarıdır⁸³.

Kanser

PKOS hastalarda kronik anovulasyon, obezite, hiperinsülinemi ve sonuç olarak kronik

artmış bazal östrojen ve bu östrojenin progesteron ile karşılanamaması endometrial patoloji riskini artırmaktadır. Endometrium kanseri dışında meme ve over kanserleri ile ilgili yapılmış çok fazla geniş bazlı çalışma yoktur. PKOS ve kanser ilişkisini yansıtan çok sayıda ve güçlü çalışmaların olması için çalışmalarda kullanılan tanı kriterlerinin birliği ve yeterli sayıda

hastanın çalışmalara dahil edilmesi gerekmektedir. Coulam ve ark. endometrium kanseri ile anovulasyon ve obezite arasındaki ilişkiyi incelemiş, anovulasyonun kanser riskini 3,1 kat, obezitenin 3 kat artırdığını bildirmişlerdir. Anovulasyon ile obezitenin çalışmada karıştırıcı (confounding) faktörler olabileceği belirtilmiştir⁸⁶. Chittenden ve ark. meta-analizinde⁸⁷ ise PKOS ve jinekolojik kanser ilişkisi araştırılmıştır. Endometrium kanseri bağımlı riskinin 3 (Odd oranı: OR), over kanserinin 2,5 (OR) olduğunu, meme kanserinde ise herhangi bir risk artışı bulunmadığını belirtmişlerdir. Oligomenoreik kadınlarda ve hiperplaziye bağlı

menorajisi olan kadınlarda da yılda en az 4 siklus olacak şekilde kanama sağlanıp endometrium progesteron ile korunmalıdır^{75, 88}

e) İnfertilite ve gebelik komplikasyonları

PKOS hastalarında fertilite sorununun başlıca nedeni anovulasyon olmakla birlikte, tek neden değildir.

- Oosit ve embryo kalitesinde azalma
- Endometrial gelişim anormallikleri
- İmplantasyon bozukluğu
- Gebelikte erken ve geç risklerin artmış olması (abortus, gestasyonel diabet,

gebelik başlangıçlı hipertansiyon, preeklampsi, kötü fetal sonuçlar)

olarak belirtilmektedir⁸⁹.

İnfertilite hastasında değerlendirme sonrası izlenecek yolu belirleyen birkaç faktör mevcuttur. Hastanın yaşı, over rezervi, yandaş jinekolojik veya hormonal sorunların eşlik etmesi, erkek ile ilgili üreme potansiyelini olumsuz etkileyecek faktörlerin olup olmaması bu faktörlerdendir. PKOS hastasında önde gelen sorun anovulasyondur. Patoloji ile başa çıkmak için ilk önerilen yaşam tarzı değişiklikleri, kilolu hastalarda kilo verme, sigara ve alkolden uzak durulması gerekir. Medikal tedavide ise birinci basamak tedavi seçeneği klomifen sitrattır (CC). Klomifen sitrat santral östrojen reseptörü üzerinde kompetatif inhibisyon yaparak, gonadotropin salınımını düzenlemeye yardımcı olur. CC'ı ovulasyon indüksiyonu açısından metformin ile karşılaştıran ve birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur^{84, 90, 91}. CC ve Metforminin birlikte kullanımı da, monoterapiye sonuçlar açısından bir üstünlük göstermemiştir⁹⁰. Yalnız CC dirençli vakalarda, kombine tedavinin gonadotropin tedavisi öncesi denenebileceği belirtilmiştir. Benzer bir mekanizma ile santral gonadotropin dengesini düzenleyen aromataz inhibitörlerinin ise CC'a üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Özellikle kemik ağrısı, baş ağrısı, ödem, dispne gibi yan etkileri de hasta uyumu açısından negatif faktörlerdir⁹².

Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak eksojen gonadotropinler veya başka bir nedenle laparoskopi yapılacak olan hastalarda laparoskopik ovaryan drilling (LOD) önerilmektedir⁸⁵. Gonadotropin rejimleri mutlaka hastanın yaşı ve biyolojik faktörleri göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. PKOS hastalarının over rezervleri yeterli, hatta gonadotropinlere fazla hassas olduğu için bu hastalarda hiperstimulasyon, çoğul gebelik ve siklus takibi açısından çok dikkatli olunmalıdır. Bu sebeple komplikasyonları azaltmak açısından klasik gonadotropin rejimlerinin yerini düşük doz rejimler almıştır.

1) Low dose Step-up protokolü: FSH desteğinin basamaklı olarak artırılması ve folliküler gelişim sınır dozunun saptanmasına dayanmaktadır. Haftalık sonografik takipte folliküler gelişme saptanmazsa doz artırılır. Follikül gelişimi (>9 mm) izlenmeye başlarsa dominant follikül seçimi gerçekleşene kadar doz sabit tutulur. Kronik low dose rejimi ise overin aşırı yanıtını önlemek amacı ile uygulanır, FSH başlangıç dozu 2 hafta sonra değiştirilir ve %50 artış yapılır^{93, 94}.

2) Low dose Step-down protokolü: Yükleme dozu ile başlanarak, sonografik olarak folliküler gelişme(>9 mm) izlenmeye başladığında dozun basamaklı olarak azaltılması ile karakterize ve doğala yakın bir protokoldür. Bazı hastalar için başlangıç dozu fazla olabileceği için ardışık protokol önerilmiştir.⁹⁵

3) Ardışık protokol: Sıralı olarak low dose step-up protokolü ile başlanıp, ≥ 14 mm follikül görüldüğünde step-down protokolüne geçilir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini azalttığı belirtilmiştir^{95, 96}. Başlıca gonadotropin preparatları :

- HMG: Human Menopozal Gonodotropin (HMG) Eşit dozda FSH ve LH içeren formdur. Yüksek saflıkta HMG (HPHMG) formu intramusküler yola ek olarak subkutan olarak da kullanılabilir.
- uFSH: İdrardan elde edilen HMG 'in içinden LH aktivitesi gösteren proteinlerin ayrılıp saflaştırılmasıyla oluşur.
- HPuFSH: Saf üriner FSH elde edilmesini takiben geri kalan üriner proteinlerden de arındırmak amacı ile FSH spesifik monoklonal antikorlar kullanılır. Birim ağırlık başına düşen FSH dozu artmıştır.

- rFSH: Rekombinant FSH klirensi hızlı, yarı ömrü kısa (24-36 saat) olan bir formdur. Daha iyi tolere edilip, immünolojik olaylara daha az sebep olur. Biyoyararlanımı VKİ artışı ile azalmaktadır.

Gonadotropin preparatlarının karşılaştırılması amacı ile yapılan klinik araştırmalarda gebelik oranları ve gebelik sonuçları açısından anlamlı fark olmayıp, overyan hiperstimülasyon sendromu gelişimi, maliyet analizi gibi değişkenlerde farklılık izlenmiştir⁹⁷⁻⁹⁹. Bu çalışmalardan birinde HMG, uFSH, rFSH kullanılan IVF sikluslarında gebelik başına düşen maliyet açısından rFSH'nin en avantajlı preparat olduğu, bunun dışında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir¹⁰⁰. GnRH analogları ve antagonistlerinin, PKOS hastalarında artmış olan LH seviyelerinin prematür ovulasyon ve follikül gelişimi ile granuloza fonksiyonu üzerindeki negatif etkileri önleyeceği öngörülse de, gonadotropin protokolü kullanan hastalarda endojen feedback mekanizmasını bozup monofolliküler gelişimi engelleyeceği için rutin olarak kullanılmaması önerilmiştir⁹⁹.

LOD fonksiyonel over dokusunun miktarının azaltılmasına yönelik, diatermi veya laser modalitesi kullanılarak yapılabilen bir işlemdir. Tek taraflı veya çift taraflı yapılabilir. Gonadotropine üstünlüğü çoğul gebelik oranlarında azalma, hiperstimülasyon sendromu riskinin ve monitorizasyon ihtiyacının olmamasıdır. İnvazif bir işlem olması, over rezervi ve fonksiyonu açısından uzun dönemde etkileri ise tedavinin tercih edilebilirliğini sınırlamaktadır. LOD yapılan PKOS hastaları, LOD yapılmayan PKOS hastaları ve normal sağlıklı kadınların over rezervlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada¹⁰¹, LOD yapılan hastaların FSH değerleri LOD yapılmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek, antral follikül sayımları ise anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Her iki grubun da over rezervleri normal sağlıklı kadın grubuna göre yüksek çıkmıştır. Api tarafından yapılan bir derlemede¹⁰² ise LOD öncesi ve sonrası over rezervi değerlendirilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmış, LOD'in over üzerindeki etkisini rezervi azaltmak yerine, aşırı morfolojik ve endokrin değişimleri normalize etmek olarak tanımlamıştır. Belirli (30watt) güç, belirli süre (5sn) ve sınırlı delik sayısı (4) ile yapıldığında prematür over yetmezliği riski azalmaktadır (TSRM 2010). Tedavi sonrası 3 ay içinde ovulasyon tespit edilemiyorsa klomifen sitrat, 6 ay içinde ovulasyon tespit edilemiyorsa

gonadotropinler tedaviye dahil olabilir. Kümülatif başarı oranları %50'yi bulmaktadır¹⁰³.

Yardımcı üreme tekniklerinden in vitro fertilizasyon (IVF) veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gonadotropinlere cevapsız olan veya başka bir faktörden dolayı IVF/ICSI yapılacak hastalar için saklanması gereken son basamaktır¹⁰⁴.

PKOS hastalarında yardımcı üreme teknikleri, infertil çiftin değerlendirilmesinde başka bir faktör bulunamamışsa son basamak olarak değerlendirilir. Uygulanacak protokol tamamen hasta değerlendirmesi ile biyolojik faktörler göz önünde bulundurularak belirlenir. Buna rağmen IVF'da siklus iptali, düşük over yanıtı ve OHSS bu hastalarda daha fazladır¹⁰⁵. IVM ise stimüle olmuş antral folliküllerden oositlerin maturasyonlarını tamamlamadan toplanıp, in vitro mediumda olgunlaştırılmasına dayanır. Daha kısa süre ve düşük doz gonadotropin kullanıldığı için, OHSS riskini azalttığı gibi¹⁰⁶, siklus başına maliyeti de düşürmektedir.

Gebelik Komplikasyonları ve Sonuçları

PKOS kliniğinde önde gelen sorunlardan biri anovulasyon ve buna bağlı infertilite olup, ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri ile 24 aylık sürede %71'e varan canlı doğum oranları bildirilmiştir¹⁰⁷. Patolojide rol oynayan hiperandrojenizm, insülin direnci, dislipidemi ve fibrinoliz azalması gibi faktörlerin gebelikle potansiyelize edilmesinin artmış komplikasyonlar ve kötü fetal sonuçlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ovulasyon indüksiyonu yapılan PKOS hastaları ile spontan gebeliği olan normal sağlıklı kontrol grubu yaş, parite ve çoğul gebelik durumuna göre eşleştirilerek gebelik sonuçları için değerlendirilmişlerdir. PKOS grubundaki bebeklerde prematurite, düşük doğum ağırlığı ve özellikle ikizlerde perinatal mortalite ve solunum desteği ihtiyacı ile respiratuar distress sendromu kontrol grubundaki bebeklere göre anlamlı derecede artmıştır¹⁰⁸. Erken gebelik kayıpları ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalan PKOS hastalarında %40 iken, normal popülasyonda %15 olarak belirtilmiştir. Bu durum kullanılan ovulasyon indüksiyon ajanlarının endometrial maturasyonu engellemesine bağlanmıştır¹⁰⁹. İnsülin direnci ve obezitenin de gebelik kayıplarında rolü olduğu belirtilmiştir.

Gestasyonel diabetes (GDM), gebelik hormonları tarafından başlatılan insülin direncini dengeleyen pankreatik β hücrelerinin yetersiz kalması sonucu ortaya çıkan

bozulmuş glukoz toleransı durumudur. PKOS hastalarında % 50'ye varan oranda insülin direnci olduğu için, gebelik hormonlarının da etkisiyle β hücre rezervi daha kolay tüketilmekte, GDM riski artmaktadır. Gebelikteki hipertansif sorunlar gebeliklerin %10-15'inde komplike olurken, PKOS hastalarında gebeliğe eşlik eden insülin direnci, VKİ yüksekliği, hiperandrojenizm gebelik başlangıçlı hipertansiyonu ve preklampsi riskini anlamlı derecede artırmaktadır¹¹⁰. Preterm doğumlarda çoğul gebelikler önemli bir nedendir. PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri ile artan çoğul gebelikler preterm doğumlarda rol oynamaktadır. Doğum ağırlığı açısından ise artmış GDM'a bağlı makrozomi riski artarken, hiperandrojenizm ile gebeliğin hipertansif hastalıkları ve plasental yetmezlikte düşük doğum ağırlığı ve intra uterin gelişme geriliği riski artmaktadır¹¹¹. Konjenital malformasyonlar için PKOS hastalarının bebeklerinde artmış risk olduğu gösterilmemiştir. Tüm komplikasyon ve kötü sonuçları azaltmak için ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleri, kilo verme ve uygun diyet olacaktır. Hastalar için uygun tarama programlarının oluşturulması da klinik sorunların erken yakalanması için önemlidir¹¹⁰.

f) PKOS Değerlendirme Önerileri

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından 2009 yılında yayınlanan klinik rehberde ayırıcı tanı ve takip açısından izlenecek algoritmayı belirleyen bir rehber hazırlanmıştır (Bkz.Tablo 2). Amaç uzun dönem risklerinin risk grubunda taranması bu sayede önleyici önlemlerin alınması ve erken tedavinin gereken durumlarda başlatılmasıdır.

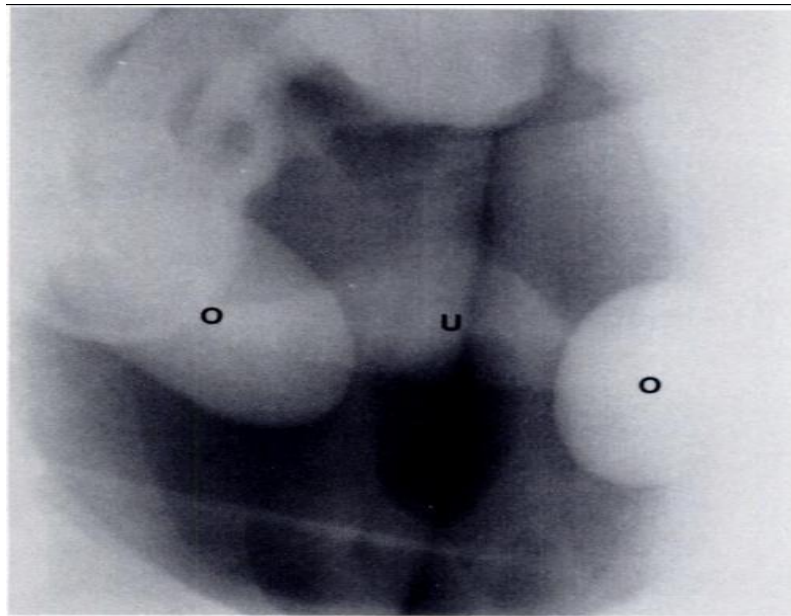
Tablo 2 ACOG 2009 PKOS klinik rehberi değerlendirme önerileri

<p>Fizik Muayene</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kan basıncı • VKİ (kg birimi olarak ağırlık/ m² birimi olarak boy) 25-30: Kilolu, >30: Obez • Bel Çevresi (Vücut yağ dağılımını belirlemek için) >35inç(88 cm) : anormal • Hiperandrojenizm ve insülin direnci işaretlerinin varlığı (Akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigrikans)
<p>Laboratuvar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biyokimyasal hiperandrojenemi (Total testosteron ve SHBG veya serbest Testosteron) • Hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması(Tiroid disfonksiyonu: TSH, Hiperprolaktinemi: Prolaktin, konjenital adrenal hiperplazi: 17-OHP, Cushing sendromu ve akromegali için tarama) • Metabolik değerlendirme(75 g 2. saat OGTT, Açlık glukozu) • Açlık lipid ve lipoprotein seviyelerinin değerlendirilmesi
<p>Ultrason Değerlendirmesi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polikistik over görünümü(En az bir overde, 2-9 mm çapında ≥ 12 follikül ve /veya artmış over volümü ≥ 10 cm³) • Endometrial değerlendirme
<p>Opsiyonel tetkikler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amenorenin nedeninin belirlenmesi için gonadotropin testleri • İnsülin direnci ve hiperandrojenizm işaretleri taşıyan veya ovulasyon induksiyonu planlanan genç hastada açlık insülin seviyeleri • Geç başlangıçlı PKOS bulguları veya Cushing sendromu işaretleri mevcut ise düşük doz dexametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımı

g) Overin Görüntülenmesi

Over görüntüleme yöntemlerinin tarihçesi

Overlerin görüntülenmesi için 1960 öncesinde en güvenilir yöntem direkt intraoperatif gözlem iken, bu dönem itibarıyla konvansiyonel radyolojik yöntemlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Pneumopelvigrafi pelvik organların incelenmesi için kullanılmıştır. Overlerin ve uterusun izlenebildiği bu yöntemle, overlerin boyutu, konturları, kistik yada solid lezyon varlığı konusunda fikir vermiştir¹¹².



Şekil 7 Stein-Leventhal sendromu tanısı almış olan 11 yaşındaki kız hastanın pneumopelvigrafi görüntüsü¹¹²

Ultrasonografi ise rutin görüntüleme yöntemi olarak, yüksek çözünürlüklü sonografinin geliştirilmesi ile 1970 itibarıyla klinikte yerini bulmuştur. Aynı dönemde CC ve gonadotropinler ile ovaryan hiperstimulasyon da gündeme gelmiştir ve bu işlemin takip edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Monitorizasyonda over yanıtının en iyi göstergeleri olarak

kabul edilen ultrasonografik özellikler ve östradiol seviyesinin kullanılmasının hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riskini azaltacağı belirtilmiştir¹¹³. PKOS'nda sonografik görüntüleme ile ilgili ilk net tanımlamayı 1981 yılında Swanson yapmış⁵, bilateral büyümüş overlerde 2-6 mm arasında çapları olan, perifer yerleşimli çok

sayıda kistik yapıları polikistik over (PKO) görünümü olarak tanımlamış, aynı zamanda bu görünümde overleri olan kişilerde heterojen bir klinik spektrumdan bahsedilmiştir. Kişilerin %50 klasik özellikler (hirsutizm, obezite, menstrual düzensizlik) taşıdığını, %25 varyantlar olduğunu ve %25 klinik sorunu olmayan normal hastalar olduğunu belirtmiştir⁵. Orsini ve ark. 1985 yılında patolojide ovaryan hacim artışına dikkat çekmiş, sendromda ultrasonografik kriterlerin değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir¹⁴. Adams ve ark. multifoliküler ve polikistik over görünümlerinin ayrı tanımlamalarının yapıldığı bir klinik çalışma yapmıştır¹⁵. Adams ve ark. 1986 yılında anovulasyon ve idiopatik hirsutizmi olan hastalarda PKO görünümü sıklığını incelemiş, tanımlama olarak tek düzlemde, dens over stroması çevresinde dizilim gösteren, 2-8 mm çapında en az 10 follikülün anovuluar kadınlarda %57, idiopatik hirsutizmi olup adet düzensizliği olmayan hastalarda %92 oranında bu morfolojiyi izlemiş, idiopatik hirsutizm tanısının tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir⁶. Yüksek çözünürlüklü transvajinal ultrasonografi (TVUSG) cihazları kullanıma girdikten sonra over morfolojisini ameliyat görüntüsüne yakın bir şekilde gösterdiği görülmüştür. Bundan sonra ise USG'den elde edilen verilerin PKOS tanısında kullanılıp kullanılmayacağı tartışma konusu olmuştur^{3,9}.

PKO Sonografik Özellikleri

ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam toplantısında belirtilen PKO tanımı:

- En az bir overde çapları 2-9 mm arasında olan ≥ 12 follikül ve/veya artmış over hacmi ($>10 \text{ cm}^3$) olarak belirtilmiştir⁷. Hacim: $0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{derinlik}$
- Overler longitudinal ekseninde içten dışa incelenip, diğer iki ekseninde de işlem yapıp follikül sayısı kaydedilir.
- Follikül çapı üç esken çapının ortalamasını temsil eder.
- 10 mm üzerinde follikül veya korpus luteum saptanmışsa, hasta daha sonraki siklulardan birinde tekrar değerlendirilir.
- Hormonal preparatlar (oral kontraseptif) kullanan hastalarda, kullanım sırasında over volümünün azalması muhtemeldir.

- Sonografik inceleme mümkünse folliküler fazın 3-5. günleri arasında, uygun hastada tercihen TVUSG ile yapılmalıdır.
- PKO görünümünü tanımlamanın dışında, sonografik değerlendirme PKOS hastalarının ovulasyon indüksiyonu ve hiperstimulasyon ile ilgili risk ve tedavi monitorizasyonun yapılabilmesi için ve endometrial patolojilerin değerlendirilebilmesi için de önemlidir^{116, 117}.

1) Antral follikül sayımı

Antral follikül sayımı (AFC), over rezervinin yaş ve AMH ile birlikte en iyi belirteçlerinden biri olup, PKOS tanısında tanısal kriter olarak kullanımının dışında gonadotropin veya CC ile ovulasyon indüksiyonu, over stimülasyonu tedavi planı çizilmesinde, tedavi monitorizasyonunda ve OHSS riskinin öngörülmesinde de önemli bir belirteçtir. AFC çoğu çalışmada sağ ve sol over follikül sayısının ortalaması olarak belirtilmekle birlikte, Broekmans ve ark. yaptığı bir standardizasyon çalışmasında yardımcı üreme teknikleri uygulanacak hastalarda teknik olarak, 2B TVUSG ile yapılan değerlendirmenin yeterli olacağı, sağ ve sol overdeki follikül sayısının toplamının alınması önerilmektedir¹¹⁸. Follikül sayısı ve boyutları açısından günümüzde kullanılan kriterlerin temelleri Jonard ve ark. tarafından 2003 yılında, NIH kriterlerine göre tanı almış 214 PKOS hastası ile 112 normal bireyin katılımı ile gerçekleştirilen çalışmaya¹¹⁹ dayanmaktadır. Çalışmada 2B TVUSG ile değerlendirilen overlerdeki folliküller çaplarına göre gruplara ayrılmıştır (2-5 mm, 6-9 mm, 2-9 mm). Çalışmada PKOS hastalarının overlerinde 2-5 mm folliküllerin anlamlı olarak fazla olduğu, 6-9 mm follikül sayısının ise normal toplumdan farklı olmadığı belirtilmiştir. Follikül sayısı PKOS tanısı için yapılan 'receiver operating curve' (ROC) analizinde en kabul edilebilir ve optimal sensitivite (%75) ve spesifisiteye (% 99) follikül sayısı için tanısal sınır değer ≥ 12 (2-9 mm) follikül alındığında ulaşılmıştır¹¹⁹. Dewailly ve ark. 2007 yılında yaptığı retrospektif çalışmada¹²⁰ PKOS hastaları (Rotterdam kriterlerine göre) ile normal sağlıklı kontrol grubunun bilgileri kullanılmıştır. Follikül aresti (duraklaması) ile sonografik ve laboratuvar değerler arasındaki ilişki incelenmiş, follikül arestinin belirteci olarak menstrual durum alınmıştır. Çalışma sonucunda 2-5 mm follikül rezervi ile folliküler arest (menstrual düzensizlik) en güçlü ilişkiyi göstermiştir. Bunları

sırasıyla yaş ve açlık insülin seviyesi ile olan ilişki takip etmiştir. Bu ilişki, PKOS hastalarında özellikle 2-5 mm follikül sayısı ile korele olarak artmış bulunan AMH gibi intraovaryan otoinhibitör etkilere bağlanmıştır. Kristensen ve ark. tarafından yapılan çok yeni bir çalışmada 154 genç kadından (median yaş 20,1) oluşan bir kohortta menstrasyonun 3-5. günleri arasında yapılan sonografik değerlendirmede en az bir overinde ≥ 12 (2-9 mm) follikülleri olan hastaların örneklemin %80'ini oluşturduğu, bu sonucun yaş grubu ile ilgili olabileceği belirtilmiş ve Rotterdam kriterlerinin bu açıdan gözden geçirilmesi önerilmiştir¹²¹. Multikistik (multifoliküler) over tanımını, PKO tanımından farklı bir tanımdır. Multifoliküler over, üzerinde konsensus kararı olmaksızın stromal ekojenite göstermeyen, normal veya hafifçe artmış bir hacmi olan, 4-10 mm çapta, ≥ 6 follikül içeren overi tanımlar. Durum çoğunlukla hipotalamo-hipofizer seviyedeki düzenle ilişkilidir; normal puberte ve hipotalamik amenorede görülebilir¹¹⁵.

2) Over hacmi

Over hacmi, 2B ultrasonografi ile yapılan ölçümler için yayvan elips formülü ile hesaplanmaktadır ($0.5 \times \text{longitudinal çap} \times \text{ön-arka çap} \times \text{transvers çap}$). Bunun nedeni over yapısının küreden çok elipsoid olmasıdır. PKO yapısının küreye daha yakın olması nedeni ile formülde modifikasyon önerilmiştir ($\pi/6 \times \text{ön-arka çap}^2 \times \text{transvers çap}$)¹²². Rotterdam kriterlerine göre tanısal sınır 10 cm^3 olarak alınmıştır⁸.¹¹⁷. Bu sınır alındığında PKOS tanısı için spesifisite %98 olup, sensitivitesi %45 olup düşük bulunmaktadır. Optimal kabul edilebilir sensitivite ve spesifisite değerlerinin bulunmasına yönelik olarak ROC analizinin yapıldığı bir çalışmada¹²³ sonografik veriler kullanılmadan tanı alan hastalar (NIH- klasik tip) ile normal kontrol grubu kullanılmış, 2B TVUSG ile değerlendirme yapılmıştır. Over hacmi, ovaryan alan ve follikül sayısının tanısal gücü de karşılaştırılmıştır. Over hacmi için sınır 7 cm^3 olarak alındığında PKOS tanısı için en kabul edilebilir sensitivite (%68) ve spesifisite (%91) dengesinin sağlandığı belirtilmiştir. Tanısal eşik değerler arası farkın sebebinin, daha önceki çalışmalarda kriterlere uygun optimal görüntülemenin, uygun zamanda, dışlama kriterleri tam uygulanarak, multifoliküler overler ayırt edilerek yapılmamış olması olabileceği belirtilmiştir. Follikül sayısı ile over hacmi tanısal güç için eğri altında kalan alan (AUC: Area Under Curve) değeri

ile karşılaştırılmış olup, hacmin (AUC=0,905) tanısal olarak follikül sayısı (AUC=0,956) kadar güçlü bir tanısal yöntem olmadığı belirtilmiştir. Ovaryan alan ise esasen kullanımı yaygın olmayan, özel yazılımlarla veya (uzunluk X genişlik X $\pi/4$) formülü ile hesaplanan bir parametredir ve bu çalışmada follikül sayısı ile over hacmi arasında bir tanısal gücü olduğu saptanmıştır (AUC=0,941)¹²³. Bazı çalışmalarda¹²⁴ normal populasyon ortalamasının +2 standart deviasyon ve üstünün sınır olarak kullanılması önerilse de, normal dağılım göstermeyen verilerde geçerli olmamaktadır.

3) Stromal Ekojenite ve Alan

PKOS hastalarının overlerinin sonografik görüntülemesinde artmış stromal ekojenite olması dikkat çekici bir bulgudur. Ekojenite değerlendirmesi myometrial ekojenite referans alınarak yapılan subjektif bir değerlendirmedir. Yapılan çalışmalarda hesaplanmış 'stromal indekslerin' klinik sonuçlarla bağdaşmadığı görülmüştür¹¹⁶. Aynı zamanda stromal alan ve ekojenitenin uygulanması zor ve subjektif sonografik değerlendirme yöntemleri olması sebebiyle Rotterdam 2003 rutin uygulama rehberinde yer verilmemiştir¹²⁵. Stromal alan, folliküler alan ve hormonal parametrelerin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada stromal alanın androstenedion ve 17-OHP ile pozitif ilişkisi saptanırken, T, LH ve insülin seviyeleri ile böyle bir ilişki saptanmamış, folliküler alanın değerlendirilmesinin anlamlı bir endokrin ilişki göstermediği belirtilmiştir¹¹⁷. Bu çalışmadan sonra Fulghesu ve ark. yapılan bir araştırmada¹²⁴ stromal ve ovaryan alan ve hacim değerleri NIH kriterlerine göre tanı almış bir hasta grubunda androjen seviyeleri ile ilişkisi açısından değerlendirilmiş ve PKOS hastalarında kontrol hastalarına göre anlamlı derecede yüksek over hacmi, over alanı, stromal alan ve stromal/ovaryan alan (S/A) değerleri bulmuşlardır. Androjen değerleri ile en iyi korelasyon gösteren parametrenin S/A olduğunu, sınır değeri olarak 0,34 alındığını, tanısal sensitivitesinin %100 olduğunu belirtmişlerdir¹²⁴. Fulghesu ve ark. 2007 yılında yaptığı çok merkezli çalışmada¹²⁵ over hacmi, follikül sayısı, stromal/ovaryan alan (S/A) ile hormonal parametrelerin (LH, FSH, E2, AD, T, DHEAS, SHBG) ilişkisi incelenmiştir. Overlerin sonografik incelemesinde, sağ ve sol overlerin değerlerinin ortalaması alınarak değerlendirme yapılmıştır. Sonuçta tüm US parametrelerinin LH ile ilişkili olduğu, ayrıca stromal

alan, over hacmi, over alanı ve S/A'nın AD ve T ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır. En güçlü korelasyon S/A ile AD ve T arasında olup, S/A için ROC analizi ile belirlenen sınır değeri 0,32, over hacmi için 10,3 cm³ olarak belirtilmiştir¹²⁵.

4) Üç boyutlu (3B) USG

Üç boyutlu USG'nin hacim hesaplanmasında, doğruluğu 2B USG'ye göre daha yüksek bir tanısal modalite olduğu belirtilmiştir¹²⁶. Araştırmacıya ait ve araştırmacılar arası değişkenliğin azalması, kullanıcıya bağlı faktörlerin azaldığı daha objektif değerlendirme sağlayan tekrarlanabilir bir yöntem olması¹²⁷, USG inceleme süresinin daha kısa olması, kaydedilebilen veri sayesinde muayene sonrası analizin mümkün olması ve inversiyon modu olarak adlandırılan mod ile ekojenite ilkesine dayalı olarak hipoeoik folliküllerin boyut ve hacimlerinin belirlenebilmesi avantajları arasındadır. Avantaj sağladığı alanlardan diğeri ise çeşitli yazılımlarla birlikte follikül sayısı, hacim ve vaskülerite-akım analizleri gibi kantitatif analizler kadar stromal ekojenite gibi kalitatif analizlerde de objektif değerlendirme sağlayabilmesidir¹²⁸. Henüz klinikte yaygın kullanımını önerebilmek için gerekli veri

olmadığı, ekipmanın pahalı olduğu ve 2B sonografik incelemenin AFC için yeterli olduğu belirtilmiştir¹¹⁸. Allemand ve ark. 2006 yılında sınırlı sayıda hastayla yaptıkları çalışmada¹²⁹ 3B USG ile PKOS için, follikül sayısı tanısal sınırlarını belirlemeyi amaçlamışlar ve her bir overdeki follikül sayısı (FNPO) için tanısal sınır değerini $\geq 18-20$ olması gerektiğini, aksi takdirde Rotterdam kriterleri ile fazladan tanı alacak hastaların artacağını belirtmiş, belirledikleri sınırla ROC analizine göre 3B USG'de follikül sayısı için PKOS tanısında %100 sensitivite ve % 70 spesifisite sağlandığını rapor etmişlerdir¹²⁹. Yine de bu değerler Jonard ve ark. tarafından 2003 yılında bildirilen 2B USG follikül sayımı için verilen sensitivite ve spesifisiteye göre daha az kabul edilebilir bulunmuştur (%98 ve %75) ve kullanımda yer almamıştır. 3B ultrasosnografi ile volumetrik, follikül sayımına ve morfolojisine yönelik çalışmaların yanında ekojenite ve doppler ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan Jarvela ve ark.¹²⁸ VOCAL (Virtual organ computer-aided analysis imaging program) yazılımı ile donatılmış 3B USG çalışmasında ovaryan stromal

vaskularizasyon değerlendirmesinin dışında ‘mean gray (MG)’ olarak belirlenen stromal ekojenite bulguları da değerlendirilmiş, PKOS hastaları ile normal kontrol grubu arasında stromal vaskülarite belirteçleri ve ekojenite açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

5) Doppler İncelemeleri

PKOS tanısına yönelik doppler çalışmaları ilk olarak 2B USG incelemeleri ile başlamıştır. Sıklıkla tanımlanan belirteçler resistivite indeksi (RI), pulsatilite indeksi (PI) ve zirve (pik) sistolik hız (PSV:V_{max}) olmuştur.

RI: (Pik sistolik akım hızı-diastol sonu akım hızı)/ Pik sistolik akım hızı

PI: (Pik sistolik akım hızı-diastol sonu akım hızı)/ Ortalama akım hızı olarak tanımlanır.

Zaidi ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmada katılımcılar; normal katılımcılar, sonografik olarak PKO görünümü olanlar ve biyokimyasal hiperandrojenemisi ve/veya menstrual bozukluğu olan katılımcılar olmak üzere gruplara ayrılmış, sonuç olarak pulsatilite indeksi (PI) açısından gruplar arasında fark olmayıp, stromal maksimum sistolik kan akım hızı (PSV:V_{max}) sonografik, biyokimyasal-ovulatuvar patoloji saptanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur¹³⁰. Battaglia ve ark. hiperandrojenizmi olan hastalar ile kontrol grubunu ovaryan ve uterin arter doppler bulguları açısından karşılaştırmış, birinci grupta artmış pulsatilite indeksi ve azalmış ovaryan vasküler direnç (RI) bulgularına ulaşmışlardır¹³¹. Yapılan incelemelerde anlamlı sonuçlara ulaşılmış olsa da bu veriler doppler bulgularının PKOS’nda tanısal kriter olarak kullanılmasına yönelik yeterli taban oluşturamamış, rutin kullanımda yer bulamamıştır. Dopplerin 3B USG ile kullanımı ise 2000’li yıllarda gündeme gelmiştir. VOCAL dahil olmak üzere bazı ek yazılım ve donanımların kullanılmasıyla tüm over dokusunda vaskülarite ve akım paterninin incelenmesi mümkün olmuştur. Histogram analizleri sayesinde akım olan ve olmayan hacimler ayrılmış, power doppler modunun eklenmesiyle akım analizleri mümkün olmuştur. Birim hacimden alınan sinyal tanımı için ‘voksel’ terimi kullanılmıştır. Voksel bir ‘piksel’in 3 boyutlu karşılığıdır; piksel bir noktayı 2

boyutlu olarak tanımlarken, voksel bir noktayı 3 boyutlu uzayda tanımlayan grafik bilgisidir. Değerlendirmede kullanılan parametreler;

- Vaskülarite indeksi (VI): İncelenen hacimden alınan renkli doppler ekolarından yararlanılarak hesaplanan renkli voksellerin toplam voksellere oranıdır.
- Akım indeksi (FI): Renkli voksellerin akımı belirten ve 0 ile 100 arasında değişen değerlerinin ortalaması
- Vaskülarite–akım indeksi (VFI): Vaskülarite indeksi ile akım indeksinin birlikte değerlendirildiği değişkendir. Değeri 0 ile 100 arasında ifade edilir.

Konuyla ilgili ilk çalışmalardan biri, Pan ve ark.¹³² 2002 yılında yapılmıştır. Çalışmada normal kontrol grubu ile PKO, hiperandrojenizm veya oligomenore özelliklerinden en az biri olan hastalar grubu, 3B power doppler histogram analizi ile (VI), (FI) ve (VFI) değerleri için karşılaştırılmış, her üç değişken açısından PKOS grubu değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu bulgunun PKOS tanısında olabileceği gibi, over stimülasyonu tedavisinde artmış yanıtı tahmin etmek açısından da anlamlı olabileceğini belirtmişlerdir¹³². Power doppler sononografinin akıma daha hassas olması, açığa bağımlı aliasing etkisini saf dışı etmesi, tek kesit yerine tüm overin vaskülarite değerlerinin incelenebilmesi ve bu sayede araştırmacı bağımlı farklılıkları azaltması, seçilen alanın daha detaylı çalışılmasının sağlanması 3B doppler analizlerinin avantajlarını oluşturmaktadır.

6) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Transvajinal USG yönteminin bazı durumlarda hastalar tarafından kabul edilmemesi veya obez hastalarda optimal değerlendirmenin yapılamaması, pelvik transabdominal USG için ise hastaların mesanesinin optimum dolulukta olması gerekliliği, araştırmacıları yeni görüntüleme yöntemlerinin PKOS tanısındaki yerini araştırmaya yönlendirmiştir. Barber ve ark. yaptıkları bir çalışmada¹³³ PKOS tanısı için MRG kullanımının yerini araştırırken NIH ve Rotterdam kriterlerine uyan hasta grubu ile herhangi bir klinik ve biyokimyasal patolojisi olmayan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Over hacmi ve follikül sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark olduğu saptanmış, fakat buna rağmen tanının mutlaka biyokimyasal veya klinik bulgularla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.

BİREYLER ve YÖNTEM

PKOS tanısında USG değerlendirmesinin yeri 2003 yılında Rotterdam’da yapılan ESHRE /ASRM konsensus toplantısında vurgulanmıştır. Değerlendirme tanı kriterlerine eklendikten sonra yeni oluşan fenotipler ve sonografik değerlendirmenin iyileştirilmesi için tanısal sınırların belirlenmesi araştırma konularından biri olmuştur. Bir diğer konu ise yeni görüntüleme yöntemlerinin ve ek yazılım-donanım programların tanıya yapacağı katkıdır. Yapılmış olan çalışmaların çoğunluğunda örneklem infertilite kliniklerine başvuran katılımcılardan oluşmaktadır. Bu çalışmada ‘seçilmemiş örneklemden’ katılımcıların klinik, biyokimyasal ve USG bulguları doğrultusunda NIH, Rotterdam ve AEPS kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalar ve kontrol grubu (düzenli adet gören, hiperandrojenizmi bulunmayan ve PKO görünümü olmayan katılımcılar) olarak gruplanmasını takiben, 2B ve 3B USG modalitesi ile follikül sayımı, over hacmi ve stromal göstergelerin gruplar arası dağılımının, 2B ve 3B USG modalitelerinin uyum-güvenilirliğinin ve ikincil olarak over vaskularizasyonunun göstergesi olan 2B ile 3B doppler parametrelerinin PKOS hastaları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Tasarımı

Çalışma tek merkezli, PKOS için yapılan kesitsel bir taramada gerekli değerlendirmeleri tamamlanan hastaların dahil edildiği bir çalışmadır. Çalışma tasarımını takiben Hacettepe Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi araştırmalar ve İlaç Yerel Etik Kurulu 19 Ekim 2009 tarihli, (Dosya no:HEK-09-160 Karar no: 39) onayı alınmıştır.

Hasta ve kontrol grupları

Çalışmanın yapılabilmesi için Hacettepe Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi araştırmalar ve İlaç Yerel Etik Kurulu 19 Ekim 2009 tarihli, (Dosya no:HEK-09-160 Karar no: 39) onayı alınmasını takiben, 09 Aralık 2009 ile 29 Nisan 2010 tarihleri arasında Maden Tetkik Arama (MTA) Genel Müdürlüğü Doktorluk binasında konumlandırılan Genel Kadın Sağlığı Taraması birimine başvuran 18- 45 yaş arası katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, hastaların ulaşım bilgileri, medikal durumları ve geçmişleri sorgulanıp, fizik muayeneleri yapılmıştır. Bu çalışmada ‘seçilmemiş

örneklemeden' katılımcılar klinik, biyokimyasal ve USG bulguları doğrultusunda NIH, Rotterdam ve AEPS kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalar ve kontrol grubu (düzenli adet gören, hiperandrojenizmi bulunmayan ve PKO görünümü olmayan katılımcılar) olarak gruplanmıştır.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerin tümünü sağlayan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir:

- 18-45 yaş arası premenopozal kadın gönüllüler,
- Çalışma hakkında bilgilendirilen ve kendisi veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş olur alınan bireyler,
- En az 2B ve mümkün olan hastalarda 3B ultrasonografik değerlendirilmesi yapılabilen bireyler.

Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden en az birini sağlayan gönüllüler çalışma dışı bırakılmıştır;

- Postmenopozal veya 18-45 yaş sınırları dışında olan bireyler,
- Çalışma ile ilgili bilgilendirilip, katılım için onam vermeyen bireyler,
- 2B ve 3B ultrasonografik değerlendirmesi yapılamayan bireyler,
- Bilateral ooferektomi geçirmiş olan bireyler.

Tedavi ile ilişkili seçim hatasını önlemek amacıyla; doğum kontrol hapı, progestin ya da insülin duyarlılaştırıcı ajan kullanan kadınlar çalışma dışı bırakılmamıştır. Bunun dışında herhangi bir nedenle ilaç kullanan hastalar da çalışma dışı bırakılmamıştır.

Demografik Veriler – Tıbbi Geçmiş

Çalışmaya dahil edilen gönüllü bireylerin her biri için doldurulan standart veri toplama formunda bireylerin sosyodemografik bulguları, kullandıkları ilaçlar, var olan hastalıklar, jinekolojik öyküleri (menstrüel düzen, doğum, düşük vb.), hiperandrojenizm semptomlarının olup olmadığı (hirsutizm, akne, androjenik alopesi) yer almaktadır. Doğum kontrol hapı kullanmakta olanların bu ilaca başlamadan önceki adet düzenleri hakkında bilgi edinilmiş ve kaydedilmiştir.

Yapılan fizik incelemede kan basıncı, boy, vücut ağırlığı, bel ve kalça çevresi ölçümleri ve modifiye Ferriman Gallwey skorlaması (mFGS) ile vücutta dokuz

bölgede kıl dağılımı değerlendirilip kaydedilmiştir. Bu işlemi tamamlanan ve menstrual siklusun 2-7. günlerinde olan katılımcılara pelvik USG uygulanıp (gerek görülen gönüllülerde sözlü olur veriler ise transvajinal ultrasonografi-TVUSG), hormonal ve biyokimyasal tetkikler için kan alınmıştır.

USG Değerlendirmesi

Değerlendirme General Electric Voluson IVF® (Penta Elektronik, İstanbul) ultrasonografi cihazı, RIC 5-9Mhz (transvajinal) ve AB 2-7Mhz (abdominal) probları kullanılarak yapılmıştır. Standart olarak pelvik USG değerlendirmesinde, her bir over için, antral follikül sayımı, over hacmi hesaplaması (0,50 X uzunluk X genişlik X derinlik), menstrual döngünün 2-7. günleri arasında yapılmıştır. Katılımcı bireylerden 10 mm'den büyük follikülleri olan var ise 1-2 siklus sonra tekrar erken folliküler fazda sonografik folliküler değerlendirme için tekrar çağırılmıştır. İkinci değerlendirmeleri nihai kabul edilmiş ve hesaplarmaya dahil edilmiştir. Transvajinal ultrasonografi değerlendirmesi yapılan hastalarda 2B USG değerlendirmesinde ek olarak her bir over için stromal vasküler resistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) hesaplanmıştır. Ek yazılım programları olarak VOCAL (Virtual organ computer-aided analysis imaging program) ve Sono-AVC (sonographic automated volume counter) kullanılmıştır. Değerlendirilen parametreler; her bir over için antral follikül sayısı, over hacmi, follikül hacmi, total ovaryan vaskülarizasyon ve akım değerlendirme için 3B power doppler histogram analizi (Bkz. Şekil 9) ile vaskülarite indeksi (VI), akım indeksi (FI) ve vaskülarite-akım indeksi (VFI) hesaplanmıştır. Overler arası farklılıklar t-test ile değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı fark olmadığı için değerlerin ortalaması alınmıştır. Uygun görüntüleme sağlanamayan hastaların veya overlerin değerleri çalışma verilerine dahil edilmemiştir. Tüm USG değerlendirmeleri tek doktor tarafından yapılmıştır.

Kan örnekleri ve analizi

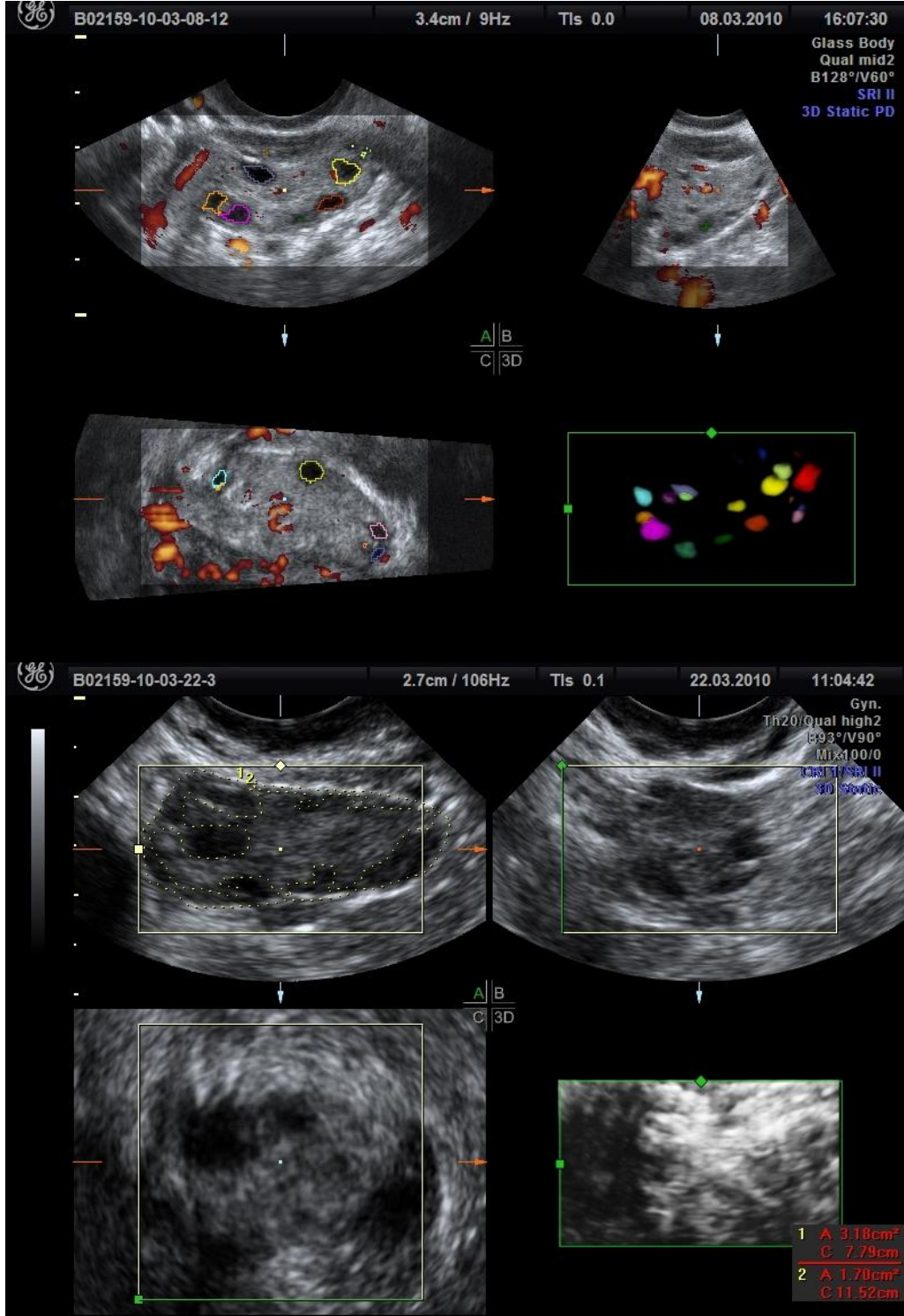
Menstrual döngüsünün 2-7. günleri arasında olan ve en az 10 saatlik açlığı olan, kullanmakta olduğu hormonal medikasyonu almamış olarak gelen katılımcılardan sabah saat 08:00- 10:00 arasında biyokimyasal değerlendirme için örnek alınmıştır. Doğum kontrol hapı ve hormon ilacı kullanan bayanlardan kan örnekleme

ilaçlarına ara verdikleri günlerde ve yine adet kanamasının 2-7. Günleri arasında yapılmıştır.

Yapılan hormonal ve biyokimyasal tetkikler; total testosteron, androstenedione (AD), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17 hidroksiprogesteron (17-OHP), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), adetleri düzenli ancak hirsutizm, oligomenore ya da PCO olan kadınlarda 21. gün progesteron düzeyi çalışılmıştır. Oligomenore olan hastalarda ek olarak tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin(Prl) çalışılmıştır.



Şekil 8 A (Üst) ve B (Alt)



Şekil 8 C (üst) ve D (Alt)

Şekil 9 Kullanılan 3B USG değerlendirme yöntemleri A Longitudinal ekseninde 60° rotasyonlarla over sınırlarının çizilmesini takiben over hacminin hesaplanması B Bulunan over hacmindeki vaskülarizasyon parametrelerinin yardımcı yazılım (VOCAL) tarafından hesaplanması C Yardımcı yazılım (Sono-AVC) tarafından follükül sayısı ve hacminin belirlenmesi (işlemden geçirilmiştir) D Stromal ve ovaryan alanların hesaplanması

PKOS tanısı ve tanımlar

Katılımcıların fenotiplerinin belirlenmesinde kullanılan tanımlar aşağıdaki gibidir:

Ovulatuvar disfonksiyon (Oligomenore- Polimenore- Amenore)

- ≥ 35 gün aralarla menstrual döngü veya ≤ 8 döngü /yıl
- ≤ 23 gün aralarla menstrual döngü (polimenore)
- PKO veya hirsutizmi olan, döngüleri düzenli hastada 21. gün Progesteron < 5 ng/ml.

Hiperandrojenizm

- mFGSkoru ≥ 6 ve/veya
- Hiperandrojenemi, total testosteron, androstenedion, DHEAS, FAI (üst 95 persentil) değerlerinden herhangi biri kontrol grubunun (menstrual bozukluğu olmayan, PKO görünümü olmayan ve hirsutizm skoru ≤ 5 olan hastalar) 95. persentil değerlerinin üstünde ise var kabul edilmiştir.

Polikistik Over Morfolojisi

- Rotterdam (2003) kriterlerine göre en az bir overde ≥ 12 antral follikül ve/veya over hacmi $\geq 10\text{cm}^3$ ise var kabul edilmiştir.

İlişkili hastalıkların ekarte edilmesi

Şüpheli PKOS olgularında;

- 17(OH)P (17(OH)P > 2 ng/ml ise ACTH stimülasyon testi)
- Prolaktin (oligomenore)
- TSH (oligomenore) bakılmıştır.

Elde edilen veriler katılımcıya özel dosyaya, takiben özel yazılım programı içeren çalışma bilgisayarına kaydedilmiş, çalışma bitiminde SPSS programına aktarılarak, istatistiksel analize hazır hale getirilmiştir.

PKOS tanısı için NIH 1990, Rotterdam 2003 ve AEPS 2006 tanı kriterleri özetle şu şekilde kabul edilmiştir:

1990 NIH tanı kriterleri

- Kronik anovülasyon/oligomenore
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*

- Oligomenore/anovülasyon
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

AES 2006 tanı kriterleri

- Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm
- Over disfonksiyonu: Oligomenore/anovülasyon ve/veya polikistik overler
- Diğer androgen aşırılığı veya benzeri hastalıkların ekarte edilmesi.

Kontrol grubu

Kontrol grubu hastaları PKOS tanı kriterlerinin hiç birine sahip olmayan, düzenli menstrual siklusları olan, hirsutizm skoru ≤ 5 olan, ultrasonografik değerlendirmede PKO görünümü olmayan katılımcı bireylerin oluşturduğu gruptur.

İstatistik Yöntem

Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası farkları Pearson Ki-Kare ve Fisher Exact testleri ile belirlendi. Bağımsız sayısal değişkenlerin gruplar arası farkları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann-Whitney U-testi ile değerlendirildi. Bağımlı sayısal değişkenler, farklar normal dağılım koşulunu sağlamadığından Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman Korelasyon analizi ile, uyum Cronbach's Alpha katsayısı ile incelendi. Analizlerde alfa anlamlılık düzeyini $<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 18-45 yaş arasında olan toplam 456 katılımcı değerlendirme için başvurmuş ve tıbbi bilgileri alınıp, fizik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan ve değerlendirmeleri tamamlanan 392 kişi mevcuttur.

Katılımcılar arasında hiçbir klinik (menstrual düzensizlik, hirsutizm), biyokimyasal veya ultrasonografik olarak PKO bulgusu olmayan 190 kişilik gruba ait veriler, istatistik çalışmalarında kontrol grubu olarak kullanılmıştır. NIH kriterlerine göre 24 katılımcı, AEPS kriterlerine göre ise 60 katılımcı, Rotterdam kriterlerine göre ise 78 katılımcı PKOS grubuna dahil edilmiştir. Bir katılımcı birden çok tanı grubuna dahil olabilir. Hastaların %6,6'sı son 3 ay içinde oral kontraseptif kullanmış olup, bu hastaların %46'sı oligomenore ve/veya hirsutizm nedeni ile tedavi almıştır.

NIH kriterlerine göre PKOS grubuna dahil olan hastalar ile kontrol grubunu oluşturan katılımcılar demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu katılımcı grubu 24 kişiden oluşmakta olup, 3B görüntüleme tüm parametreleriyle yalnızca bir hastada yapılabilmektedir. NIH kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastaların özellikleri ve kontrol grubu ile karşılaştırmaları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3 PKOS (NIH) grubu ile kontrol grubunun klinik–demografik özellikleri

	Kontrol (n=190)		PKOS (NIH) (n=24)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	35,8	6,4	27,3	6,4	<0,001
Boy	161,0	6,6	161,6	6,7	0,640
Kilo	62,4	10,8	65,5	11,0	0,121
VKİ	24,1	4,1	25,1	4,2	0,287
Bel cevresi	76,6	9,0	77,6	10,1	0,650
Kalca cevresi	99,0	7,7	101,4	8,2	0,148
Bel/kalca ç. oranı	0,8	0,1	0,8	0,1	0,651
Yılda ortalama adet	12,5	1,0	9,3	4,4	<0,001
Total mFGSkoru	1,4	1,5	5,0	3,5	<0,001
17 OHP	0,5	0,3	0,8	0,4	<0,001
Androstenedion	1,6	0,5	3,0	1,1	<0,001
Total testosteron(ng/dl)	25,8	9,6	47,6	13,1	<0,001
DHEAS	1764,7	691,5	2433,3	866,3	<0,001
SHBG	66,6	45,6	58,9	41,1	0,179
FAI	1,7	1,0	4,0	2,7	<0,001

Gruplar arasında yaş, yılda ortalama adet sayısı, hirsutizm skorları, androjen parametrelerinde anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$). Vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça çevresi oranı ve SHBG değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (Bkz. Tablo 3).

Ultrasonografik değerlendirmenin tanısal olarak yerinin olmadığı NIH kriterlerine göre tanı alan grup ile kontrol grubunun 2B ve 3B USG verilerinin dağılımı Tablo 4’de belirtilmiştir.

Tablo 4 PKOS (NIH) grubu ile kontrol grubunun ultrasonografik özellikleri

	Kontrol(n=190)			PKOS(NIH)(n=24)			p
	N	Ortalama	SD	N	Ortalama	SD	
2B ultrasonografi							
Folikül sayısı	190	11,4	4,9	24	25,9	10,3	<0,001
Over başına follikül sayısı	190	5,7	2,4	24	12,9	5,1	<0,001
Over hacmi	184	5,2	1,7	24	8,4	2,6	<0,001
Stromal/ovaryan alan	152	0,52	0,1	22	0,50	0,1	0,004
Doppler RI	113	0,6	0,1	12	0,6	0,1	0,907
Doppler PI ₂	113	1,1	0,4	12	1,1	0,4	0,706
3B ultrasonografi							
Folikül sayısı	100	11,7	6,4	7	31,6	8,8	<0,001
Over başına follikül sayısı	119	5,6	3,2	9	15,5	5,4	<0,001
Over hacmi	118	7,3	2,3	8	9,9	1,3	0,001
Folikül hacmi	23	1,6	0,8	1	1,4	.	0,885
Stromal hacim	22	5,8	1,9	1	7,8	.	0,291
Stromal/ovaryan hacim	22	0,8	0,1	1	0,8	.	0,366
VI	125	1,6	1,6	9	1,7	1,2	0,769
FI	126	29,0	4,3	9	30,6	3,3	0,186
VFI	126	0,5	0,5	9	0,6	0,4	0,563

NIH kriterlerine göre tanı alan hastalardan yalnız bir kişiye 3B USG değerlendirmesi tam olarak yapılabildiği görülmüştür. Bu nedenle birtakım istatistik analizlerinde 3B veriler kullanılmamıştır. Antral follikül sayısı, over başına follikül sayısı, over hacmi ve stromal/ovaryan alan açısından gruplar anlamlı derecede farklıdır (Bkz. Tablo 4)

Tablo 5 PKOS (Rotterdam) grubu ile kontrol grubunun klinik – demografik özellikleri

	Kontrol (n=190)		PKOS(Rotterdam) (n=78)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	35,8	6,4	28,8	6,8	<0,001
Boy	161,0	6,6	161,6	6,1	0,394
Kilo	62,4	10,8	64,0	10,8	0,162
VKİ	24,1	4,1	24,5	4,2	0,439
Bel çevresi	76,6	9,0	77,0	10,1	0,941
Kalça çevresi	99,0	7,7	99,8	8,4	0,493
Bel/kalça ç. Oranı	0,8	0,1	0,8	0,1	0,662
Yılda ortalama adet	12,5	1,0	11,1	3,4	<0,001
Total mFGSskoru	1,4	1,5	4,6	3,3	<0,001
17 OHP	0,5	0,3	0,8	0,4	<0,001
Androstenedion	1,6	0,5	2,5	1,0	<0,001
Total testosteron (ng/dl)	25,8	9,6	40,7	14,3	<0,001
DHEAS	1764,7	691,5	2484,5	1028,2	<0,001
SHBG	66,6	45,6	52,2	31,5	0,001
FAI	1,7	1,0	3,6	3,0	<0,001

Gruplar arasında yaş, yılda ortalama adet sayısı, hirsutizm skorları, androjen parametreleri nde anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$). VKİ ve bel/kalça çevresi oranı değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (Bkz. Tablo 5). NIH grubundan farklı olarak SHBG değerleri de kontrol grubuyla farklılık göstermektedir.

Tablo 6 PKOS (Rotterdam) grubu ile kontrol grubunun ultrasonografik özellikleri

	Kontrol (n=190)			PKOS(Rotterdam) (n=78)			p
	N	Ortalama	SD	N	Ortalama	SD	
2B ultrasonografi							
Folikül sayısı	190	11,44	4,86	78	25,82	7,25	<0,001
Over başına folikül sayısı	190	5,72	2,43	78	12,91	3,63	<0,001
Over hacmi	184	5,21	1,72	78	8,08	2,33	<0,001
Stromal/ovaryan alan	152	0,52	0,08	73	0,49	0,09	0,007
Doppler RI	113	0,58	0,08	42	0,58	0,08	0,658
Doppler PI	113	1,06	0,38	42	0,98	0,29	0,484
3B ultrasonografi							
Folikül sayısı	100	11,71	6,37	36	26,25	8,66	<0,001
Over başına folikül sayısı	119	5,63	3,17	39	12,99	4,70	<0,001
Over hacmi	118	7,30	2,32	38	9,81	3,25	<0,001
Folikül hacmi	23	1,60	0,80	21	2,13	0,99	0,043
Stromal hacim	22	5,80	1,95	21	8,53	3,09	0,002
Stromal/ovaryan hacim	22	0,78	0,09	21	0,80	0,07	0,846
VI	125	1,64	1,59	38	2,24	1,43	0,004
FI	126	28,99	4,33	38	31,20	3,82	0,003
VFI	126	0,51	0,50	38	0,75	0,54	0,001

Rotterdam kriterlerine göre tanı alan grup ile kontrol grubu arasında 2B ve 3B USG değerlendirmesinde antral follikül sayısı, over başına follikül sayısı, over hacmi değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttur. Ek olarak 2B incelemede stromal/ovaryan alan oranı da gruplar arasında farklılık göstermektedir, doppler değerlerinde gruplar arası fark bulunamamıştır. 3B incelemede ise tanı grubunda kontrol grubuna göre folikül hacmi, stromal hacim ve vaskülarizasyon doppler değerleri anlamlı derecede yüksektir (Bkz. Tablo 6).

Tablo 7 PKOS (AEPS) grubu ile kontrol grubunun klinik–demografik özellikler

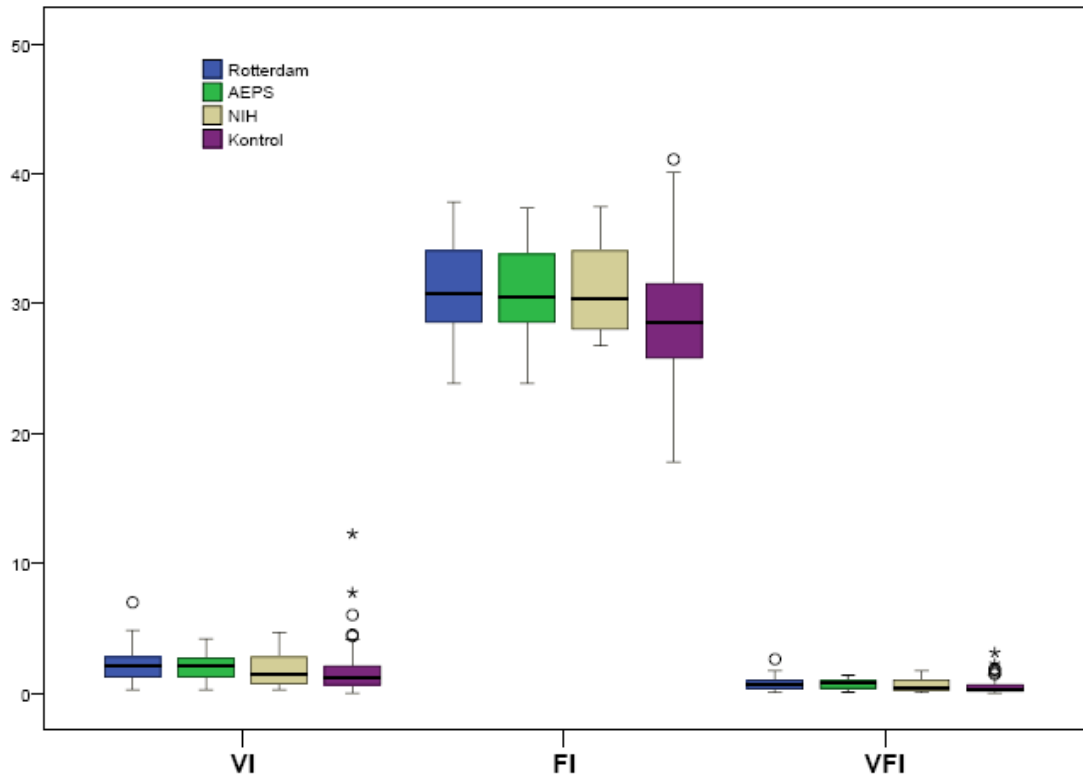
	Kontrol (n=190)		PKOS(AEPS)(n=60)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	35,8	6,4	28,0	6,7	<0,001
Boy	161,0	6,6	160,8	6,1	0,883
Kilo	62,4	10,8	63,3	10,8	0,380
VKİ	24,1	4,1	24,5	4,1	0,449
Bel çevresi	76,6	9,0	76,2	9,3	0,753
Kalça çevresi	99,0	7,7	99,2	8,4	0,854
Bel/kalça Oranı	0,8	0,1	0,8	0,1	0,541
Yılda ortalama adet	12,5	1,0	11,2	3,3	0,002
Total mFG Skoru	1,4	1,5	5,4	3,3	<0,001
17 OHP	0,5	0,3	0,8	0,4	<0,001
Androstenedion	1,6	0,5	2,7	1,0	<0,001
Total testosteron(ng/dl)	25,8	9,6	30,1	9,6	<0,001
DHEAS	1764,7	691,5	2676,2	1045,9	<0,001
SHBG	66,6	45,6	53,1	32,2	0,007
FAI	1,7	1,0	3,9	3,4	<0,001

Gruplar arasında yaş, yılda ortalama adet sayısı, hirsutizm skorları, androjen parametreleri nde anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0,001$). VKİ ve bel/kalça çevresi oranı değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (Bkz. Tablo 7). NIH grubundan farklı olarak, Rotterdam grubuna benzer şekilde SHBG değerleri de kontrol grubuyla farklılık göstermektedir.

Tablo 8 PKOS (AEPS) grubu ile kontrol grubunun ultrasonografik özellikleri

	Kontrol (n=190)			PKOS(AEPS) (n=60)			p
	N	Ortalama	SD	N	Ortalama	SD	
2B ultrasonografi							
Folikül sayısı	190	11,44	4,86	60	25,82	7,54	<0,001
Over başına folikül sayısı	190	5,72	2,43	60	12,91	3,77	<0,001
Over hacmi	184	5,21	1,72	60	7,99	2,19	<0,001
Stromal/ovaryan alan	152	0,52	0,08	58	0,49	0,09	0,003
Doppler RI	113	0,58	0,08	33	0,57	0,09	0,342
Doppler PI	113	1,06	0,38	33	0,97	0,32	0,247
3B ultrasonografi							
Folikül sayısı	100	11,71	6,37	24	27,17	8,43	<0,001
Over başına folikül sayısı	119	5,63	3,17	27	13,33	4,78	<0,001
Over hacmi	118	7,30	2,32	26	9,54	1,94	<0,001
Folikül hacmi	23	1,60	0,80	13	1,78	0,47	0,263
Stromal hacim	22	5,80	1,95	13	7,71	2,04	0,013
Stromal/ovaryan hacim	22	0,78	0,09	13	0,81	0,06	0,657
VI	125	1,64	1,59	26	2,16	1,20	0,012
FI	126	28,99	4,33	26	31,21	3,83	0,011
VFI	126	0,51	0,50	26	0,72	0,43	0,005

AEPS kriterlerine göre tanı alan grup ile kontrol grubu arasında 2B ve 3B USG değerlendirmesinde antral follikül sayısı , over başına follikül sayısı, over hacmi değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttur. Ek olarak 2B incelemede stromal/ovaryan alan oranı da gruplar arasında farklılık göstermektedir, doppler değerlerinde gruplar arası fark bulunamamıştır. 3B incelemede ise tanı grubunda kontrol grubuna göre stromal hacim ve vaskülarizasyon doppler değerleri anlamlı derecede yüksektir (Bkz. Tablo 8).

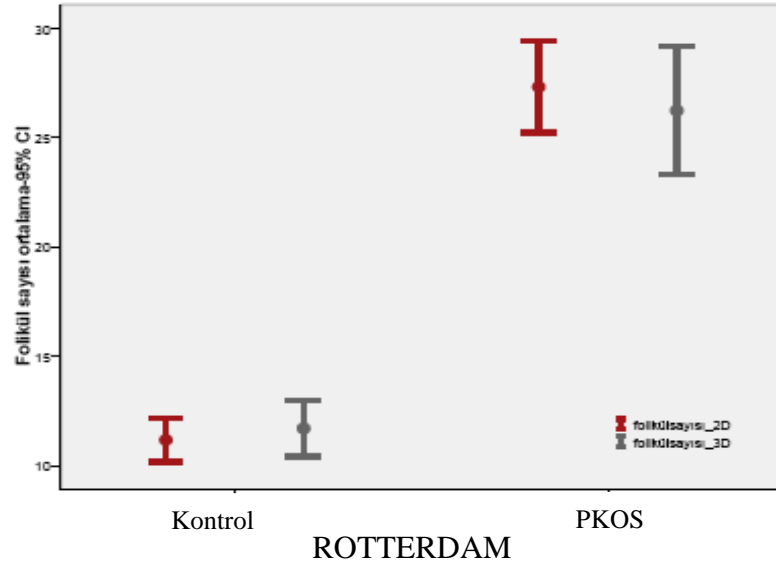


Şekil 9 Farklı tanı kriterlerine göre PKOS grupları ve kontrol grubunun, 3B doppler parametreleri dağılımı

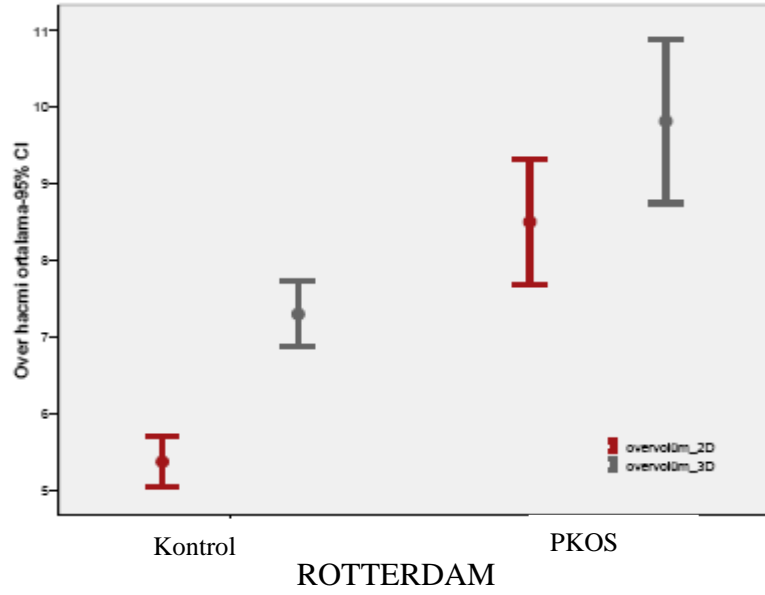
NIH, Rotterdam, AEPS kriterlerine göre tanı alan bireyler ile kontrol grubu bireylerinin 3B doppler değerlendirmesi ile elde edilen verilerinin dağılımı Şekil 9’da görülmektedir.

2B ile 3B USG verilerinin uyumluluk çalışması

Folikül sayısı ve over hacmi açısından 2B ve 3B USG için yapılan güvenilirlik testleri sonucunda, folikül sayısı için Cronbach’s alpha katsayısı: 0,921, over hacmi uyumluluğu için Cronbach’s alpha katsayısı: 0,867 olarak bulunmuştur.



Şekil 10 2B ve 3B USG incelemesi ile belirlenen toplam follikül sayısının, PKOS(Rotterdam) ve kontrol grubunda dağılımı



Şekil 11 2B ve 3B USG incelemesi ile belirlenen over hacminin PKOS (Rotterdam) ve kontrol grubunda dağılımı.

3B doppler indeksleri ile follikül sayısı ve over hacmi ilişkisi

Follikül sayısı ve over hacmi ile 3B power doppler analizinde kullanılan indeksler olan vaskülarite indeksi, akım indeksi ve vaskülarite akım indeksi ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir

Tablo 9 Follikül sayısı ve over hacmi ile 3B power doppler indekslerinin ilişkisi

	Follikül sayısı 2B		Follikül sayısı 3B		Over hacmi 2B		Over hacmi 3B	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
VI-3B	0,335	<0,001	0,223	0,002	0,124	0,065	0,078	0,259
FI-3B	0,318	<0,001	0,213	0,003	0,233	<0,001	0,214	0,002
VFI- 3B	0,348	<0,001	0,226	0,002	0,158	0,018	0,122	0,078

Her üç indeks için 2B ve 3B folikül sayısı ile anlamlı korelasyon saptanmış olup, over hacminin yalnız akım indeksi ile anlamlı korelasyonu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) tanısında farklı tanı kriterlerinin ve tanıda ultrasonografinin yeri 20 yılı aşkın bir süredir sorgulanmaktadır. Yeni yazılım ve donanım destekleri ile tanısız güvenilirliği artan 3B USG'nin kullanımda yerini bulmaya başlamasına rağmen 2B USG ile karşılaştırıldığında PKOS tanısında önemi ve yerini sorgulayan çalışmalar sınırlı sayıdadır^{129, 134, 135}. Daha önce Türk toplumunda seçilmemiş bir örnekleme PKOS fenotipleri ve ultrasonografi modaliteleriyle ilgili bir çalışmanın yapılmamış olmasını da belirtmek gerekir.

Daha önce literatürde yapılan prevalans ve fenotip çalışmalarının^{1, 35, 36} çoğunda ultrasonografi modalitesini tanısız kriter olarak kabul etmeyen NIH tanı kriterleri kullanılmıştır. Nitekim ultrasonografik değerlendirme, özellikle Rotterdam kriterleri kullanıldığında tanı sıklığını neredeyse 2-3 katına çıkarmaktadır². Bu nedenle fazladan tanı alan hasta sayısını minimuma indirip, PKOS kliniğinden etkilenen ve metabolik açıdan da risk taşıyan hastaları gözden kaçırmamak için, tanı sıklığını bu derecede etkileyen bir kriteri en yüksek doğrulukla kullanabilmek amacıyla tanısız açıdan değerli olan parametreleri seçmek ve tanısız sınırları optimize etmek büyük önem taşımaktadır.

PKOS tanı kriterleri ve farklı kriterlerin klinik ve metabolik durumu değerlendirme kabiliyetleri üzerine yapılan çalışmalarda son birkaç yıla kadar yalnız NIH kriterleri kullanılmakta iken, Belosi ve ark. 2006 yılında yaptığı çalışmada¹³⁶ NIH kriterleri ile birlikte Rotterdam kriterleri de kullanılmıştır. Ancak bu çalışmada katılımcılar anovulatuvar ve/veya hiperandrojenik kadınlar olup, kontrol grubunda da bu kriterlerin yalnızca birini taşıyan ve sonografik olarak da PKO görünümü olmayan hastalar alınmıştır. PKO tanımı için Adams'ın 1985 yılında yaptığı¹¹⁵ 2-8 mm arası >10 follikül ve stromal ekojenite artışı temel alınmış, tanıma 'stromal/ovaryan alan oranı' eklenmiştir. Bu oran için Fulghesu ve ark. 2001 yılında yaptığı tanımlama temel alınmıştır. NIH kriterlerine göre tanı alan hastalar, Rotterdam kriterlerine göre tanı alan hastalarla karşılaştırıldığında metabolik ve hormonal olarak belirgin değer yüksekliklerinin olduğu ve farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Total over hacmi ve stromal/ovaryan alan oranının da NIH grubunda Rotterdam grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmiştir¹³⁶. Ülkemizde Hassa ve ark. tarafından düzenlenen bir çalışmada¹³⁷ da infertilite kliniğine oligomenore veya klinik

hiperandrojenizm şikayeti ile başvuran bireyler, Rotterdam kriterlerine göre PKOS ve kontrol grubu olarak ayrılmış, kontrol grubunda yalnız hiperandrojenizmi veya yalnız anovulasyonu olan katılımcılar bulunmuştur. Gruplar arasında androjen değerleri ve LH açısından PKOS grubunun değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olup, SHBG değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Açlık insülin, VKİ ve bel/kalça çevresi oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hiperandrojenizm veya anovulasyonla birlikte, PKO görünümünün hasta için uzun dönem komplikasyonlarla ilgili ileri değerlendirmeler açısından uyarıcı olduğu belirtilmiştir¹³⁷.

Biz de çalışmamızda NIH, Rotterdam, AEPS kriterlerine göre tanı alan PKOS hastaları ile ovulatuar, hiperandrojenizmi olmayan ve sonografik olarak PKO görünümü olmayan katılımcılardan oluşan kontrol grubu katılımcılarını karşılaştırdık. Her üç kriter grubuna göre tanı alan hastalarla kontrol grubu arasında androjenler, FAI, yıllık ortalama adet sayısı, total mFGS beklendiği üzere anlamlı olarak farklı idi. SHBG ise gruplar arasında Rotterdam ve AEPS hastalarında anlamlı derecede düşük olup, NIH hasta grubunda düşük bulunmuş, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,179$). NIH grubu hastalarının sayı olarak kontrol grubunu oluşturan hastalara oranla oldukça düşük olması, oral kontraseptif kullanmış olan hastaların çoğunlukla bu grupta olması biyokimyasal sonuçların dağılımını açıklayabilir.

NIH hastaları grubunda teknik olarak optimal değerlendirme yapılamayan hastalar olması ve hasta grubunun az sayıda katılımcı içermesi nedeni ile 3B USG parametrelerinde gruplar arasında istatistik değerlendirme güçlü bir şekilde yapılamamıştır, bu nedenle yalnız 2B parametreler incelenmiştir.

Rotterdam ve AEPS PKOS tanı gruplarında sonografik değerlendirme tanısal olarak yönlendiricidir. Bu tanı grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2B ve 3B USG değerlendirmesinde AFC, over başına follikül sayısı, over hacmi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pache ve ark. 1993 yılında oligomenoreik hastalarda yaptıkları çalışmada¹³⁸ 2B USG incelemesi sonucu ulaşılan over hacmi, follikül sayısı, stromal ekojenisitenin, serum LH ve testosteron ile anlamlı korelasyon gösterdiğinin saptanması, tanısal alanda bu parametreler üzerine çalışılmasını sağlayacak referans bir bilgi teşkil etmiştir¹³⁸.

Over hacmi ve follikül sayısı ile ilgili 2B USG çalışmalarında en çok ilgi çeken konu tanısal sınırların belirlenmesi olmuştur. Bu konuda follikül sayısı ve over hacmi için en yüksek tanısal sensitivite ve spesifisiteye ulaşabilmek için ROC analizleri yapılmış, tanısal gücü belirlemek içinse AUC değerleri karşılaştırılmıştır. Rotterdam konsensus kararlarını destekleyen ve eleştiren farklı sonuçlara ulaşılmıştır^{117, 119, 123}. Bu çalışmalardan biri, Jonard ve ark. 2005 yılında yaptığı ve over hacmi, follikül sayısı ve ovaryan alanın tanısal sınırları yanında tanısal değerlerinin de değerlendirildiği çalışmadır. Çalışmada eğri altında kalan alan (AUC) analizi ile de parametrelerin tanısal güçleri değerlendirilmiştir. Over hacmi için tanısal sınırın 7 cm³ olması halinde PKOS tanısı açısından sensitivite %68 ve spesifisite % 91 olup, sensitivitenin artırılabilceğini fakat spesifisitenin kabul edilemez değerlere yaklaşacağını belirtmiştir. Follikül sayısı ile over hacmi, tanısal güç açısından eğri altında kalan alan (AUC) değeri ile karşılaştırılmış olup, hacmin (AUC=0,905) tanısal olarak follikül sayısı (AUC=0,956) kadar güçlü bir tanısal yöntem olmadığı belirtilmiştir. Over hacmi için 8-15 cm³ arası sınır değerler farklı çalışmalarda^{115, 124, 139} belirlenmiş olup, bu heterojenite ultrasonografi yöntemindeki farklılıklar, menstrual dönemdeki herhangi bir zamanda hacim ölçümü yapılması, araştırmacıya ait ve araştırmacılar arası farklılıklar ve >10 mm folliküllerin varlığının kontrol edilememiş bir faktör olmasına bağlanmıştır¹¹⁷. Follikül sayısı için ≥ 12 follikül sınırının PKOS tanısı için en uygun tanısal sınır olduğu belirtilmiştir¹¹⁹. Tanısal güç olarak follikül sayısını, ovaryan alanın (tanısal sınır 5.0 cm² olarak belirtilmiştir) takip ettiğini, bundan sonra over hacminin geldiğini bildirmiştir. Tanıda öncelik sırasının follikül sayısına verilmesinin uygun olacağını, fakat over hacminin de yeterli güçte bir tanısal değişken olduğunu belirtmiştir¹²³.

Follikül sayısını ise 3B USG ile ilgili tartışmaya açık bir konu olmaya devam etmektedir. Allemand ve ark. 2006 yılında sınırlı sayıda hastayla yaptıkları çalışmada 3B USG ile PKOS için, follikül sayısı tanısal sınırlarını belirlemeyi amaçlamışlar ve her bir overdeki follikül sayısı (FNPO) için sınır değerini $\geq 18-20$ olması gerektiğini, aksi takdirde Rotterdam kriterleri ile fazladan tanı alacak hastaların artacağını belirtmiş, belirledikleri sınırla ROC analizine göre PKOS tanısı için %100 sensitivite ve %70 spesifisite sağlandığını rapor etmişlerdir¹²⁹. Farklı sonuçlar bildiren çalışmalardan biri 2002 yılında Scheffer ve ark. tarafından yapılan

çalışma¹⁴⁰ olup, 2B ve 3B USG arası uyum ve verim çalışılmıştır. Sonuçta her iki yöntem arası uyumluluğun iyi olduğu (Pearson korelasyon katsayısı: 0,93), değerlendirme 2B USG ile yapılırsa follikül sayısının (ortalama fark:1,6 p<0.0003) düşük çıkacağı belirtilmiştir. Sonuç olarak tek araştırmacının tek bir yöntemle follikül sayımı yapmasının tanısıl güç açısından yeterli olduğu belirtilmiştir¹⁴⁰. Biz de çalışmamızda benzer bir yöntemle normal dağılmayan sürekli değişkenler olarak kabul edilen over hacmi ve follikül sayısı parametrelerinin 2B ve 3B USG değerlendirmelerinde uyumluluğunu inceledik. Follikül sayısı için iki modalitede Cronbach Alpha uyumluluk katsayısı 0,921 olup Scheffer ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Over hacmi için uyumluluk katsayısı 0,867 olup, modaliteler arası uyumluluk olduğunu belirtmektedir, yalnız follikül sayısı için olan uyumluluğa kıyasla daha düşüktür. Benzer bir sonuç esasen over vaskülaritesini değerlendirmek amacı ile Pascual ve ark tarafından yapılan çalışmada 2B ile 3B hacim hesaplaması arasındaki ilişkinin korelasyon katsayısı 0,876 olarak bildirilmiştir¹⁴¹.

Sonografik modalite olarak 3B USG ile follikül sayımı için birkaç yöntem vardır, ek bir donanım ile Sono-AVC ile follikül sayısı ve hacminin belirlenmesi mümkün olup, bu modalite veriler işlendikten sonra (post processing) değerlendirilirse araştırmacı içi ve araştırmacılar arası değişkenliğin azaldığı belirtilmiştir. Aynı zamanda bu yöntemin follikülün tekrar sayımını önlediği için 2B USG değerlendirmesinde saptanan follikül sayısından anlamlı olarak düşük değerler elde edilmiştir¹⁴². Benzer bir sonuç Sono-AVC (işlenmemiş veri) ile 2B eş zamanlı değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması ile de bulunmuş, follikül sayısının 3B ölçümde daha az çıkmasının sebebini follikülün birden fazla kez sayılmasını önleyen renklendirme sistemine bağlamışlardır. Yöntemler arası değişkenlik ve güvenilirliğe dair yapılan başka bir çalışmada ise, 2B eş zamanlı ölçüm, 3B eş zamanlı multiplanar ölçüm ve 3B inversiyon modunda kayıt sonrası ölçüm karşılaştırılmış ve tüm sınıflar arası korelasyon katsayılarının (ICC) 0,9'un üzerinde olduğu ve istatistiksel olarak farklı olmadığı belirtilmiştir¹⁴³. Bizim çalışmamızda da 2B ve 3B inversiyon modları arasında follikül sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda stromal/ovaryan alan oranı kontrol grubunda tüm hasta gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu Fulghesu ve Belosi'nin daha

önce yaptıkları çalışmalarda^{125, 136} belirttikleri bulguları ile uyuşmamaktadır. Her iki yazar da anovulatar, hiperandrojenik hasta grubunda stromal/ovaryan alan oran artışının hiperandrojenizm ile ilişkili olup, PKOS tanısında sonografik değerlendirmede yeri olabileceğini belirtmiştir^{125, 136}.

Fakat bu bulgunun aksine PKOS hastalarında stromal proliferasyon ile birlikte esas aktif bölüm olan follikül hacminin ve dolayısıyla total over hacminin artışının önemine değinen yazılar daha çok 3B USG'nin klinikte ve araştırmalarda yerini bulması ile olmuştur. Nardo ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada¹⁴⁴ CC direnci olan 23 PKOS hastasında (NIH kriterlerine göre tanı almış) erken folliküler fazda yaptıkları 3B volumetrik incelemede over hacmi, stromal hacim, total follikül hacmi ve <10mm follikül sayısını değerlendirmişler ve bu hastalarda bulunan değerlerin LH, FSH ve testosteron ile ilişkisini incelemişlerdir. Over hacmi (3B)'nin follikül sayısı, follikül hacmi ve stromal hacim ile korelasyonu anlamlıyken, stromal hacim diğer parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir. Bunun yanında gonadotropinler ile follikül sayısı, follikül hacmi ve over hacmi anlamlı korelasyon gösterirken stromal hacim anlamlı korelasyon göstermemiştir. Sonuç olarak PKOS tanısı için follikül sayısı, over hacmi ve follikül hacminin, stromal hacimden daha anlamlı olacağını belirtmiştir¹⁴⁴. Bizim çalışmamızda ise Rotterdam PKOS hasta grubunda follikül hacmi yanında stromal hacim de anlamlı artış gösterirken, AEPS hasta grubunda yalnız stromal hacimde anlamlı artış tespit edilmiştir. Stromal/ovaryan hacim ise hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark teşkil etmemektedir.

Ultrasonografi ile kan akımı değerlendirmelerinde ilk olarak 2B USG ile over kan akımı değerlendirilmiş olup, Zaidi ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmada katılımcılar, normal katılımcılar, sonografik olarak PKO görünümü olanlar ve biyokimyasal hiperandrojenemisi ve /veya menstrual bozukluğu olan katılımcılar olmak üzere gruplara ayrılmış, sonuç olarak pulsatilite indeksi (PI) açısından gruplar arasında fark olmayıp, stromal maksimum sistolik kan akım hızı (PSV:V_{max}) sonografik, biyokimyasal- ovulatar patoloji saptanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur¹³⁰. Battaglia ve ark. hiperandrojenizmi olan hastalar ile kontrol grubunu ovaryan ve uterin arter doppler bulguları açısından karşılaştırmış, birinci grupta artmış pulsatilite indeksi ve azalmış ovaryan vasküler

direnç (RI) bulgularına ulaşmışlardır¹³¹. Yapılan incelemelerde anlamlı sonuçlara ulaşılmış olsa da bu veriler doppler bulgularının PKOS’nda tanısal kriter olarak kullanılmasına yönelik yeterli taban oluşturamamış, rutin kullanımda yer bulamamıştır. Dopplerin 3B USG ile kullanımı ise 2000’li yıllarda gündeme gelmiştir. VOCAL dahil olmak üzere bazı ek yazılım ve donanımların kullanılmasıyla tüm over dokusunda vaskülarite ve akım paterninin incelenmesi mümkün olmuştur. Histogram analizleri sayesinde akım olan ve olmayan hacimler ayrılmış, power doppler modunun eklenmesiyle akım analizleri mümkün olmuştur. Pan ve ark. 2002 yılında yaptığı çalışmada VI, FI, VFI, stromal ekojenite değerlendirmesi için kullanılan MG(mean grayness) değerleri PKO görünümüne sahip overler ile normal overlerde karşılaştırmış, PKO görünümüne sahip overlerde doppler indeksleri normal overlere göre anlamlı derecede yüksek çıkarken, MG değerinde gruplar arası anlamlı farklılık izlenmemiştir¹³². Jarvela ve ark. benzer tasarım ile yaptıkları çalışmalarında PKO ile normal overler arasında VI, FI, VFI ve MG değerleri açısından anlamlı fark görememişlerdir. Pascual ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada benzer tasarımla benzer sonuçlara ulaşmış, gruplar arasında doppler parametreleri açısından anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Belirtilen çalışmaların ortak özelliği, PKOS hastalarının overleri ile kontrol hastalarının overleri değil de, polikistik overler ile normal overler arasındaki vaskülarizasyon farkını değerlendirmişler, hormonal ve intrinsik overyan faktörleri göz ardı etmişlerdir. Bir diğer önemli faktör de tüm bu çalışmalardaki hastaların infertilite merkezlerinin hastaları olup, fertil sorunlarda tek faktörün over morfolojisi olmadığını da göz ardı edilmiş olması, karıştırıcı faktörlerin rol oynayabileceğinin unutulmamasıdır. Bizim çalışmamızda 2B doppler parametreleri olarak değerlendirdiğimiz PI ve RI PKOS hastalarının overleri ile kontrol grubunun overleri arasında anlamlı fark göstermemektedir. Üç boyutlu sonografide vaskülarizasyon parametrelerinin tümü PKOS hastalarında anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Vaskülarizasyon değerleri ile follikül sayısı ve over hacmi ilişkisi incelendiğinde ise en anlamlı korelasyonun 2B ve 3B USG’de follikül sayısı ölçümü ile vaskülarizasyon parametreleri arasında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kontrol edilmesi uygun olacak olan faktör, PKOS grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımıdır. Bu durum over vaskülaritesini negatif etkileyen yaş faktörünü ortadan

kaldıracaktır¹⁴¹. Çalışmamız seçilmemiş örneklemini temsil ettiği için yaşa göre eşleşirme söz konusu olmamıştır. Ayrıca oral kontraseptif kullanan katılımcılar da çalışmaya aynı nedenle dahil edilmiştir.

SONUÇ

Polikistik over sendromu hastalarında sağlıklı bireylerle karşılaştırma yapıldığında, kullanılan tanı kriterinden bağımsız olarak antral follikül sayısı ve over hacmi anlamlı farklılık göstermektedir. Bu durum over morfolojisinin PKOS'nun önemli bir fenotipik özelliği olabileceğine işaret etmektedir.

Ayrıca 2B ve 3B USG değerlendirmeleri sonucu bulunan over hacmi ve antral follikül sayısının, 2B ve 3B modaliteleri arasında uyumunun yüksek olması her iki yöntemin birbirinin yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Klinik uygulamalardaki yeri ve hastanın yönetimindeki önemi henüz net olarak belirlenememiş olan doppler incelemelerinde, 3B USG'nin 2B USG'ye göre bazı avantajları beraberinde getirdiği görülmektedir. 2B USG ile tek stromal damarda akım özellikleri incelenebilirken, 3B USG değerlendirmenin mümkün kıldığı, tüm overin vasküler özelliklerinin incelemesi sonucunda çalışmamızda PKOS ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. İleride yapılacak olan çalışmalarda 3B USG ile elde edilen doppler bulguları ile biyokimyasal bulgular, metabolik riskler ve fenotipik özellikler arasındaki uyum daha geniş örneklerde incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:2745-2749
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ: The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria, *Hum Reprod* 2010, 25:544-551
3. Azziz R: Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature, *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:781-785
4. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertil Steril* 2009, 91:456-488
5. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL: Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries, *J Clin Ultrasound* 1981, 9:219-222
6. Adams J, Polson DW, Franks S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism, *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, 293:355-359
7. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 2004, 81:19-25
8. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS), *Hum Reprod* 2004, 19:41-47
9. Franks S: Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria, *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:786-789
10. Marshall JC, Kelch RP: Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction, *N Engl J Med* 1986, 315:1459-1468
11. Escobar ME, Ropelato MG, Ballerini MG, Gryngarten MG, Rudaz MC, Veldhuis JD, Barontini M: Acceleration of luteinizing hormone pulse frequency in adolescent girls with a history of central precocious puberty with versus without hyperandrogenism, *Horm Res* 2007, 68:278-285
12. Eyvazzadeh AD, Pennington KP, Pop-Busui R, Sowers M, Zubieta JK, Smith YR: The role of the endogenous opioid system in polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 2009, 92:1-12
13. Ahmed MI, Duleba AJ, El Shahat O, Ibrahim ME, Salem A: Naltrexone treatment in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 2008, 23:2564-2569
14. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Guido M, Caruso A, Mancuso S, Lanzzone A: Naltrexone effect on pulsatile GnRH therapy for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a pilot prospective study, *J Endocrinol Invest* 2001, 24:483-490
15. Hall JE, Whitcomb RW, Rivier JE, Vale WW, Crowley WF, Jr.: Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): evidence from the use of two GnRH antagonists, *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70:328-335

16. Hughesdon PE: Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis", *Obstet Gynecol Surv* 1982, 37:59-77
17. Mason HD, Cwyfan-Hughes SC, Heinrich G, Franks S, Holly JM: Insulin-like growth factor (IGF) I and II, IGF-binding proteins, and IGF-binding protein proteases are produced by theca and stroma of normal and polycystic human ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:276-284
18. Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H: Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries, *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:1003-1008
19. Kelly CJ, Stenton SR, Lashen H: Insulin-like growth factor binding protein-1 in PCOS: a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update* 2010,
20. Franks S, Stark J, Hardy K: Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 2008, 14:367-378
21. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP: Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone, *Reproduction* 2002, 124:601-609
22. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC: Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction, *Trends Endocrinol Metab* 2008, 19:340-347
23. 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, 101:2622-2629
24. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D: Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest, *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5957-5962
25. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D: Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:941-945
26. Goudas VT, Dumesic DA: Polycystic ovary syndrome, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997, 26:893-912
27. 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, 83:3078-3082
28. Huang A, Brennan K, Azziz R: Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria, *Fertil Steril* 2010, 93:1938-1941
29. 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, 83:1717-1723
30. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE: Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia, *Horm Metab Res* 2005, 37:438-444
31. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women, *J Clin Endocrinol Metab* 1961, 21:1440-1447
32. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R: Visually scoring hirsutism, *Hum Reprod Update* 2010, 16:51-64

33. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R: Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism, *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:1345-1350
34. Zhao JL, Chen ZJ, Shi YH, Geng L, Ma ZX, Li Y, Tang R: [Investigation of body hair assessment of Chinese women in Shandong region and its preliminary application in polycystic ovary syndrome patients], *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007, 42:590-594
35. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI: A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile, *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:4006-4011
36. Asuncion M, Calvo RM, San Millan 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, 85:2434-2438
37. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME: Idiopathic hirsutism, *Endocr Rev* 2000, 21:347-362
38. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF: Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4237-4245
39. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D: Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67:735-742
40. Moran L, Teede H: Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 2009, 15:477-488
41. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG: Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome, *Trends Mol Med* 2006, 12:324-332
42. Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis, *Endocr Rev* 1997, 18:774-800
43. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, Papadimas I, Panidis D: Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis, *Hum Reprod Update* 2009, 15:297-307
44. Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeve HS, Lewinski A: Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices, *Mol Genet Metab* 2005, 85:61-69
45. Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dabkowska-Huc A, Skalba P: Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010,
46. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion, *Endocr Rev* 1995, 16:322-353

47. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, Giudice LC: Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:3030-3035
48. Cara JF, Rosenfield RL: Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells, *Endocrinology* 1988, 123:733-739
49. Poretsky L, Piper B: Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 1994, 84:613-621
50. Grulet H, Hecart AC, Delemer B, Gross A, Sulmont V, Leutenegger M, Caron J: Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, 38:621-626
51. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women, *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:165-169
52. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome, *Diabetes* 1989, 38:1165-1174
53. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R: Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:162-168
54. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS: Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity, *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:3728-3733
55. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:1929-1935
56. Essah PA, Nestler JE: The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome, *J Endocrinol Invest* 2006, 29:270-280
57. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX: Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population, *BJOG* 2009, 116:1633-1639
58. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS: Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, 45:623-629
59. Lin S, Huiya Z, Bo L, Wei W, Yongmei G: The plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene -844 A/G and -675 4G/5G promoter polymorphism significantly influences plasma PAI-1 levels in women with polycystic ovary syndrome, *Endocrine* 2009,
60. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL: The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome, *Endocr Rev* 2005, 26:251-282
61. Sproul K, Jones MR, Mathur R, Azziz R, Goodarzi MO: Association study of four key folliculogenesis genes in polycystic ovary syndrome, *BJOG* 2010, 117:756-760

62. Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, Mead R, Watts GF, Stuckey BG: Polymorphism of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome, *Mol Hum Reprod* 2007, 13:237-241
63. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF, 3rd, Spielman RS, Dunaif A: Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin, *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96:8573-8578
64. Carmina E: Genetic and environmental aspect of polycystic ovary syndrome, *J Endocrinol Invest* 2003, 26:1151-1159
65. Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, Mead R, Dudbridge F, Watts GF, Stuckey BG: Polymorphism in postinsulin receptor signaling pathway is not associated with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 2008, 90:2298-2303
66. 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, 88:2031-2036
67. 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, 75:53-58
68. Legro RS, Kunesman 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, 87:2134-2138
69. Dumesic DA, Schramm RD, Abbott DH: Early origins of polycystic ovary syndrome, *Reprod Fertil Dev* 2005, 17:349-360
70. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Colman RJ, Abbott DH: Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation, *Obes Res* 2003, 11:279-286
71. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA: Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1686-1692
72. Xita N, Tsatsoulis A: Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies, *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:1660-1666
73. Barry JA, Kay AR, Navaratnarajah R, Iqbal S, Bamfo JE, David AL, Hines M, Hardiman PJ: Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels, *J Obstet Gynaecol* 2010, 30:444-446
74. Janssen OE, Hahn S, Tan S, Benson S, Elsenbruch S: Mood and sexual function in polycystic ovary syndrome, *Semin Reprod Med* 2008, 26:45-52
75. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 2009, 114:936-949
76. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspán JB, Rosenfield RL, Polonsky KS: Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76:1241-1247
77. Nestler JE: Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications, *Semin Reprod Endocrinol* 1997, 15:111-122

78. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ: Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Hum Reprod Update* 2010, 16:347-363
79. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society, *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:4546-4556
80. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC: PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors, *BJOG* 2006, 113:1210-1217
81. Atiomo WU, Fox R, Condon JE, Shaw S, Friend J, Prentice AG, Wilkin TJ: Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS), *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, 52:487-492
82. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M: Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state, *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3871-3875
83. Kodaman PH, Duleba AJ: Statins in the treatment of polycystic ovary syndrome, *Semin Reprod Med* 2008, 26:127-138
84. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr.: Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review, *Endocr Rev* 2009, 30:1-50
85. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 2008, 23:462-477
86. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia, *Obstet Gynecol* 1983, 61:403-407
87. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S: Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review, *Reprod Biomed Online* 2009, 19:398-405
88. Teede H, Deeks A, Moran L: Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan, *BMC Med* 2010, 8:41
89. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F: Insulin-sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients, *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008, 20:364-373
90. Palomba S, Pasquali R, Orio F, Jr., Nestler JE: Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009, 70:311-321
91. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome, *N Engl J Med* 2007, 356:551-566
92. Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M: Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial, *Fertil Steril* 2009, 92:849-852

93. Dale O, Tanbo T, Lunde O, Abyholm T: Ovulation induction with low-dose follicle-stimulating hormone in women with the polycystic ovary syndrome, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72:43-46
94. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z: A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 1995, 63:729-733
95. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M: Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome, *Hum Reprod* 1996, 11:2581-2584
96. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Howles CM, Amram M, Angelini A, Balen A, Barbereau D, Birkhauser M, Boujenah A, De Leo V, De Placido G, Dessole S, Favrin S, Ferrazi E, Gay C, Germond M, Hedon B, Hocke C, Jolly C, Lamarca-Roth E, Lanzone A, Marchand F, Marcolin G, Mascaretti G, Moreau L, Massobrio M, Nappi C, Pardi G, Pennehouat G, Porcu E, Seibert M, Selvaggi L, Thiers D, Venturini P: The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO Group II anovulation: a prospective randomized multicentre study, *Hum Reprod* 2006, 21:2817-2822
97. Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M: Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis, *Reprod Biol Endocrinol* 2006, 4:38
98. Bayram N, van Wely M, van Der Veen F: Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2001, CD002121
99. Yarali H, Zeyneloglu HB: Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome, *Reprod Biomed Online* 2004, 8:528-537
100. Sykes D, Out HJ, Palmer SJ, van Loon J: The cost-effectiveness of IVF in the UK: a comparison of three gonadotrophin treatments, *Hum Reprod* 2001, 16:2557-2562
101. Weerakiet S, Lertvikool S, Tingthanatikul Y, Wansumrith S, Leelaphiwat S, Jultanas R: Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome who underwent laparoscopic ovarian drilling, *Gynecol Endocrinol* 2007, 23:455-460
102. Api M: Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling?, *Gynecol Endocrinol* 2009, 25:159-165
103. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F: Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial, *BMJ* 2004, 328:192
104. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, Lapensee L, Steward S, Wong BC: Ovulation induction in polycystic ovary syndrome, *J Obstet Gynaecol Can* 2010, 32:495-502
105. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC: A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 2006, 12:13-21

106. Chian RC: In-vitro maturation of immature oocytes for infertile women with PCOS, *Reprod Biomed Online* 2004, 8:547-552
107. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC: High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2), *Hum Reprod* 2003, 18:2357-2362
108. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W: Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study, *Hum Reprod* 2006, 21:1025-1032
109. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS: A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update* 2006, 12:673-683
110. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS: Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome, *Semin Reprod Med* 2008, 26:72-84
111. Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, Herkimer C, Lee JS, Yu S, Brown MB, Foster DL, Padmanabhan V: Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep, *Endocrinology* 2004, 145:790-798
112. Lester PD, McAlister WH: Pneumopelviography in childhood, *AJR Am J Roentgenol* 1978, 131:607-612
113. Ylostalo P, Ronnberg L, Jouppila P: Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction, *Fertil Steril* 1979, 31:651-655
114. Orsini LF, Venturoli S, Lorusso R, Pluchinotta V, Paradisi R, Bovicelli L: Ultrasonic findings in polycystic ovarian disease, *Fertil Steril* 1985, 43:709-714
115. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS: Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone, *Lancet* 1985, 2:1375-1379
116. Porter MB: Polycystic ovary syndrome: the controversy of diagnosis by ultrasound, *Semin Reprod Med* 2008, 26:241-251
117. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D: Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions, *Hum Reprod Update* 2003, 9:505-514
118. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F: The antral follicle count: practical recommendations for better standardization, *Fertil Steril* 2010, 94:1044-1051
119. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D: Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles?, *Hum Reprod* 2003, 18:598-603
120. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Maunoury-Lefebvre C, Poncelet E, Pigny P: The excess in 2-5 mm follicles seen at ovarian ultrasonography is tightly associated to the follicular arrest of the polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 2007, 22:1562-1566
121. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, Toft G: A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed?, *Hum Reprod* 2010,

122. Nardo LG, Buckett WM, Khullar V: Determination of the best-fitting ultrasound formulaic method for ovarian volume measurement in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 2003, 79:632-633
123. Jonard S, Robert Y, Dewailly D: Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries, *Hum Reprod* 2005, 20:2893-2898
124. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Pavone V, Lanzone A: A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio, *Fertil Steril* 2001, 76:326-331
125. Fulghesu AM, Angioni S, Frau E, Belosi C, Apa R, Mioni R, Xamin N, Capobianco GP, Dessole S, Fruzzetti F, Lazzarini V, Minerba L, Melis GB, Lanzone A: Ultrasound in polycystic ovary syndrome--the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study, *Hum Reprod* 2007, 22:2501-2508
126. Kyei-Mensah A, Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL: Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements, *Fertil Steril* 1996, 65:371-376
127. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR: The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique, *Ultrasound Med Biol* 2003, 29:1685-1690
128. Jarvela IY, Mason HD, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G: Characterization of normal and polycystic ovaries using three-dimensional power Doppler ultrasonography, *J Assist Reprod Genet* 2002, 19:582-590
129. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL, Foong SC, Dumesic DA, Session DR: Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound, *Fertil Steril* 2006, 85:214-219
130. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah A, Shaker A, Jacobs HS, Tan SL: Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries--a possible new marker for diagnosis?, *Hum Reprod* 1995, 10:1992-1996
131. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR: The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172:108-113
132. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, Li CH, Chang FM: Quantification of Doppler signal in polycystic ovary syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography: a possible new marker for diagnosis, *Hum Reprod* 2002, 17:201-206
133. Barber TM, Alvey C, Greenslade T, Gooding M, Barber D, Smith R, Marland A, Wass JA, Child T, McCarthy MI, Franks S, Golding SJ: Patterns of ovarian morphology in polycystic ovary syndrome: a study utilising magnetic resonance imaging, *Eur Radiol* 2010, 20:1207-1213
134. Lam PM, Johnson IR, Raine-Fenning NJ: Three-dimensional ultrasound features of the polycystic ovary and the effect of different phenotypic expressions on these parameters, *Hum Reprod* 2007, 22:3116-3123
135. Lam PM, Raine-Fenning N: The role of three-dimensional ultrasonography in polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod* 2006, 21:2209-2215

136. Belosi C, Selvaggi L, Apa R, Guido M, Romualdi D, Fulghesu AM, Lanzone A: Is the PCOS diagnosis solved by ESHRE/ASRM 2003 consensus or could it include ultrasound examination of the ovarian stroma?, *Hum Reprod* 2006, 21:3108-3115
137. Hassa H, Tanir HM, Yildiz Z: Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism, *Arch Gynecol Obstet* 2006, 274:227-232
138. Pache TD, de Jong FH, Hop WC, Fauser BC: Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 1993, 59:544-549
139. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WC, Fauser BC: How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study, *Radiology* 1992, 183:421-423
140. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER: Quantitative transvaginal two- and three-dimensional sonography of the ovaries: reproducibility of antral follicle counts, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002, 20:270-275
141. Pascual MA, Graupera B, Hereter L, Tresserra F, Rodriguez I, Alcazar JL: Assessment of ovarian vascularization in the polycystic ovary by three-dimensional power Doppler ultrasonography, *Gynecol Endocrinol* 2008, 24:631-636
142. Deb S, Jayaprakasan K, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ: Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, 33:477-483
143. Jayaprakasan K, Walker KF, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ: The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007, 29:335-341
144. Nardo LG, Buckett WM, White D, Digesu AG, Franks S, Khullar V: Three-dimensional assessment of ultrasound features in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome (PCOS): ovarian stromal volume does not correlate with biochemical indices, *Hum Reprod* 2002, 17:1052-1055