



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**İNERTİL POPÜLASYONDA MÜLLERIAN ANOMALİLERİN POLİKİSTİK OVER  
SENDROM FENOTİPİ İLE İLİŞKİSİNİN SAPTANMASI**

**Dr. Nimet YERLİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Nermin AKDEMİR**

**EYLÜL 2019 – SAKARYA**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03/05/2019 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezde bulunan bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih .../.../....

Dr. Nimet YERLİ

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, Bilgi, beceri, güleryüz ve sabırla bilimsel ve klinik destek ve teşvikleri için, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, özellikle tez çalışmamın planlanması ve hazırlanmasında katkılarından dolayı çok değerli Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Nermin AKDEMİR'e,

Eğitimim sürecinde her zaman destek verip iyi bir eğitim almamıza katkıda bulunan, bize özverili, düzgün ve insani çalışmayı öğreten Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Başkanımız çok değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e, titizlikle, ilgiyle, merakla araştırarak ve yazarak çalışmayı sevdiren, tecrübelerinden faydalanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı çok değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, çalışırken engin bilgisi ve pratik zekası ile güldüren, güldürürken hem öğreten hem düşündüren çok değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Orhan ÜNAL'a,

Öğrenciliğimden bu yana birlikte çalışmaktan onur duyduğum, dikkatli ve disiplinli çalışmayı öğreten çok değerli abim, Hocam Klinik Şefimiz Sayın Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI'ya, iş heyecanı, çalışma hevesi, kısa zamanda çok iş başarma becerisiyle ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan çok değerli ablam, Hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hilal Uslu YUVACI'ya,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım başta eşkıdemlerim olmak üzere birbirinden değerli tüm hekim arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli uzman hekimlerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde çalışan her zaman en içten davranışları ile yanımda olan tüm hemşire, ebe, sekreter ve personele,

Ömrüm boyunca hakkını ödeyemeyeceğim, teşekkürlerin en büyüğünü hak eden canım anneme, her türlü eşsiz desteği için; canım babama, abime ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b> .....	<b>İ</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>İİ</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>Vİİ</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>İX</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU .....	2
2.1.1 Giriş .....	2
2.1.5 Klinik ve Laboratuvar .....	8
2.1.6 Patofizyoloji.....	12
2.1.6.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon .....	12
2.1.6.2. Abartılı Adrenaj .....	13
2.1.6.3. İntraoveryan Faktörler.....	13
2.1.6.4. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi .....	13
2.1.6.5. Genetik faktörler .....	15
2.1.6.5.a. Ailesel Yığılım: .....	15
2.1.6.5.b. Erkek Fenotipi:.....	16
2.1.6.6. Enzimatik Defektler .....	16
2.1.6.7 Uzun dönem komplikasyon .....	16
2.1.7 Tedavi .....	19
2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişikliği .....	19
2.1.7.2 Oral Kontraseptifler .....	19
2.1.7.3 Antiandrojenler .....	20
2.1.7.4. İnsülini Azaltan İlaçlar .....	20
2.1.7.5 Ovulasyon indüksiyonu.....	21
2.2. GENİTAL SİSTEMİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ .....	21
2.3 MÜLLERİAN KANAL ANOMALİLERİ .....	23

2.3.1 Müllerian Kanal Agenezisi (Sınıf 1).....	23
2.3.2. Mülleryan Kanalin Vertikal Birleşme Bozuklukları (Sınıf 2) .....	25
2.3.3. Mülleryan Kanalin Lateral Birleşme Bozuklukları (Sınıf 3).....	26
2.3.3.1. Uterus Didelfis .....	27
2.3.3.2 Uterus Bikornus .....	28
2.3.3.3. Uterus Unikornus .....	28
2.3.3.4 Uterus Septus .....	28
2.3.3.5. Uterus Arkuatus .....	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>67</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>73</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>75</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>77</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>90</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>93</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>PKOS</b>	:Polikistik over sendromu
<b>AMH</b>	:Antimüllerian hormon
<b>LH</b>	:Lüteinize hormon
<b>FSH</b>	:Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>GnRH</b>	:Gonadotropin Relasing Hormon
<b>sAMP</b>	:Siklik adenozin monofosfat
<b>NIH/NICHHD</b>	:National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development
<b>ESHRE</b>	:European Society for Human Reproduction and Embryology
<b>ASRM</b>	:American Society for Reproductive Medicine
<b>AES</b>	:Androjen Excess Study
<b>TSH</b>	:Tiroid Stimüle edici Hormon
<b>PRL</b>	:Prolaktin
<b>17-OHP</b>	:17-hidroksi progesteron
<b>FGS</b>	:Ferriman-Gallwey skoru
<b>TVUSG</b>	:Transvajinal ultrasonografi
<b>DHEAS</b>	:Dihidroepiandrostenedion sülfat
<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropin Hormon
<b>E2</b>	:Östradiol
<b>E1</b>	:Östron
<b>IGF-1</b>	:İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

<b>IGFBP-1</b>	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1
<b>SHBG</b>	:Sex Hormon Bağlayan Globulin
<b>HLA</b>	:Human lökosit Antijen
<b>HDL</b>	:High Density Lipoprotein
<b>LDL</b>	:Low Density Lipoprotein
<b>SHBP</b>	:Sex Hormone Binding Protein
<b>mRNA</b>	:Mesenger Ribonucleik Asid
<b>AI</b>	:Aromataz inhibitörleri
<b>MIF</b>	:Mülleryan inhibe edici faktör
<b>MK</b>	:Müllerian Kanal
<b>MRKH</b>	:Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
<b>MURCS</b>	:Müllerian-duct aplasia
<b>GRES</b>	:Genital renal ear syndrome
<b>MR</b>	:Manyetik rezonans
<b>ACOG</b>	:American Obstetri and Gynecology College
<b>HSG</b>	:Histerosalpingografi
<b>AFS</b>	:American Fertility Society
<b>ESHRE</b>	:Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu
<b>ESGE</b>	:Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu
<b>VKİ</b>	:Vucut Kitle İndeksi
<b>NIH</b>	:National Institutes of Health

## TABLULAR

- Tablo 1.** PKOS Tanı Kriterleri
- Tablo 2.** 2003 Rotterdam Kriterleri Temelli Fenotipler
- Tablo 3.** PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı
- Tablo 4.** PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar
- Tablo 5.** Mülleryan anomalilerin AFS sınıflandırılması (1988)
- Tablo 6.** Uterovaginal Anomalilerin Sınıflandırılması
- Tablo 7.** Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları
- Tablo 8.** İnfertilite Özelliklerinin Dağılımları
- Tablo 9.** Obstetrik Özelliklerin Dağılımları
- Tablo 10.** Hastalık Şikâyetleri ve Ferriman-Gallwey Skor Dağılımları
- Tablo 11.** Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımları
- Tablo 12.** USG, HSG ve MRI Sonuçlarının Dağılımları
- Tablo 13.** Tüm Olgularda USG, HSG ve MRI Uterus Görüntü Sonuçlarının Dağılımları
- Tablo 14.** Müllerian Anomali Saptanan Olgularda USG, HSG ve MRI Uterus Görüntü Sonuçlarının Dağılımları
- Tablo 15.** Histeroskopi ve Laparoskopi Sonuçlarının Dağılımları
- Tablo 16.** Tanımlayıcı Özelliklere Göre İnfertilite Türünün Değerlendirmesi
- Tablo 17.** Tanımlayıcı Özelliklere Göre PCOS Durumunun Değerlendirmesi
- Tablo 18.** Tüm Olgularda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi
- Tablo 19.** Primer İnfertilite Olan Olgularda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi



**Tablo 20.** Sekonder İnfertilite Olan Olgularda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi

**Tablo 21.** İnfertilite Türü ve PCOS Özelliklerine Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi



## ŞEKİLLER

- Şekil 1:** İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki rolü
- Şekil 2:** Seksüel farklılaşmanın embriyolojik gelişimi
- Şekil 3:** Mülleryan Kanalı Lateral Birleşme Bozuklukları
- Şekil 4:** Uterin anomalilerin ESHRE/ESGE klasifikasyonu
- Şekil 5:** Meslek dağılımları
- Şekil 6:** Sigara kullanımı, ek hastalık ve ilaç kullanımına ilişkin dağılımlar
- Şekil 7:** İnfertilite türü dağılımları
- Şekil 8:** İnfertilite nedenlerinin dağılımları
- Şekil 9:** Ferriman-Gallwey skorlarının dağılımları
- Şekil 10:** PCOS özelliklerinin dağılımları
- Şekil 11:** PCOS varlığına göre müllerian anomali dağılımları
- Şekil 12:** PCOS fenotipine göre müllerian anomali dağılımları

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) % 5-10 prevalansla üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Kadınlarda düzensiz menstrüel siklusların ve hiperandrojenizmin önemli bir nedenidir. Menstrüel düzensizlikler, infertilite, metabolik, kardiyovasküler hastalıklar ve üreme problemlerine neden olur. Tanı, prevalans, etyoloji, patofizyoloji, tedavi, uzun dönem riskleri ile çok farklı bir klinik durumdur (**Knochenhauer 1998**).

Rotterdam kriterleri tanıda en çok kullanılan kriterlerdir. PCOS, oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over morfolojisi ile karakterizedir. Buna göre PCOS hastaları 4 farklı fenotipte sınıflandırılabilir (**Legro 2013**) :

Fenotip 1: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler

Fenotip 2: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm

Fenotip 3: Hiperandrojenizm + polikistik overler

Fenotip 4: Oligo/anovulasyon + polikistik overler

Genital kanala ait gelişim anomalileri genital sistemin en önemli sorunlarından birisi olup çocukluk ve adölesan dönemden itibaren tüm yaşam boyunca fiziksel ve psikolojik destek gerektiren bir durumdur. Müllerian kanal anomalileri menstrüel bozukluklar ve infertilite gibi çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Ancak bu anomaliler çoğunlukla tesadüfen saptanırlar ve bir çok minör müllerian anomaliler gözden kaçar. Bu nedenle oligomenore ve müllerian anomali arasında bir ilişki varlığı uzun yıllar dikkati çekmemiştir. Antimüllerian hormon (AMH) değişiklikleri gibi biyokimyasal faktörler de her iki durumun etyopatogenezinde rol oynayabilir. Anovulasyonu olan müllerian anomalili hastaların etyolojisinde PKOS saptanan olguları bildiren az sayıda yayın bulunmaktadır (**Morcel 2007**).

Bu nedenle kliniğimize başvuran infertil popülasyonda müllerian anomalilerin PKOS fenotipi ile ilişkisini olup olmadığını saptamak için çalışmamızı planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### 2.1.1 Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), ilk kez 1935'de Stein ve Levanthal tarafından amenore, obezite ve hirsutizm triadı olarak tanımlanmıştır (Stein, 1935). Stein ve Levanthal'ın tanımladığı olgular günümüzde kullanılan tanı kriterlerine göre PKOS'lu olguların ancak az bir kısmını oluştururlar. Ovaryan hiperandrojenizm olarak da anılan bu sendrom heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenlik, klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve overyan morfolojide ortaya çıkabilir. Bu nedenle PKOS'lu olgularda sendroma özgü semptom ve bulguların hepsi bulunmayabilir.

Günümüzde PKOS, multisistem reproduktif-metabolik hastalık olarak tanımlanır ve gelecekte yeni tanımlamalara da açıktır. Başlıca klinik belirtileri; hiperandrojenizm, irregüler menstrüasyon ve infertilitedir. Bu semptomları gösteren kadınların overleri polikistiktir ve bu anatomik yapı ultrasonografi ile görüntülenebilir, ancak polikistik overyan morfolojisi bu klinik belirtileri göstermeyen kadınlarda da bulunabilir. Birlikte bulunan metabolik bozukluklar, insülin direnci, dislipidemi ve obezitedir. PKOS'da hipotalamik-hipofizer-overyan-adrenal fonksiyonlardaki anormalliklerden sorumlu mekanizmalar halen tam açık değildir. Tüm bu faktörler klinik fenotipin oluşumuna yardım edebilir ve uzun dönem sağlıkla ilgili riskler artabilir.

#### 2.1.2 Prevalansı

Reproduktif yaştaki kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülen PKOS kadınların en sık görülen reproduktif endokrinopatidir (Knochenhauer 1998, Farah 1999). PKOS'un tahmini sıklığı çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmemesine göre değişebilir. Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi sendromun tanısını desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuvar kadınlarda da polikistik overlerin bulunabileceği gösterilmiştir (Poison 1988). Daha da ötesi PKOS'lu kadınların az bir kısmında ultrasonografi ile takipte normal folikül gelişimi düzenli ovulasyon olduğu görülmüştür (Mason 1994).

### 2.1.3 Etiyoloji

PKOS'un etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış kompleks bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir. PKOS'ta Lüteinize hormon (LH) pulslarının frekansı, amplitüdü ve ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tesbit edilmekte olup bu değişikliklere Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) puls sıklığının artışı ve GnRH'ya yanıt artışı ile yüksek östrojen seviyelerinin neden olduğu öne sürülmektedir. LH düzeyindeki artış overlerde siklik adenozin monofosfat (sAMP) artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Overde artmış androjen miktarı follikül gelişimini baskılar (Barnes 1989). PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması nedeniyle genetik özellikleri araştırılmış olup bu genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunduğu görülmüştür. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektler incelendiğinde sendromun kompleks ve poligenik bir genetik bozukluk olduğunu göstermektedir (Barnes 1989).

### 2.1.4 Tanı

PCOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. İlk olarak 1990 National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans'ında konsensüs sağlanan tanı kriterleri tanımlanmıştır. (Dunaif, 1997).

Bu tanı kriterleri:

- 1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi;
- 2) Oligo-anovulasyon;
- 3) İlgili olabilecek diğer patolojilerin ( Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi ) ekarte edilmesidir.

Ultrasonografide polikistik over görüntüsü muhtemel bir kriter olarak not edilmiş olsa da bu parametrelerin gerekliliği tartışma konusudur. Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS'nun en önemli tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir. Yine bu tanım çerçevesinde bazı PKOS'lu olgularda

hiperandrojenemi (kanda artmış androjen seviyeleri) varken hiperandrojenizm (örneğin hirsutizm) olmayabilir ya da hiperandrojenizm varken beraberinde hiperandrojenemi olmayabilir. Bir diğer önemli nokta, bu konferansta oligo-ovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperandrojenemi için hangi metodların kullanılacağı tanımlanmamıştır.

PKOS ise yukarıda bahsedilen tanı kriterlerini kapsayan heterojen bir sendromdur. PKOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayabileceği gibi, her polikistik overli olgu PKOS olmayabilir. NIH/NICHHD kriterine göre PCOS tanısı alan olguların yaklaşık %70 'inde morfolojik olarak polikistik overler izlenir. Normal menstrüel siklus öyküsü olan olguların ise %20-30'unda polikistik over görünümü olabilir.

ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) tarafından, 2003'te düzenlenen Rotterdam'daki ortak karar toplantısında yeni tanı kriterleri kabul edilmiştir (Rotterdam,2003). Diğer hiperandrojenemi nedenleri ekarte edildikten sonra hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over görünümü bulgusundan herhangi ikisinin tanı için yeterli olacağı belirtilmiştir. Androjen Excess Study (AES) 2006 yılında mevcut tanı kriterleri üzerinde yaptığı değerlendirmede ise, hiperandrojenemi bulguları ile birlikte over disfonksiyon ve/veya USG ile belgelenmiş PKO'lerin PKOS tanısı için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (Shannon 2012). PKOS tanısı için ayrıca aşırı androjen salgılanmasının diğer nedenlerinden biri de (örneğin, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu) olmamalıdır (Shannon 2012, Bremer 2010) (Tablo 1).

**Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri**

<b>1990 NIH tanı kriterleri:</b>
1)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2)Over disfonksiyonu
<i>* Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir</i>
<b>2003 Rotterdam (ESHRE/ASRM) tanı kriterleri:</b>
1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2) Oligo ve/veya anovulasyon
3) Polikistik yumurtalıklar ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
<i>*Tanı için yukarıdaki kriterlerden en az ikisinin sağlanması gereklidir</i>
<b>2006 AES tanı kriterleri:</b>
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmle beraber aşağıdakilerden en az birinin de bulunması gereklidir.
1)Oligo-anovulasyon veya polikistik yumurtalık morfolojisi
2)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
<b>2009 Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri:</b>
1)Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2)Over disfonksiyonu (ovulasyon bozukluğu ve/veya polikistik yumurtalık morfolojisi)
<i>* Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir</i>

Ayrıca 2003 Rotterdam PKOS Konsensus Konferansında (ESHRE-ASRM) kriterleri ile bir takım yeni fenotipler oluşturulmuştur.

**Tablo 2.** 2003 Rotterdam Kriterleri Temelli Fenotipler

	<b>Ciddi PKOS</b>	<b>Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon</b>	<b>Ovulatuar PKOS</b>	<b>Hafif PKOS</b>
<b>Adet Siklusu</b>	Düzensiz	Düzensiz	Düzenli	Düzensiz
<b>USG Görünümü</b>	PKO	Normal	PKO	PKO
<b>Androjen Konsantrasyonu</b>	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Hafif Artmış
<b>İnsülin Konsantrasyonu</b>	Artmış	Artmış	Artmış	Normal
<b>Prevalans</b>	%61	%7	%16	%16

Buna göre PKOS hastaları 4 farklı fenotipte sınıflandırılabiliriz:

**Fenotip 1:** Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler

**Fenotip 2:** Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm

**Fenotip 3:** Hiperandrojenizm + polikistik overler

**Fenotip 4:** Oligo/anovulasyon + polikistik overler

Günümüzde PKOS için geçerli kabul edilen tanı kriterleri hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal bulgu), oligo-ovulasyon (veya anovulasyon) ve/veya PKO bulgularıdır. Ayrıca PKOS ile ortak klinik özellikleri olan hipotiroidi, hiperprolaktinemi ve klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi dışlanmalıdır. Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH), prolaktin (PRL), 17-hidroksi progesteron (17-OHP) ölçülmesi bu tanıları ekarte etmek için gereklidir. Son olarak genetik yönü nedeniyle kişilerin soy geçmişlerinin sorgulanması atlanmamalıdır ve birinci derece yakınları da bu açıdan taranmalıdır (Legro 2013).



Perimenarş ve perimenopozal dönemdeki kadınlarda tanı koymak daha zordur. Bu nedenle adölesan dönemde persistan oligomenore ile birlikte klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm kanıtlarına göre tanı konulması önerilmektedir. Anovulatuvar semptomlar veya USG'de PKO görünümü tanıda yetersizdir. Menarşdan sonra oligomenore yaygın olarak görüldüğü için adölesanların normal fizyolojisi PKOS'u taklit edebilir, bu nedenle adölesanlara özgü PKOS bulgusu yoktur. Menarşdan sonraki birinci yılda menstural siklusların %85, 3. yılda %59, 6. yılda %25 anovulatuvarıdır. Anovulatuvar sikluslar zaten yüksek serum androjeni ve LH seviyesiyle ilişkilidir (Apter 1998). PKOS'lu adölesanların 2/3'ünde menstrüel sorunlar zaten var olup 1/3'ü ise ileride semptom verecektir. Bu nedenle bu kişilerde özellikle menarş sonrası 2 yıl boyunca persistan oligomenore ve amenoreyi değerlendirmek daha uygundur (Rosenfield 2000). Yine akne de adölesan dönemde yaygın görülen bir sorundur sadece hiperandrojenizme bağlanmamalıdır (Carmina 2010). Hiperandrojenizme daha kısa maruz kaldıkları için adölesanlardaki hirsutizm yavaş olabilir bu sebeple hirsutizm olmaması tanıyı ekarte ettirmez (Legro 2013). Yine de bir çalışmaya göre adölesanların %60'ında hirsutizm major semptomdur (Pfeifer 2009). Ferriman-Gallwey skoru (FGS) temel olarak beyaz erişkinleri temel almaktadır ve adölesanlardaki cut off değeri daha düşük olabilir (Kandaradis 2010). Adölesanlarda androjenik alopesi çalışılmamıştır, fakat yine de PKOS açısından akılda tutulmalıdırlar (Carmina 2010). Pubertal maturasyondaki androjen cut off değerleri net tanımlanmamıştır (Warren 2006). Obezite hiperandrojenizmi artırmaktadır, yapılan çalışmalara göre obez adölesanlarda olmayanlara göre androjenler daha fazladır (McCartney 2007). Pubertedeki hiperandrojenizm ileride infertilite yapabilir (Apter 1990). Adölesan cut off tanımlanana kadar erişkin androjen cut off değerleri kullanılmalıdır (Legro 2013).

PKO USG bulgusu, adölesanlarda kriter olarak doğrulanmamıştır. Bu kişilerde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) pratik ve etik açıdan sorunludur. Abdominal USG bu açıdan kısıtlıdır (Shayya 2010). Multifoliküller, pubertedeki biri için doğaldır ve bunları PKO'dan ayırt etmek zordur (Melmed 2009). Antimüllerin hormon (AMH) artışı bu popülasyonda tanısal araç olarak kullanılabilir (Rosenfield 2012). Sonuç olarak, adölesanda tanıda, tüm tabloya bakılmalıdır, androjen fazlalığı

ve/veya semptomları, oligomenorenin varlığı ve diğer hiperandrojenizm nedenlerinin dışlanması gereklidir (Legro 2013).

Perimenopozal ve menopozal bayanlarda da tanı kriterleri net olarak koyulamamıştır. Belgelenmiş uzun dönem oligomenore öyküsü ve reproduktif dönemde hiperandrojenizm varlığı tanı açısından daha anlamlı 2 kriterdir. PKO morfolojisi tanıda destekleyicidir, fakat menopozal kadınlarda nadiren görülür (Johnstone 2010, Alsamarai 2009). Over boyutu, follikül sayısı, AMH seviyesi yaşlanan kadınlarda PKOS'tan bağımsız olarak azalır, PKOS'lu kadınlarda ise bu değerler yaşlılarına oranla daha da az olabilir ve benzer şekilde androjenler de yaşla azalır (Davisson 2005, Winters 2000). Hiperandrojenizm için yaşa göre ayarlanmış cut off değerlerinin olmaması hem adölesanda hem de perimenopozal dönemdeki hastalarda tanıyı zorlaştırır (Rosner 2007). PKOS'lu kadınların pre-post menopozal annelerinde menstrasyon düzensizlikleri olduğu ve metabolik anomalilerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Sam 2006). Postmenopozal kadınlarda çok yüksek testosteron seviyeleri görüldüğünde androjen salgılayan tümörlerin akılda tutulması gerekmektedir (Legro 2013).

### **2.1.5 Klinik ve Laboratuvar**

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 3). Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilir. PKOS'li olgularda % 20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (Goldzieher 1961).

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak menseslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az menses görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (Apridonidze 2005).

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

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (Hatch 1981). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru  $\geq 6$  ise hirsütizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsütizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (Williamson 2001, Carmina 1992).

PKOS'da obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir (Goldzieher 1961). Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir (Bjorntorp 1988). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (Pasquali 1993). Ayrıca akantozis nigrikans denilen cilt lezyonları görülebilir. Bunlar meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz lezyonlardır (Dunaif 1987).

İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların % 75'i PKOS'dur (Hull 1987). Spontan veya yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebeliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır (Anttilla 1998). Hastaların % 20'si ise asemptomatiktir.

**Tablo 3.** PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı

Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları*	Sıklığı*
Hirşutizm	% 60- 90
Oligomenore	% 50- 90
İnfertilite	% 55- 75
Polikistik over	% 50- 75
Obezite	% 40- 60
Amenore	% 25- 50
Disfonksiyonel uterus kanaması	% 30
Akne	% 25
Normal menstrüel patern	% 22

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (Dunaif 1989, Legro 1998).

PKOS'lu hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır (Rotterdam 2004). Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifolliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovülasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda bulunabilir (Polson1988).

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir (Tablo 4). Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirşutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan

hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progesterajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsütizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun > 200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17(OH)progesteron düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17 (OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'de % 30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar (Geisthovel 2003).

**Tablo 4.** PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

- Androjen salgılayan tümörler
- Ekzojen androjen alımı
- Cushing Sendromu
- Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
- Akromegali
- Primer hipotalamik amenore
- Primer ovaryen yetmezlik
- Tiroid patolojileri
- Hiperprolaktinemi durumları
- Hipertekozis

### **2.1.6 Patofizyoloji**

PKOS'un patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel hastalık olarak düşünülebilir.

Bu sistemler;

1 - Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

2- Abartılmış adrenarj

3- İntraoveryan faktörler

4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

5- Genetik faktörler

6- Enzimatik defektler

#### **2.1.6.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon**

PKOS olgularında, %35 oranında artmış LH seviyeleri ile kendini gösteren anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Bu artış GnRH puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu overyan androjenlerdeki artış, LH'nin etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir. Teka hücreleri, granüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatzasyonla östron ve östradiol (E2) dönüştürülürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E2, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığına artırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir ( Taylor 1998, Marshall 1999).

### 2.1.6.2. Abartılı Adrenaj

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası Adrenokortikotrop hormon (ACTH) stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu abartılı adrenarjik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artarak androjenlerdeki artış oluşur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini artırırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak, LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feed-back ile azalır (Anthill 1991).

### 2.1.6.3. İntraoveryan Faktörler

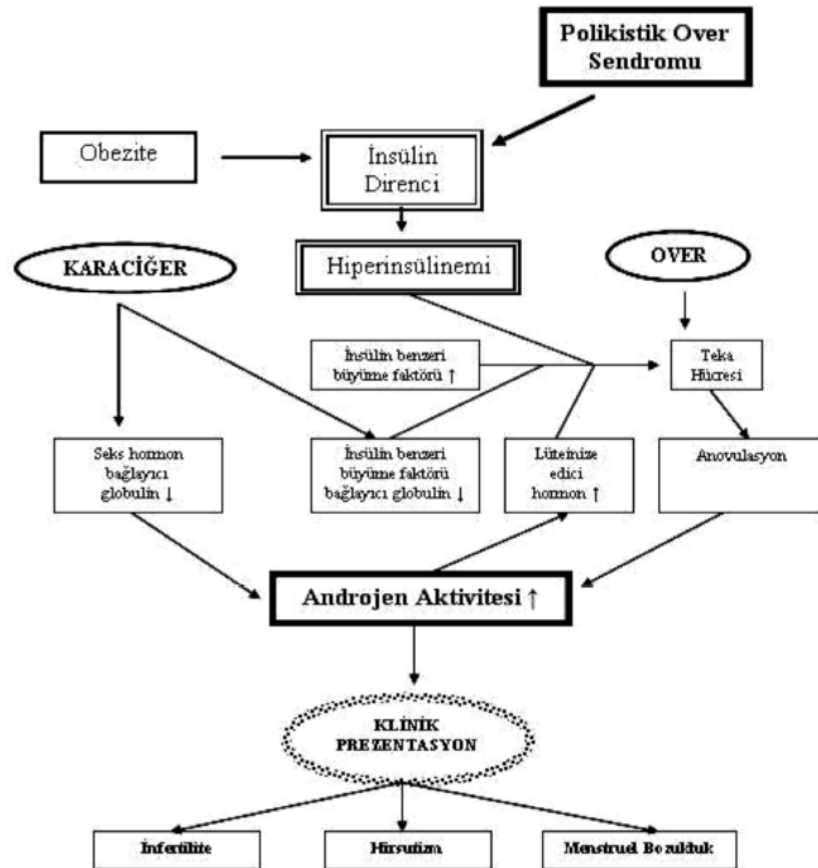
Androjenler düşük kontranstrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek androjenik seviyede aromataz yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve androstenedion'un (A) periferik dönüşümünden oluşan östron'un (E1) negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lularda FSH'nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta, fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküller kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi overyan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku, LH uyarımı ile A ve Testosteron (T) sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür folikül atrezi indüklenir. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyonu yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovuluar siklusları geri döndürebilmektedir (Taylor 1998).

### 2.1.6.4. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi

Non-obez PKOS' lu kadınların %30'u, obez PKOS'u kadınların ise %75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (Acien 1999). İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (Barnes 1989). PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu

hastalarda beta hücre defekti de görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (Taylor 1998). Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır (Anthill 1991). İnsülin overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overyan gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1 LH reseptörlerinin sayısını artırarak, LH'nın bağlanma kapasitesini artırır, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir. IGFBP-1 IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılıyarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesi artarak, overyan androjen salınımı artar (Barnes 1989). İnsülin karaciğerden Seks Hormon Bağlayan Globulin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (Speroff 1973).

**Şekil 1.** İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'daki rolü





### 2.1.6.5. Genetik faktörler

PKOS'da ailesel geçiş de düşünülmektedir. Bir çalışmada Human lökosit Antijen (HLA) Drw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (Hague 1990). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Ober 1992)

PKOS genetiğine ilişkin çalışmalarda ortaya çıkan sorunlara örnek olarak, primer etiyolojinin yeterince açık olmaması, fenotip tanımlarının yetersizliği, çalışma gruplarının heterojen olması ve çok sayıda aday genin varlığı sayılabilir (Urbanek 2007, Escobar 2005). PKOS, çok sayıda farklı gen ile çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olan bir bozukluk gibi görünmektedir. Literatürde genellikle ailesel yığılım, erkek fenotip, ikiz çalışmaları ve çevresel faktörler üzerinde durulduğu görülmektedir (Escobar 2005).

#### 2.1.6.5.a. Ailesel Yığılım:

PKOS'lu olguların aile bireylerinde tip 2 diyabet gelişme sıklığının toplum ortalamalarına göre yüksek olduğu bildirilmektedir (Dunaif 2006, Unluturk 2007). Yılmaz ve arkadaşları, PKOS'lu erişkin kadınların anne ve babalarında bozulmuş glikoz toleransı sıklığını sırasıyla % 40 ve % 52 olarak bildirmişlerdir (Yılmaz 2005). Bir başka çalışmada, PKOS'lu olguların ailelerinde tip 2 diyabet sıklığı 1.2 kat yüksek bulunmuştur (Sir 2004). PKOS'lu 18 beyaz kadın ve kontrol grubu kadınlar arasında yapılan bir çalışmada ise, PKOS'lu hasta ve birinci derece yakınları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PKO ve oligomenorenin artmış insidansı gösterilmiştir. Yapılan anketlerde bu ailelerde erkek bireylerde erken yaşta kelliğe giden saç dökülmesi de bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmada kalıtım şeklinin otozomal dominant olduğu da vurgulanmıştır (Escobar 2005). Hasta bireylerin ailelerinde hiperandrojenemiye ek olarak, insülin direnci prevalansı bildirilmiştir. Türk populasyonunda, Yıldız ve arkadaşları, 52 PKOS hastası ve bu hastaların 102 akrabası üzerinde çalışmışlardır. Araştırmacılar, cinsiyet, yaş, pre veya postmenapozal durum gibi ölçütlere göre oluşturulmuş kontrol grupları ile PKOS'lu hastaların akrabalarını karşılaştırmışlar ve PKOS hastalarının anneleri, kız kardeşleri ve erkek kardeşlerinde insülin direncinin ve karbonhidrat metabolizma

bozukluklarının daha sık olduğunu, ayrıca PKOS'lu kadınların anne ve kızkardeşlerinde serum androjen hormon düzeyinde artış bulunduğunu bildirmişlerdir (Yıldız 2003). Bir başka çalışmada da, PKOS'lu bireylerin kızkardeşlerinde, hiperandrojenemi varlığı ve artmış LH değerleri bulunduğu gösterilmiştir. Bu şekilde biyokimyasal anomalilerin PKOS'lu olgu yakınlarında bulunması PKOS'un genetik temelinde ailesel yığılımın varlığını önermiştir (Legro 2003). PKO görünümü ve erkek tarzı erken saç dökülmesinin kalıtım şekli PKOS ailelerinde otozomal dominant kalıtım şekli ile uyumludur. Bu duruma aynı gen yol açıyor olabilir. PKOS olmayan kadınların ailelerinde bu tür bir genetik etki yoktur (Govind 2003).

#### **2.1.6.5.b. Erkek Fenotipi:**

PKOS'lu olguların ailelerine ilişkin kesin olarak tanımlanmış erkek fenotipinin bulunmaması, PKOS'un genetik orijini konusundaki çalışmalarda ilerleyişi sınırlandırmıştır. İlk çalışmalarda, erkekte erken saç dökülmesi PKOS'un erkekteki karşılığı olarak önerilmişse de, bu evrensel olarak doğrulanamamıştır. Daha yakın zamanlarda, PKOS'lu hastaların erkek kardeşlerinde artmış serum DHEAS düzeyi ve PKOS'lu kadınların babalarında ve erkek kardeşlerinde insülin direnci erkek fenotipi olarak önerilmiştir. Erkek PKOS akrabaları ve kontrol grubu arasında serum DHEAS düzeyleri ve insülin direnci indeksleri bakımından ciddi miktarda örtüşme bulunmuştur. Bu anomalinin PKOS'lu olguların erkek yakınlarındaki belirleyicisi olarak kabul edilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Kurzrock 2007 – Duskova 2006).

#### **2.1.6.6. Enzimatik Defektler**

İnsan overyan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (Gilling-Smith 1994).

#### **2.1.6.7 Uzun dönem komplikasyon**

PKOS'da hirsutizm, akne ve anovuluar infertiliteden sorumlu reproduktif metabolik değişiklikler aynı zamanda kadınların genel sağlığı için önemli olan geç dönem risklere neden olurlar. Bu etkiler hastalığın göze çarpan önemli klinik

görünümü olan kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve obeziteye bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

#### **a)Kanser**

PKOS'da kronik olarak progesteron ile karşılanmamış östrojenin persistan olarak endometriumu stimülasyonu bazı kadınlarda endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma neden olabilir. Bu görüşlerin çoğu östrojen replasmanı alan postmenapozal kadınlardaki gözlemlere dayanmaktadır. PKOS ile endometrium kanserin ilişkisi bir vaka kontrollü çalışmada açıkça gösterildi ki artmış androstenedion seviyeleri premenapozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla 3.6 ve 2.8 kat endometrium kanseri riskiyle artırmıştır (Potischman 1996). Bununla birlikte, endometrium kanserli genç kadınlarda anovulasyon ile birlikte menstrüel düzensizlikler ve PKOS hikayesi yaygındır (Niwa 2000). PKOS'da artmış endometrial kanser riskini öne süren bu gözlemlere rağmen direkt ilişki için deliller yetersizdir ve bazı vakalarda terstir (Niwa 2000). PKOS'da endometrial hiperplazinin histopatolojisi hiperandrojenemisiz kadınlardakinden farklı değildir. PKOS'lu kadınlarda bulunan nispeten az sayıdaki endometrial kanser vakalarında yaşlı postmenapozal kadınlarda görülen kötü diferansiye veya indiferansiye formlarına kıyasla lezyon genellikle iyi diferansiyedir (Niwa 2000). PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda genellikle risk artışı gösterilememiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunun, çalışmanın düzeni ve hastaların seçimi konusunda yetersiz olduğu düşünülmüştür (Coulam 1983). Kanser ve steroid hormon çalışması bulgularına dayanarak PKOS ile ovarian kanser arasında bir ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere kıyasla artmış PKOS tanısına sahiptir (Legro 1999). Ancak tersine, uzun süreli takipli çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda artmış bir ovarian kanser riski doğrulanamamıştır. Bu nedenle bu ilişki de henüz açıklık kazanmış değildir.

#### **b)Diabetes Mellitus**

PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansı temel rol oynamaktadır. Bazal insülin rezistansına obezitenin etkileri de eklenince PKOS'lu olgular ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabet riski taşırlar. Reprodüktif dönemdeki PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı prevalansı %31-35; tip2 diabet

prevalansı da %7,5-10 bulunmuştur (Ehrmann 1999). Bu oranlar düzenli adet gören kontrollere göre anlamlı olarak yüksektir. Bir çalışmada ABD ve Avustralya'daki PKOS'lu olgulardaki tekrarlanan glukoz tolerans testleri ile, bozulmuş glukoz toleransından tip 2 diabete geçişin 2-5 kez arttığı gösterilmiştir (Solomon 2001). Son çalışmalar PKOS 'lu kadınların anne ve babalarında bozuk glukoz intoleransı ve diabetes için kombine sıklık oranlarının sırasıyla %46 ve %58 olduğunu ve bunun da PKOS hikayesi olmayan ailelerde görülen oranlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Yıldız 2003).

### **c) Dislipidemi**

PKOS'lu kadınlarda lipid anormallikleri normal benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid ile karakterizedir (Wild 1985). Aksine olarak, total HDL-kolesterol ve LDL2 serum seviyeleri PKOS'da normal kadınlardakinden önemli derecede düşüktür. Birçok risk faktöründen bağımsız olarak PKOS'da bu lipid profili mevcut olabilirken, lipid metabolizmasında da bu faktörlerin etkisi önemli olabilir. Daha önceki çalışmalar açıkça göstermiştir ki, obezite, bozuk glukoz toleransı ve ters lipid profili ile ilişkilidir. PKOS'da lipid metabolizmasında androjen fazlalığının etkisi iyi anlaşılammıştır (Wild 1996). Lipoprotein-a ve muhtemelen plazminojen aktivatör-inhibitör-1 in serum konsantrasyonu testesteron ile düşer, oysa DHEA insülin sensitivitesini artırır.

### **d) Kardiyovasküler Hastalık**

Kalp hastalıklarına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörünün varlığına dayanarak, PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için genellikle artmış risk altında olduklarına inanılır. Bu faktörler, bozuk glukoz toleransı, android obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyondur. Bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak, PKOS'un kendisinin bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı açık değildir PKOS da kardiyovasküler hastalık riskini klinik olarak gösterebilmek için PKOS'lu hastalar ve onların benzer kontrollerinde, karotid ultrasonografinin karşılaştırması yapılmıştır (Guzick 1996). Kardiyovasküler hastalık riski ile doğrudan ilişkili intima media kalınlığı PKOS'da kontrollere göre önemli derecede artmıştır. İlave olarak, aterosklerotik plak formasyonu PKOS grubunda iki kat daha

fazla olarak bulundu (Birdsall 1997). Bir istatistiksel risk faktör modeli kullanan bir diğer analizde PKOS kadınların kontrollere kıyasla anlamlı derecede artmış miyokardial enfarktüs riskine sahip olduğu tespit edilmiştir (Dahlgren 1992).

### e) Hipertansiyon

Hipertansiyon genetik, fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet gibi pek çok faktörden etkilenir. İnsülin rezistansı olan ancak obez olmayan PKOS'lu kadınların daha sık hipertansiyon geliştirdiklerine ait bulgu bugün elimizde yoktur, ancak obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bir çalışmada 33 PKOS'lu kadında tedavi gerektiren hipertansiyon %33 bulunurken, populasyon bazlı kontrollerde bu oran %11 bulunmuştur (Dahlgren 1992).

### 2.1.7 Tedavi

#### 2.1.7.1 Yaşam Tarzı Değişikliği

PKOS'lu gebe kadınlarda, kılavuzlar kanıta dayalı önerdiği ilk tedavi stratejisi olarak yaşam tarzı değişikliği özellikle kilo yönetimi düşünülmesine rağmen hakkında az sayıda bilimsel kanıt bulunmaktadır. Kilo yönetimi, diyet ve fiziksel aktivite yoluyla fazla kilo alımının, kilo kaybının önlenmesi veya düşük bir ağırlığın devam ettirilmesi olarak tanımlanır (Brennan,2017).

#### 2.1.7.2 Oral Kontraseptifler

PKOS'lu kadınlarda infertilite olmakla birlikte, en sık şikayet konusu aşırı kıl gelişimidir. Bu nedenle, tedavinin primer amaçlarından birisi hiperandrojeneminin klinik etkilerini düzeltmektir. Bu tedavi ovaryan steroidogenezin supresyonu, hedef dokularda androjen etkisinin önlenmesi ve hiperinsülineminin azalması ile başarılabilir. Östrojen–progesteron kombinasyonu içeren oral kontraseptiflerin kullanımının hirsutizm tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hastaların cevabı tedavi başındaki kıl artışının şiddetine bağlı olarak değişir. Oral kontraseptifler ovaryan androjen üretiminin supresyonuna ilave olarak SHBG'yi artırır ve testosteronun metabolik klirensini kolaylaştırır. Bu tedavi aynı zamanda düzenli siklik çekilme kanaması yapar ve yeterli progesteron sağlayarak aşırı endometrial proliferasyon ve hiperplaziyi önler.

### 2.1.7.3 Antiandrojenler

Antiandrojenik ilaçlar birçok durumda klinik yararı arttırmak için oral kontraseptiflerle kombine kullanılmaktadır. Temel metaboliti kanrenon olan ve bir aldosteron antagonisti olan spironolakton, testosteron bağlanma yerlerini tutarak pilosebaceoz ünitede direkt anti-androjenik etki gösterir (Armanini 1985). İlave olarak, spironolakton sitokrom p450'yi etkileyerek steroid enzim etkisini, sonuçta androjen üretimini inhibe eder (Cumming 1982). Geçmişte hafif hipertansiyon tedavisinde kullanılan spironolaktonun hafif diüretik etkisi olabilir. Bu tedavi aldosteron etkisine engel olduğu için serum potasyum seviyesi artabilir, bu nedenle takip edilmelidir.

Diğer antiandrojenler flutamid ve finasterid'dir. Flutamid androjen reseptörlerini tutar, finasterid ise 5alfa-redüktazı inhibe eder. Her iki ajanın hirsutizm tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Diamanti 1998). Birkaç olguda flutamidin karaciğer toksisitesi yaptığı görülmüştür. Klinik çalışmalarda bu iki ilacın kıl gelişimini azaltmasında benzer etkili olduğu gösterilmiştir. (Venturoli 1999).

### 2.1.7.4. İnsülini Azaltan İlaçlar

İnsülin seviyesini düşüren ilaçların insülin direnci olan PKOS'lu kadınlarda insülin sensitivitesini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu durum, hastalığın tedavisinde bu ilaçların önemini arttırmaktadır. Çoğu çalışmalar serum testosteron seviyesinde önemli düşmeler ortaya çıkarmıştır, şiddetli obezitesi olan hastalarda yapılan diğer çalışmalar benzer etki gösterilememiştir (Nestler 1996, Pasquali 1989). Bir biguanid olan metformin, glikoneogenezis ve hiperinsülinemiye azaltarak karaciğerde insülin sensitivitesini artırır. Klinik çalışmalar PKOS' da metformin tedavisinin androjen seviyesinde azalma, spontan ovulasyon oranında artış ve klomifene artmış ovulatuvar cevap meydana getirdiğini göstermiştir (Pasquali 1989).

Son çalışmalar insülin etkisinden bağımsız olarak metforminin ovaryan steroidogenezde direkt etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. İnsan ovaryan teka benzeri tümör hücrelerinin metformin ile inkübasyonu steroidojenik regülatuvar protein ve 17alfa-hidroksilaz mRNA inhibe etmiştir, oysa 3 beta- hidroksisteroid

dehidrogenaz veya kolesterol yan zincir klivaj için hiçbir etki görülmemiştir (Attia 2001).

Metforminin gastrointestinal semptomlar gibi yan etkileri doz ile ilişkilidir ve birkaç hafta sonra bu yan etkiler genellikle geçer. Metformin tedavisinin nadir bir yan etkisi de laktik asidozdur, bu nedenle metformin, renal, hepatik, ciddi kardiyovasküler hastalık veya hipoksisi olan hastalara verilememelidir, çünkü bu hastalarda yüksek laktat seviyelerine yatkınlık vardır.

İnsülin seviyesini düşüren diğer grup ilaçlar olan tiazolidinedionlar ise rosiglitazon ve pioglitazondur. Bu ilaçlar perioksizom proliferasyon aktivatör-reseptör gamaya bağlanarak etki eder ve sonuçta retinoid asit reseptörüyle heterodimer oluşturarak glukoz hemostazını düzenleyen promotör bölgesine bağlanırlar (Kliwer 1992). Bu grup ilaçların PKOS'lu kadınlarda androjen seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Ovulasyon oranı, ovulasyonu sağlamak için gerekli sürenin uzunluğu ile gösterilen bu etki, doza bağlıdır.

#### **2.1.7.5 Ovulasyon indüksiyonu**

Aromataz inhibitörleri (AI), letrozol ve anastrozol dahil olmak üzere ovulasyon indüksiyon ajanları olarak etkilidir ve letrozol en yaygın kullanılanıdır. Bu ajanlar overlerde androjenlerin östrojenlere aromataz kaynaklı dönüşümünü önler. Henüz bu ajanların, ovulasyon indüksiyonu mekanizmaları bilinmemektedir ancak yumurtalık folikülü gelişimi ve olgunlaşmasını uyaran FSH salgılanmasını arttırmaktadırlar. Günümüzde ovulasyon indüksiyonu için kullanılabilen ajanlar AI, klomifen sitrat ve laporoskopik over cerrahisidir. Bununla birlikte, son ESHRE PKOS kılavuzu başka infertilite faktörleri olmayan anovulasyonlu PKOS'lu kadınlarda hamilelik ve canlı doğum oranlarını artırmak için birinci basamak farmakolojik tedavide letrozolu önermektedir (ESHRE PCOS guidelines 2018).

## **2.2. GENİTAL SİSTEMİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ**

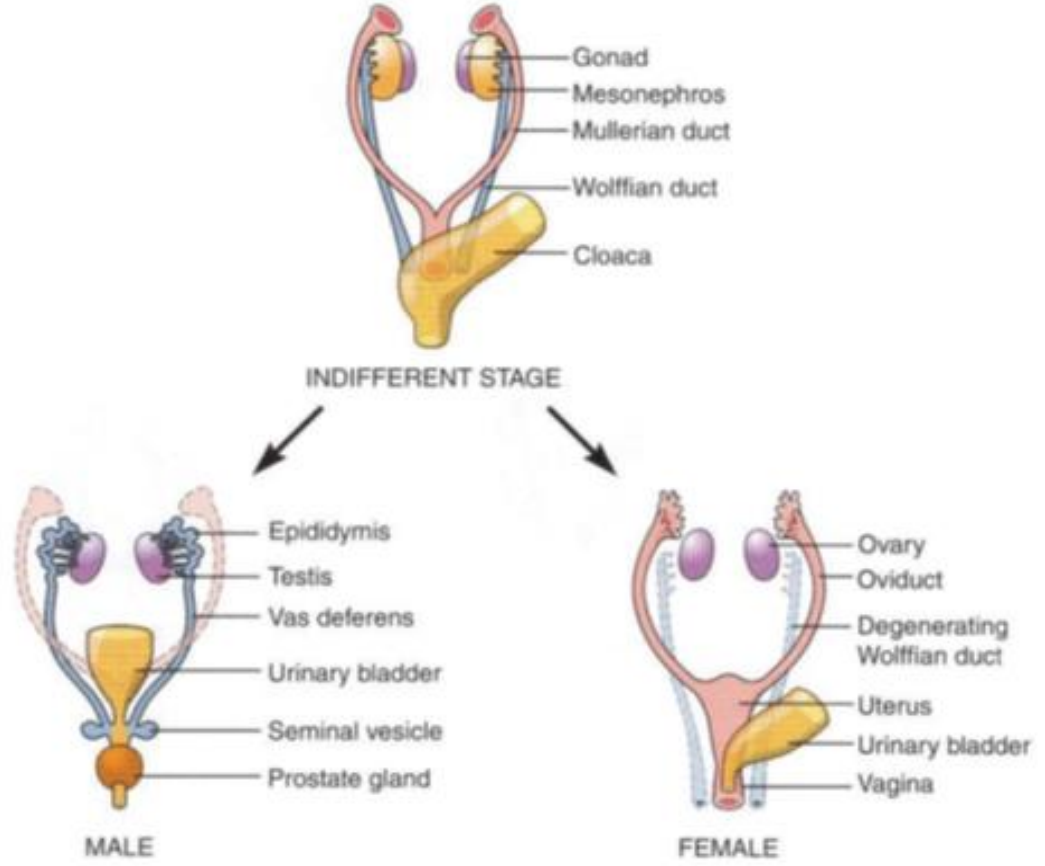
Kadın ve erkekte üreme organları dış genitalya, gonadlar ve bu ikisi arasındaki kanal sisteminden oluşmaktadır. Bu üç bileşen farklı embriyolojik tabakalardan köken almakta olup üriner sistem ve arka barsak ile yakın ilişki içerisindedir. Genital sistemin olgunlaşması doğum sonrası tamamlanmasına rağmen asıl önemli gelişimler

intrauterin hayatta olmaktadır. Başlangıç döneminde genital sistem bipotent gonad taslağına sahiptir. Dişi ve erkek embriyolarda iki çift genital kanal bulunur. Mezonefrik (Wolffian) kanal erkek üreme sistemini, paramezonefrik (Mülleryan) kanal dişi üreme sistemini geliştirir. Y kromozomunun varlığına bağlı olarak erkek ya da dişi yönde fenotipik gelişim görülür. Bu kromozomun kısa kolunda bulunan SRY geni (Yp11.3) farklılaşmamış gonaddan testis gelişimine neden olur. Testiste bulunan sertoli hücrelerinden salınan MIFAMH (Mülleryan inhibe edici faktör veya anti Mülleryan hormon ) ve leydig hücrelerinden salınan testosteron bu kanalların hangi yönde farklılaşacağını belirler (Sadler 2006).

5-6 haftalık embriyoda genital sistem, her iki çift kanalın birlikteliği nedeni ile indifferent evre adını alır (Şekil 2). Bu dönemde dişi embriyoda her iki, Wolffian kanalın lateralinde çöломik epitelin invajinasyonu ile oluşan, Mülleryan kanalı MIF olmamasından dolayı kaudala doğru gelişerek karşılıklı olarak orta hatta birleşir ve ileride uterus ve üst vajinaya dönüşecek tek lümenli uterovajinal kanal oluştururlar. Mülleryan kanalların birleşmeyen üst kısımları tuba uterinalara farklılaşır. Vajinanın alt 1/3 lük kısmı ürogenital sinüsten gelişir. Uterovajinal kanalın distal kısmı oblitere olarak vajinal plaki oluştururken eş zamanlı olarak aşağı doğru uzar ve ürogenital sinüs ile birleşir. 20. gebelik haftasından sonra vajinal plak dejenere olup vajinal lümen kanalize olarak iç genital kanal ile dış kısım arasındaki bağlantı sağlanmış olur (Sadler 2006).



**Şekil 2.** Seksüel farklılaşmanın embriyolojik gelişimi



## 2.3 MÜLLERIAN KANAL ANOMALİLERİ

Genital traktusa ait en önemli sorunlardan birisi olan müllerian kanal (MK) gelişim anomalileri çocukluk ve adolesan dönemden başlayarak tüm yaşam boyunca fiziksel ve psikolojik destek gerektiren bir durumdur. Müllerian kanal anomalileri menstrual bozukluklar ve infertilite ilişkili sorunlara yol açmakla beraber eşlik eden üriner sistem anomalileri gibi durumlar nedeniyle bu hastalara yaklaşımı oldukça kompleks hale getirmektedir. Bu nedenle bu hastaların değerlendirilmesi ve tedavisinde hem hekimin hem de hastanın ve ailesinin birlikte oluşturacakları uyum ve işbirliği elde edilecek başarı açısından son derece önemlidir.

### 2.3.1 Müllerian Kanal Agenezisi (Sınıf 1)

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu, Mülleryan kanallarının embriyonik gelişimindeki duraksama sonucunda ortaya çıkan, dişi genital sisteminin

en ciddi gelişimsel konjenital anomalisidir. Bu sendromda uterus ve vajinanın üst 2/3'lük kısmı farklı derecelerde ya da hiç gelişim göstermemiştir. İnsidansı yeni doğan kızlarda 1/4500 olarak tahmin edilmektedir (Folch 2000). Bu sendrom ilk kez 1829'da Mayer tarafından tanımlanmış, sonrasında Rokitansky benzer bir olgu sunumu yayınlamış, 1910 yılında Küster sendromla ilgili ilk derlemeyi yazmış, Hauser 1961'de Mayer-Rokitansky-Küster adını vermiş ve sonrasında da Hauser'in adı da eklenerek sendrom bugünkü ismini almıştır (Oppelt 2012). MRKH olgularında dış genitalya normal görünümde olup, adölesan dönemde sekonder seks karakterleri normal gelişim göstermektedir. Bu hastalar ilk olarak primer amenore ile başvururlar. Primer amenorenin gonadal disgenezilerden sonra en sık sebebidir. Karyotip 46,XX ve over fonksiyonları normaldir. Bu sendromda ya vajina ürogenital kanaldan köken alan kısmını temsil eden bir çukurcuk şeklinde kalır ya da tamamen yoktur. MRKH üriner sistem ve iskelet sistemi anomalileri ile birliktelik gösterebilir. MRKH, Tip 1 (izole genital anomaliler) ve Tip 2 eşlik eden üriner sistem ve iskelet sistemi anomalileri, daha nadir olarak da santral sinir sistemi ve kardiak anomaliler şeklinde olabilir (Morcel 2007). Hastaların yaklaşık %15'lik kısmında renal agenezi, pelvik böbrek veya atnalı böbrek görülür. Eşlik eden en sık üriner anomali çift üriner toplama kanalıdır. Ayrıca %10-15'lik hasta grubunda ise daha çok vertabrayı içeren iskelet sistemi anomalileri görülebilir (Rock 1997).

Mülleryan agenezi görülen diğer sendromlar:

- 1) MURCS: (Müllerian-duct aplasia, renal agenesis, and cervical dysplasia)
- 2) GRES: (genital renal ear syndrome)
- 3) Klippel Feil Sendromu: Mülleryan kanal aplazisi, servikal kanal füzyon anomalisi ve orta kulak anomalisi

Bimanuel rektal muayenede uterusun yokluğu anlaşılabilir ancak pelvik ultrasonografi ile tanı doğrulanmalıdır. Manyetik rezonans (MR) primer amenore şikayeti ile başvuran kızlarda iç genitalerin ayrıntılı incelenmesinde ve cerrahinin planlanmasında kullanışlı bir yöntemdir (Reinhold 1997). MR görüntülemenin yetersiz kaldığı durumlarda laparoskopi tanı ve aynı seansta tedavi imkânı sağlar (Economy 2002). MRKH sendromu tanısı konulan hastalar üriner sistem anomalileri

yönünden de araştırılmalıdır. Mülleryan kanal agenezisi olan hastaların ayırıcı tanısında akla ilk testiküler feminizasyon gelir. Ancak testiküler feminizasyonda karyotip 46,XY olup ergenlik döneminde serum testosteron düzeyleri oldukça yüksektir (Jones 1998). Tedavide iki amaç vardır. İlki cinsel ilişkiyi idame ettirecek fonksiyonel bir vajina oluşturulması, ikincisi ise fertilitedir. Taşıyıcı anneyle birlikte yardımcı üreme teknikleri uygulaması Mülleryan agenezili kadınlara kendi genetik yapılarında çocuk sahibi olma fırsatı verebilmektedir. Fonksiyonel vajina oluşturulmasında cerrahi ve cerrahi olmayan olmak üzere iki tip tedavi seçeneği mevcuttur. Cerrahi olmayan vajinal dilatasyon yöntemleri vajinal agenezisi olan hastalarda etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Cerrahi yöntemlere göre morbiditesi düşük, skarsız olması ve daha fizyolojik bir vajina yaratılması avantajlarıdır. Frank'ın 1938'de tanımladığı ve en bilineni Ingram tarafından modifiye edilen çeşitli dilatasyon yöntemleri mevcuttur. Buradaki temel mekanizma giderek artan boyutlarda vajinal dilatatörlerle ürogenital sinüsten köken alan vajinal güdüğün genişletilmesidir. Bu uygulamanın başarılı olabilmesi için birkaç ay devam edilmeli ve uygun genişlikte ve derinlikte vajina sağlandıktan sonra düzenli cinsel ilişki veya dilatatörlerle açıklığın devam ettirilmesi gerekir ( Mee-Hwa 2006). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) tarafından doğru uygulandığında başarılı sonuçlar verdiği için ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (Pizzo 2013 ). Cerrahi yöntemlerden en çok tercih edileni McIndoe operasyonudur. Burada mesane ve rektum arası diseke edilerek kalçadan alınan deri grefti ile yeni bir vajina oluşturulur. Ameliyat sonrası vajinal dilatatörlerle vajinal açıklık devam ettirilmelidir. Bunun dışında William, Vecchietti, Davydov, Baldwin, Creatsas metodları gibi birçok yöntem tanımlanmıştır (Pizzo 2013).

### **2.3.2. Mülleryan Kanalın Vertikal Birleşme Bozuklukları (Sınıf 2)**

Vertikal birleşme bozuklukları transvers vajinal septum ve servikal agenezi veya atreziden oluşmaktadır. Bu durum Mülleryan kanal ile ürogenital sinüsün füzyonu veya kanalizasyonundaki başarısızlıktan kaynaklanmaktadır. Obstrüktif tipinde hastalar adölesan dönemde primer amenore ve siklik pelvik ağrı şikâyeti ile başvururlar. Menstrual kanın, obstrüksiyonun proksimalinde birikmesine bağlı oluşan hematokolpos veya hematometra genital kitle olarak saptanabilir. İnkomp

tipi ise erişkin dönemde disparenü, infertilite ve obstetrik komplikasyonlara neden olabilir. Transvers vajinal septum nadir görülen bir durum olup septumun kalınlığı ve vajinal yerleşim seviyesi farklılık göstermektedir (Rock 1987). Tanı için siklik pelvik ağrıyla başvuran hiç adet görmeyen hastanın rektovajinal muayenesi yapılmalı ve pelvik US ile uterusun varlığı araştırılmalıdır. Uterusu olan hastalarda vertikal birleşme anomalisinden şüphe edilmelidir. İnkomplet vajinal septumda tanıya ulaşmak zordur. Tedavi cerrahi olup öncelikle obstrüksiyonun gerisinde biriken sıvı aspire edilir. Vajinal septum transvers insizyon diseke edildikten sonra serviks lokalize edilir. Bu esnada septumun proksimalindeki serviks ve vajenin tipik görünümde olmayacağı adenomatöz yapıda olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Septumun kalın olduğu durumlarda vajinal anastomoz mümkün olmayabilir. Bu durumda septum eksize edildikten sonra stent konularak epitelizasyon sağlanır (Rock 1984). Obstrüktif tipte anomalisi olan hastalar endometriozis açısından araştırılmalıdır. Bu hastalarda reetrograd menstruasyona bağlı endometriozis sık görülür (Olive 1987). Transvers vajinal septum vakaları cerrahi tedavi sonrası çoğunlukla normal koital fonksiyonları kazanmakta ve gebe kalabilmektedirler. Alt vajinal septumu olanlar orta-üst vajinal septumu olanlara göre daha yüksek oranda gebe kalabilmektedir. Bu durum bu tip hastaların daha erken tanınarak tedavi edilmelerine ve daha az endometriozis geliştirmelerine bağlanmaktadır (Rock 1982).

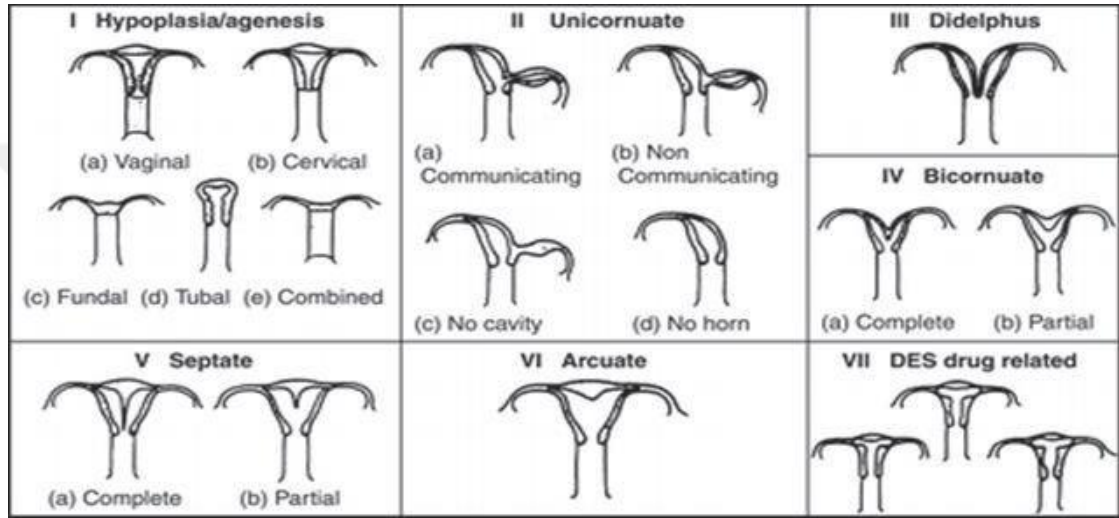
Diğer bir vertikal birleşme anomalisi olan servikal agenezi veya atrezi oldukça nadir görülmektedir. MR görüntüleme bu vakaların tanısında oldukça faydalıdır (Markham 1987). Cerrahi tedavide amaç vajina ile uterus arasında artifisiyel olarak bir fistül oluşturularak menstrual kanın drene edilmesi ve spontan gebeliğin sağlanabilmesidir. Ancak fistülün açıklığının sağlanması için tekrarlayan operasyonlar gerekmekte bu da enfeksiyon riskinde artışa gebelik oranlarında ise azalmaya neden olmaktadır. Bu hastalarda sonunda histerektomiye kadar gidilebilmektedir (Rock 1984).

### **2.3.3. Mülleryan Kanalın Lateral Birleşme Bozuklukları (Sınıf 3)**

Her iki Mülleryan kanalın orta hatta birleşmemesinden meydana gelir. Yine vertikal birleşme anomalilerinde olduğu gibi obstrüktif ve non-obstrüktif tipleri vardır. Obstrüktif tipte Mülleryan kanallardan biri dışarıya ile bağlantılı değildir. Genellikle obstrüksiyonun olduğu tarafta renal agenezi de izlenir. Hastalar obstrüksiyonun

lokalisasyonuna ve açık olan kanal ile bağlantısının derecesine göre değişen şiddette karın ağrısı şikâyeti ile başvururlar. Vajinada obstrüksiyonu olan hastalarda disparenü görülebilir. Tanı US, histerosalpingografi (HSG) ve MR görüntüleme ile konulur. Cerrahi öncesi genital sistem anatomisi detaylandırılmalı ve üriner sistem anomalileri araştırılmalıdır (Patton 1994). Obstrüktif olmayan lateral birleşme bozuklukları Şekil 3 de gösterilmiştir.

**Şekil 3.** Mülleryan Kanalın Lateral Birleşme Bozuklukları



### 2.3.3.1. Uterus Didelfis

Mülleryan kanalların orta hatta füzyonunun gerçekleşmemesi sonucu oluşur. Kavitesi olan iki uterin horn, iki serviks ve longitudinal vajinal septum ile karakterizedir. Birçok hasta asemptomatiktir. Genelde rutin inceleme sırasında longitudinal vajinal septum ve çift serviks fark edilerek teşhis edilir. Bazen de obstrükte hemivajinaya bağlı hematokolpos nedeniyle gelişen pelvik ağrı etyolojisi araştırılırken saptanır. Obstrükte hemivajina varlığında, genellikle aynı taraflı renal agenezi gözlenir. Uterus didelfis erken doğum, spontan ve tekrarlayan düşük, fetal gelişim ve prezentasyon anomalilerine neden olabilir. Tedavi spesifik anomali ve semptomaya dayalıdır. Obstrüktif hemivajina ve disparenü varlığında vajinal septum çıkartılır (Patton 1994). Cerrahi tedavinin gebelik sonuçlarına olumlu etkisi gösterilememiştir (Propst 2000).

### 2.3.3.2 Uterus Bikornus

Her iki Mülleryan kanalın fundus seviyesinde tamamlanmamış füzyonundan kaynaklanır. Arkuat uterustan sonra Mülleryan kanal füzyon anomalilerinin büyük kısmını oluşturur. Fertilité üzerine ve kötü gebelik sonuçlarına etkisi azdır (Propst 2000). Gebelik komplikasyonları tekrarlayıcı tarzdadır. Tekrarlayan düşük, erken doğum, fetal prezentasyon anomalisi, plasental retansiyon gibi durumlar görülse de her bir sonraki gebelik daha iyi prognozla seyreder. Bikornus uterus ile septat uterusun ayırımında HSG yetersiz kalır. Bu nedenle kesin tanı laparoskopi ile direkt gözlemlenir. Tedavisi cerrahi olup tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda diğer nedenler ekarte edildikten sonra söz konusu olmalıdır. En sık uygulanan cerrahi yöntem Strassman metroplastisidir. Bu operasyonda uterin hornuların medial kesimleri wedge rezeksiyonla çıkarılarak kaviteler birleşecek şekilde kapatılır. Tekrarlayan gebelik kaybı ve bikornuat uterusu olan kadınlarda Strassman operasyonu sonrası başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Lolis 2005).

### 2.3.3.3. Uterus Unikornus

Unikornus anomalisinde uterus tek taraflı Mülleryan kanaldan gelişmiştir. Karşı tarafta unikornus uterus ile bağlantılı olabilen ve fonksiyonel bir endometriuma sahip rudimenter bir horn bulunabilir. Eğer fonksiyonel endometrium içeren rudimente horn ile bağlantı da yok ise hematometra gelişebilir. Bu durumda hasta pelvik kitle ve ağrı şikâyeti ile başvurur. Rudimente horn ile bağlantı var ise hasta rudimenter kornual gebelik açısından risk altındadır. Tedavi rudimente hornun varlığına ve bu hornun fonksiyonel olup olmamasına bağlı olarak cerrahi eksizyondur (Patton 1994).

### 2.3.3.4 Uterus Septus

Mülleryan kanal anomalileri içerisinde en sık rastlanan anomalidir. Mülleryan kanallar orta hatta birleştikten sonra oluşan septumun rezorbe olmaması sonucu ortaya çıkar. Spontan düşük, erken doğum ve tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olur. Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastalar uterin septum yönünden değerlendirilmelidirler. Ancak bunu septuma bağlamadan önce diğer tekrarlayan düşük sebepleri ekarte edilmelidir. Uterin septumu bikornuat uterustan ayırmanın en kesin yolu laparoskopidir. Septum varlığında fundus normal görünümdeyken

bikornusta ortada bir çentik gözlenir (Gell 2003). Tedavisi histeroskopik septum rezeksiyonudur.

### 2.3.3.5. Uterus Arkuatus

Uterusun minör anomalisidir. Fundusta myometrium kaviteye doğru hafif bir girinti yapar. Normalin varyantı olarak kabul edenler yaygındır. Yapılan bir insidans araştırmasında septat uterus konjenital uterin anomalilerin %33,6 oluştururken arkuat uterus % 32,8 olarak saptanmıştır (Raga 1997). Fertilitede azalma ve gebeliğe bağlı komplikasyonlarda risk artışı gösterilmemiştir (Lin 2002).

Günümüze kadar kadın genital yolu anomalileri ile ilgili 3 sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Bunlardan ilki Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) şimdiki adıyla Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin (ASRM) 1988 yılında yayınladığı Mülleryan anomaliler sınıflandırmasıdır.

**Tablo 5.** Mülleryan anomalilerin AFS sınıflandırılması (1988)

Sınıf	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4	Sınıf 5	Sınıf 6	Sınıf 7
Anomali	Vajinal Hipoplazi /Agenezis	Unikornus -Bileşkesi olan	Didelfis	Bikornus -Komplet -Parsiyel	Septat -Komplet -Parsiyel	Arkuat	DES etkin
	Servikal Hipoplazi /Agenezis	-Bileşkesi olmayan					
	Fundal Hipoplazi /Agenezis	Unikornus -Kavitesi yok					
	Tubal Hipoplazi /Agenezis	-Horn yok					
	Kombine Hipoplazi /Agenezis						

Ancak bu sınıflandırmada vajinal anomaliler yer almamıştır. Bu uterovajinal anomalilerin sınıflaması ise klinik bulgulara göre yapılmış olan Amerikan Fertilité Topluluğu sınıflamasının embriyolojik esaslarda göz önüne alınarak yapılan modifikasyonu ise aşağıdaki gibidir. Anomaliler 4 grupta incelenmektedir ([Grimbizis 2001](#)).

**Tablo 6.** Uterovajinal Anomalilerin Sınıflandırılması

Sınıf 1	MK Disgenezisi: Uterus ve Vagina Agenezisini İçeren Mk Disgenezisi (MRKHS)
Sınıf 2	MK Vertikal Füzyon Bozukluğu: Transvers vaginal septum (vajeni kapatan veya kapatmayan) Serviks agenezisi
Sınıf 3	MK Lateral Füzyon Bozukluğu: Uterus didelfis Uterus septus Uterus bikornus T şeklinde uterus Uterus unikornus
Sınıf 4	Diğer Lateral- Vertikal Füzyon Bozuklukları

En son Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu/ Avrupa Jinekolojik Endoskopi Topluluğu (ESHRE/ESGE) ortak çalışmasında tüm bu sistemlerin anomalileri etkin olarak kategorize edemediği, klinikte kullanılabilirliği ve basitlik açısından ciddi sınırlamaları olduğu için konjenital uterin anomaliler (CONUTA) adını verdikleri yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Uterin anomalilerin ESHRE/ESGE klasifikasyonu

		<b>ESHRE/ESGE classification</b>			
		<b>Female genital tract anomalies</b>			
		<b>Uterine anomaly</b>		<b>Cervical/vaginal anomaly</b>	
		<i>Main class</i>	<i>Sub-class</i>	<i>Co-existent class</i>	
<b>U0</b>	Normal uterus			<b>C0</b>	Normal cervix
<b>U1</b>	Dysmorphic uterus	a. T-shaped b. Infantilis c. Others		<b>C1</b>	Septate cervix
<b>U2</b>	Septate uterus	a. Partial b. Complete		<b>C2</b>	Double 'normal' cervix
<b>U3</b>	Bicorporeal uterus	a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate		<b>C3</b>	Unilateral cervical aplasia
<b>U4</b>	Hemi-uterus	a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)		<b>C4</b>	Cervical aplasia
<b>U5</b>	Aplastic	a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)		<b>V0</b>	Normal vagina
<b>U6</b>	Unclassified malformations			<b>V1</b>	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
<b>U</b>				<b>V2</b>	Longitudinal obstructing vaginal septum
				<b>V3</b>	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
				<b>V4</b>	Vaginal aplasia
				<b>C</b>	<b>V</b>

*Associated anomalies of non-Müllerian origin:*

**Drawing of the anomaly**

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite polikliniğine 2016 – 2019 tarihleri arasında başvuran ve infertilite tanısı alan üreme çağındaki toplam 1000 kadın çalışmamıza dahil edildi. Klinik ( ultrasonografi, histerosalpingografi vs ), laboratuvar, özgeçmiş, infertilite etyolojisi ve süresi kaydedilen muayene dosyaları incelenerek retrospektif planlanan çalışmamızda müllerien anomalilerin PKOS fenotipi ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Hastaların dosyalarında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksleri (VKİ, kg/m<sup>2</sup>), sigara kullanımı, meslek grupları, ilaç kullanımı, ek hastalık durumları, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları gibi demografik verileri kaydedildi. Ayrıca infertilite nedenleri (primer/sekonder), infertilite süresi, adet düzensizliği, dismenore, disparoni, galaktore, hirsutizm bulguları not edildi.

PCOS tanısı için 2003 Rotterdam (ESHRE/ASRM) tanı kriterleri kullanıldı. Bu tanı kriterleri:

- 1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi;
- 2) Oligo-anovulasyon;
- 3) İlgili olabilecek diğer patolojilerin ( Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal

hiperplazi ) ekarte edilmesidir.

Ultrasonografide polikistik over görüntüsü ve over morfolojisi tanı kriteri olmamasına rağmen, PKOS grubu hastalarının tümü, overleri polikistik görünümde olan ve oligo- amenoreik menstürasyon anamnezi olan hastalardan seçildi. Ultrasonografik bulgular endometrial kalınlık, antral folikül sayısı, uterus bulguları kaydedildi. Hiperandrojenizm değerlendirilmesi için hirsutismus skorlaması yapıldı. 9 vücut bölgesinde terminal kılların değerlendirilmesine dayanan standardize edilmiş Ferriman-Gallwey(F-G) metodu kullanıldı. 7'den büyük bir F-G skoru hirsutizm olarak kabul edildi. Diğer nedenlerle hiperandrojenizmi bulunan hastalar (konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden over ve adrenal tümörler, Cushing sendromu vs.) çalışma dışı bırakıldı.

Müllerian anomali tanısı fizik muayene, histerosalpingografi, laparoskopi, histeroskopi kullanılarak konuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda açlık kan glukozu, 1.saat ve 2. saat OGTT sonuçları, HbA1c düzeyi, açlık insülini, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDLkolesterol, trigliserid, VLDL-kolesterol, tiroid fonksiyon testleri, AMH seviyeleri, spontan veya progesteronla indüklenmiş menstürasyonun ilk 5 günü içerisinde FSH, LH, E2, total testosteron, prolaktin, DHEAS ve 17-alfa progesteron ölçümleri kaydedildi.

### **İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Fisher Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışma Ocak 2015 – Mayıs 2019 tarihlerinde, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 1000 kadın olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olup, ortalama  $31,10 \pm 5,25$  yıldır.

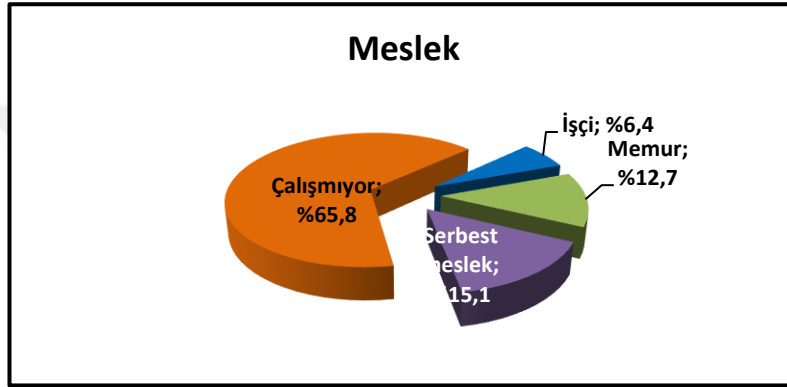
**Tablo 7:** Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		<b>Min-Mak (Medyan)</b>	<b>Ort±Ss</b>
<b>Yaş (yıl)</b>		18-40 (31)	31,10±5,25
<b>Kilo (kg)</b>		37-110 (63)	64,45±10,36
<b>Boy (cm)</b>		143-182 (162)	161,96±5,92
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		15-42 (24,1)	24,59±3,89
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Meslek</b>	<b>Çalışmıyor</b>	658	65,8
	<b>İşçi</b>	64	6,4
	<b>Memur</b>	127	12,7
	<b>Serbest meslek</b>	151	15,1
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Yok</b>	689	68,9
	<b>Var</b>	311	31,1

<b>Ek hastalık durumu</b>	<b>Yok</b>	834	83,4
	<b>Var</b>	166	16,6
	<b>Trioid disfonksiyonu</b>	69	41,6
	<b>DM</b>	21	12,7
	<b>Astım</b>	15	9,0
	<b>Kardiak pataloji</b>	11	6,6
	<b>HT</b>	8	4,8
	<b>Tüberküloz</b>	8	4,8
	<b>Diğer</b>	34	20,5
<b>İlaç kullanma durumu</b>	<b>Yok</b>	884	88,4
	<b>Var</b>	116	11,6
	<b>Tiroid</b>	61	52,6
	<b>Oral antidiyabetik</b>	14	12,1
	<b>Astım</b>	10	8,6
	<b>Diğer</b>	31	26,7

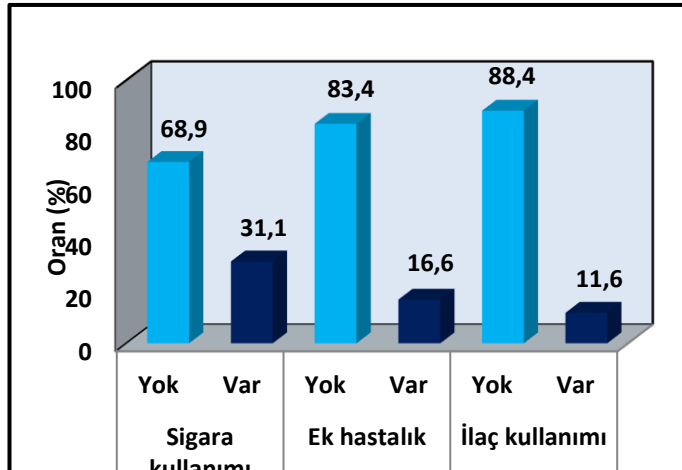
Kilo ölçümleri 37 kg ile 110 kg arasında değişmekte olup, ortalama  $64,45 \pm 10,36$  kg; boy ölçümleri 143 cm ile 182 cm arasında değişmekte olup, ortalama  $161,96 \pm 5,92$  cm; BMI ölçümleri  $15 \text{ kg/m}^2$  ile  $42 \text{ kg/m}^2$  arasında değişmekte olup, ortalama  $24,59 \pm 3,89 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Meslekler incelendiğinde; %65,8 (n=658) çalışmayan, %6,4 (n=64) işçi, %12,7 (n=127) memur ve %15,1 (n=151) serbest meslek çalışanı olgu olduğu görülmüştür.

**Şekil 5:** Meslek dağılımları



Olguların %68,9'u (n=689) sigara kullanmazken, %31,1'i (n=311) sigara kullanmaktadır. Ek hastalık görülme oranı %16,6 (n=166), düzenli olarak ilaç kullanma oranı %11,6 (n=116) olarak bulunmuştur. Görülen hastalıklar ve kullanılan ilaçlara ilişkin ayrıntılı dağılım Tablo 1'de verilmiş olup, olgularda en çok tiroid hastalığı olduğu ve en çok tiroid ilacı kullanıldığı görülmektedir.

**Şekil 6:** Sigara kullanımı, ek hastalık ve ilaç kullanımına ilişkin dağılımlar



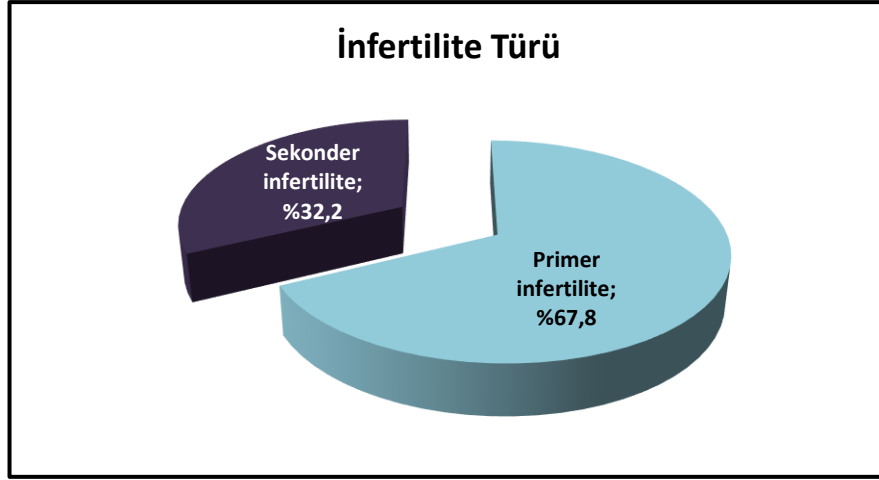
**Tablo 8:** İnfertilite Özelliklerinin Dağılımları

	<b>Min-Mak (Medyan)</b>	<b>Ort±Ss</b>	
<b>İnfertilite süresi (yıl)</b>	1-28 (4)	4,89±3,63	
	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>İnfertilite türü</b>	<b>Primer infertilite</b>	678	67,8
	<b>Sekonder infertilite</b>	322	32,2
<b>İnfertilite nedenleri</b>	<b>Açıklanamayan infertilite</b>	286	28,6
	<b>Polikistik over sendromu</b>	214	21,4
	<b>Erkek faktör</b>	190	19,0
	<b>Düşük over rezervi</b>	219	21,9
	<b>Tubal faktör</b>	114	11,4
	<b>Endometriozis</b>	55	5,5
	<b>Müllerian anomali</b>	20	2,0
	<b>Anovulasyon</b>	3	0,3
	<b>Hiperprolaktinemi</b>	2	0,2
	<b>İmmünolojik</b>	2	0,2
	<b>Servikal</b>	2	0,2

• *İnfertilite nedeni birden çok olan olgu bulunmaktadır.*

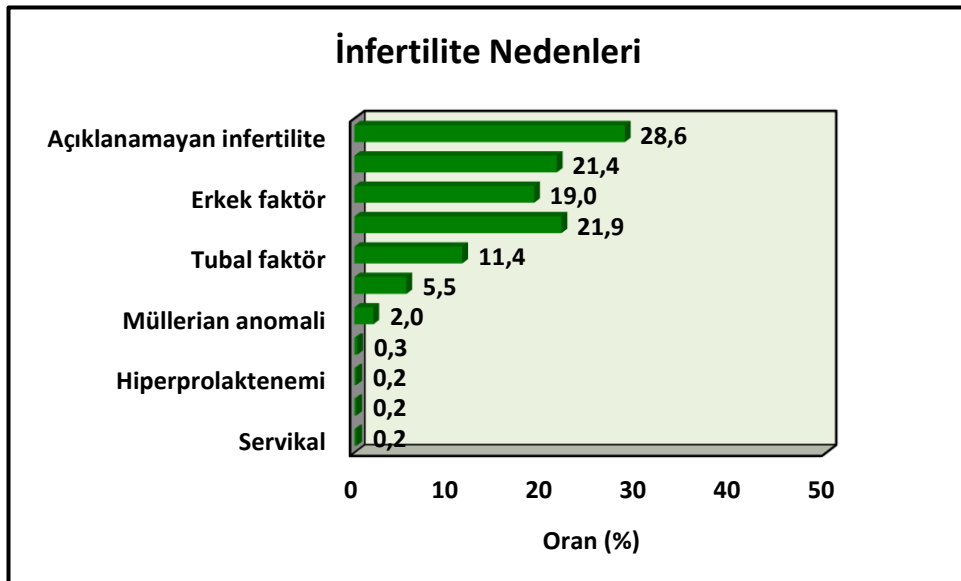
Olguların %67,8'inde (n=678) primer infertilite, %32,2'sinde (n=322) sekonder infertilite bulunmaktadır. İnfertilite süreleri 1 ile 28 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 4,89±3,63 yıldır.

Şekil 7: İnfertilite türü dağılımları



İnfertilite nedenleri incelendiğinde; %28,6 (n=286) açıklanamayan infertilite, %21,4 (n=214) polikistik over sendromu, %19,0 (n=190) erkek faktör kaynaklı infertilite, %21,9 (n=219) düşük over rezervi, %11,4 (n=114) tubal faktör, %5,5 (n=55) endometriozis, %2,0 (n=20) müllerian anomali, %0,3 (n=3) anovulasyon, %0,2 (n=2) hiperprolaktinemi, %0,2 (n=2) immünolojik kaynaklı infertilite ve %0,2 (n=2) servikal kaynaklı infertilite saptanmıştır.

Şekil 8: İnfertilite nedenlerinin dağılımları





**Tablo 9:** Obstetrik Özelliklerin Dağılımları

	n	%	
<b>Gravida</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-10 (0)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,55±1,02	
	<b>Yok</b>	679	67,9
	<b>1 gebelik</b>	192	19,2
	<b>2 gebelik</b>	74	7,4
	<b>3 gebelik</b>	33	3,3
	<b>≥4 gebelik</b>	22	2,2
<b>Parite</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-4 (0)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,20±0,48	
	<b>Yok</b>	824	82,4
	<b>1 parite</b>	153	15,3
	<b>≥2 parite</b>	23	2,3
<b>Abortus</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-10 (0)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,30±0,78	
	<b>Yok</b>	808	80,8
	<b>1 abortus</b>	126	12,6
	<b>2 abortus</b>	39	3,9
	<b>≥3 abortus</b>	27	2,7
<b>Yaşayan çocuk sayısı</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-4 (0)	
	<i>Ort±Ss</i>	0,18±0,42	
	<b>Yok</b>	839	83,9
	<b>1 çocuk</b>	146	14,6
	<b>≥2 çocuk</b>	15	1,5

Olguların %67,9'u (n=679) hayatı boyunca hiç gebelik yaşamazken; %19,2'si (n=192) 1 kez, %7,4'ü (n=74) 2 kez, %3,3'ü (n=33) 3 kez, %2,2'si (n=22) 4 ve daha çok kez gebelik yaşamıştır. Olguların %82,4'ünde (n=824) hiç parite gözlenmezken; %15,3'ü (n=153) 1 pariteye ve %2,3'ü (n=23) 2 ve üzerine pariteye sahiptir. Olguların %80,8'i (n=808) hiç abortus yaşamazken; %12,6'sı (n=126) 1 kez, %3,9'u (n=39) 2 kez, %2,7'si (n=27) 3 ve daha çok kez abortus yaşamıştır. Olguların %83,9'unun (n=839) yaşayan hiç çocuğu yokken, %14,6'sının (n=146) 1 çocuğu, %1,5'inin (n=15) 2 ve daha fazla sayıda yaşayan çocuğu vardır.

**Tablo 10:** Hastalık Şikâyetleri ve Ferriman-Gallwey Skor Dağılımları

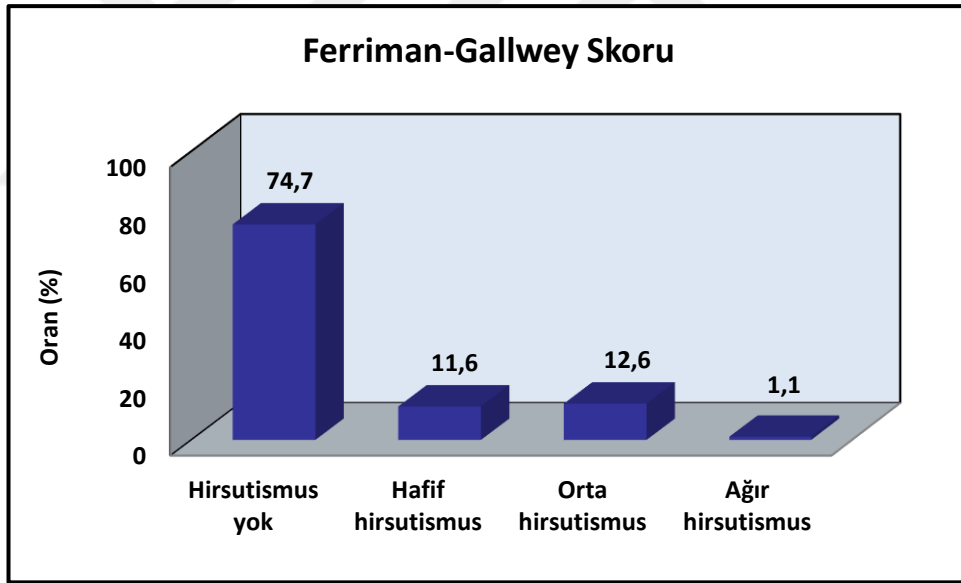
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Adet düzeni</b>	<b>Düzensiz</b>	256	25,6
	<b>Düzenli</b>	744	74,4
<b>Dismenore</b>	<b>Adet döneminde ağrısız</b>	478	47,8
	<b>Adet dönemi ağrılı</b>	522	52,2
<b>Disparoni</b>	<b>Cinsel ilişki sırasında ağrı yok</b>	746	74,6
	<b>Cinsel ilişki ağrılı</b>	254	25,4
<b>Galaktore</b>	<b>Memeden süt gelişi yok</b>	970	97,0
	<b>Memeden süt gelişi var</b>	30	3,0
<b>Hirsutismus</b>	<b>Kıllanma artışı yok</b>	747	74,7
	<b>Kıllanma artışı var</b>	253	25,3
<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	<b>Hirsutismus yok</b>	747	74,7
	<b>Hafif hirsutismus</b>	116	11,6
	<b>Orta hirsutismus</b>	126	12,6
	<b>Ağır hirsutismus</b>	11	1,1

Olguların %25,6'sı (n=256) düzensiz adet döngüsüne sahipken, %74,4'ünün (n=744) adeti düzenlidir; %47,8'sinin (n=478) adet dönemi ağrısız geçmekte, %52,2'sinin (n=522) ise ağrılıdır; %74,6'sı (n=746) cinsel ilişki sırasında ağrı hissetmemekte, %25,4'ü (n=254) ise ağrı hissetmektedir.

Olguların %97,0'sinde (n=970) memeden kendiliğinden süt gelişi yokken, %3,0'ünde (n=30) süt gelişi vardır; %74,7'sinde (n=747) kıllanma artışı yokken, %25,3'ünde (n=253) artış vardır.

Ferriman-Gallwey skorları incelendiğinde; %74,7'sinde (n=747) hirsutismus olmadığı, %11,6'sında (n=116) hafif düzeyde, %12,6'sında (n=126) orta düzeyde ve %1,1'inde (n=11) ağır düzeyde hirsutismus saptanmıştır.

**Şekil 9:**Ferriman-Gallwey skorlarının dağılımları



**Tablo 11:** Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımları

	<b>Min-Mak (Medyan)</b>	<b>Ort±Ss</b>
<b>Açlık Glukoz</b>	61-170 (88)	89,02±14,31
<b>75 GR OGTT 1.saat Glukoz</b>	73-358 (120)	123,33±25,62
<b>75 GR OGTT 2.saat Glukoz</b>	57-346 (93)	95,66±16,68
<b>HbA1C</b>	4-9 (5,4)	5,39±0,60
<b>FSH</b>	0,06-56,7 (5,5)	6,50±4,33
<b>LH</b>	0,04-39 (4,7)	5,46±3,59
<b>FSH/LH</b>	0,13-6,9 (1,2)	1,41±0,78
<b>ESTRADIÖL (E2)</b>	2,7-318 (38)	45,40±33,63
<b>PROLAKTİN</b>	0,6-175 (15,7)	18,17±11,58
<b>PROGESTERON</b>	0,1-41,2 (7,5)	7,44±6,14
<b>TSH</b>	0,01-23,4 (1,7)	1,97±1,33
<b>Serbest T4</b>	3-18,5 (12)	12,17±1,74
<b>AMH</b>	0,01-23,8 (2,4)	3,71±3,75
<b>DHESO<sub>4</sub> (µg/dl)</b>	98,4-805 (160)	212,23±135,47
<b>Total Testosteron (ng/dl)</b>	0,4-125 (24)	29,13±16,44
<b>17-OH Progesteron (ng/dl)</b>	1,1-98 (25)	30,85±18,90
<b>HDL</b>	30-90 (60)	59,36±13,43
<b>LDL</b>	48-150 (93)	95,38±13,89

Açlık Glukoz ölçümleri ortalama 89,02±14,31; 75 GR OGTT 1.saat Glukoz ölçümleri ortalama 123,33±25,62; 75 GR OGTT 2.saat Glukoz ölçümleri ortalama 95,66±16,68; HbA1C ölçümleri ortalama 5,39±0,60'tır.

FSH ölçümleri ortalama  $6,50\pm 4,33$ ; LH ölçümleri ortalama  $5,46\pm 3,59$ ; FSH/LH ölçümleri ortalama  $1,41\pm 0,78$ ; ESTRADIOL ölçümleri ortalama  $45,40\pm 33,63$ ; PROLAKTİN ölçümleri ortalama  $18,17\pm 11,58$ ; PROGESTERON ölçümleri ortalama  $7,44\pm 6,14$ 'tür.

TSH ölçümleri ortalama  $1,97\pm 1,33$ ; Serbest T4 ölçümleri ortalama  $12,17\pm 1,74$ 'tür.

AMH ölçümleri ortalama  $3,71\pm 3,75$ ; DHESO<sub>4</sub> ölçümleri ortalama  $212,23\pm 135,47$ ; Total Testosteron ölçümleri ortalama  $29,13\pm 16,44$ ; 17-OH Progesteron ölçümleri ortalama  $30,85\pm 18,90$ 'dır.

HDL ölçümleri ortalama  $59,36\pm 13,43$ ; LDL ölçümleri ortalama  $95,38\pm 13,89$ 'dur.

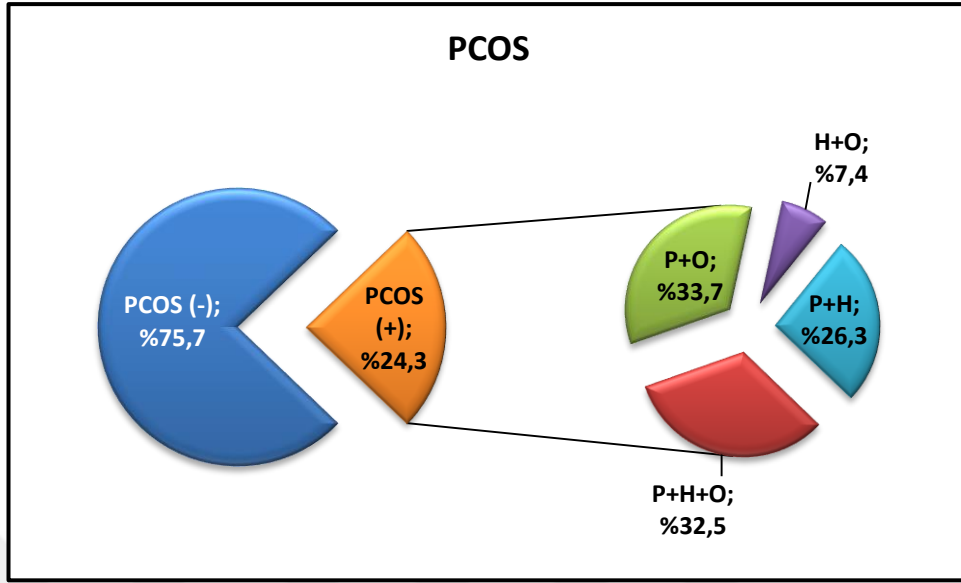
**Tablo 12:** USG, HSG ve MRI Sonuçlarının Dağılımları

		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
USG endometrial kalınlık		2-14,7 (5)	5,52±1,95
USG antral follikül sayısı		1-54 (14)	16,93±11,15
		n	%
USG PCOS	Yok	757	75,7
	Var	243	24,3
PCOS fenotipi (n=243)	P+H+O	79	32,5
	P+O	82	33,7
	H+O	18	7,4

	<b>P+H</b>	64	26,3
<b>PCOS türü (n=225)</b>	<b>Unilateral</b>	13	5,8
	<b>Bilateral</b>	212	94,2
<b>HSG TUBA</b>	<b>Normal</b>	834	83,4
	<b>Tek taraf tıkalı</b>	90	9,0
	<b>İki taraf tıkalı</b>	46	4,6
	<b>Tek taraflı Hidrosalpenks</b>	17	1,7
	<b>Çift taraflı Hidrosalpenks</b>	13	1,3
<b>Müllerian anomali</b>	<b>Yok</b>	894	89,4
	<b>Var</b>	106	10,6

USG'de endometrial kalınlık ölçümleri 2 ile 14,7 arasında değişmekte olup, ortalama  $5,52 \pm 1,95$ ; antral follikül sayıları 1 ile 54 arasında değişmekte olup, ortalama  $16,93 \pm 11,15$  saptanmıştır. USG'de olguların %24,3'ünde (n=243) PCOS saptanmıştır. PCOS fenotipleri incelendiğinde; %32,5 (n=79) P+H+O, %33,7 (n=82) P+O, %7,4 (n=18) H+O ve %26,3 (n=64) P+H gözlenmiştir. Olguların %5,8'inde (n=13) PCOS unilaterale, %94,2'sinde (n=212) bilateraldir.

**Şekil 10:** PCOS özelliklerinin dağılımları



HSG TUBA olguların %83,4'ünde (n=834) normalken, %9,0'unda (n=90) tek taraf tıkalı, %4,6'sında (n=46) iki taraf tıkalı, %1,7'sinde (n=17) tek taraflı hidrosalpenks ve %1,3'ünde (n=13) çift taraflı hidrosalpenks şeklindedir.

Olguların %89,4'ünde (n=894) müllerian anomali yokken, %10,6'sında (n=106) müllerian anomali saptanmıştır.

**Tablo 13:** Tüm Olgularda USG, HSG ve MRI Uterus Görüntü Sonuçlarının Dağılımları

	USG uterus		HSG uterus		MRI uterus	
	n	%	n	%	n	%
<b>Normal</b>	951	95,1	821	82,1	921	92,1
<b>Arcuat</b>	6	0,6	44	4,4	20	2,0
<b>Septat</b>	26	2,6	26	2,6	28	2,8
<b>Bicornuat</b>	4	0,4	17	1,7	7	0,7
<b>Didelfis</b>	2	0,2	5	0,5	4	0,4
<b>T-Shape</b>	3	0,3	16	1,6	8	0,8
<b>Unicornuat</b>	5	0,5	10	1,0	10	1,0
<b>Dolum defekti</b>	1	0,1	52	5,2	0	0
<b>İsthmosel</b>	1	0,1	8	0,8	0	0
<b>Vajinal agenezi</b>	0	0	0	0	1	0,1
<b>Fuziform</b>	1	0,1	1	0,1	1	0,1

***Tüm olgularda:***

USG sonuçlarına göre olguların %95,1’inde (n=951) uterus normaldir. En çok saptanan durum ise %2,6 (n=26) oranla septattır.



HSG sonuçlarına göre olguların %82,1'inde (n=821) uterus normaldir. En çok saptanan durumlar ise %5,2 (n=52) oranla dolum defekti ve %4,4 (n=44) oranla arcuatıdır.

MRI sonuçlarına göre olguların %92,1'inde (n=921) uterus normaldir. En çok saptanan durumlar ise %2,8 (n=28) oranla septat ve %2,0 (n=20) oranla arcuatıdır.

**Tablo 14:** Müllerian Anomali Saptanan Olgularda\_USG, HSG ve MRI Uterus Görüntü Sonuçlarının Dağılımları

	USG uterus		HSG uterus		MRI uterus	
	n	%	n	%	n	%
<b>Normal</b>	62	58,5	2	1,9	33	31,1
<b>Arcuat</b>	5	4,7	38	35,8	16	15,1
<b>Septat</b>	24	22,6	19	17,9	26	24,5
<b>Bicornuat</b>	4	3,8	17	16,0	7	6,6
<b>Didelfis</b>	2	1,9	5	4,7	4	3,8
<b>T-Shape</b>	3	2,8	15	14,2	8	7,5
<b>Unicornuat</b>	5	4,7	9	8,5	10	9,4
<b>Dolum defekti</b>	0	0	0	0	0	0
<b>İsthmosel</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Vajinal agenezi</b>	0	0	0	0	1	0,9
<b>Fuziform</b>	1	0,9	1	0,9	1	0,9

***Müllerian anomali saptanan olgularda:***

USG sonuçlarına göre olguların %58,5'inde (n=62) uterus normaldir. En çok saptanan durum ise %22,6 (n=24) oranla septattır.

HSG sonuçlarına göre olguların %1,9'unda (n=2) uterus normaldir. En çok saptanan durum ise %35,8 (n=38) oranla arcuatır.

MRI sonuçlarına göre olguların %31,1'inde (n=33) uterus normaldir. En çok saptanan durum ise %24,5 (n=26) oranla septattır.

**Tablo 15:** Histeroskopi ve Laparoskopi Sonuçlarının Dağılımları

		n	%
<b>Histeroskopi</b>	<b>Yapılmamış</b>	734	73,4
	<b>Normal</b>	152	15,2
	<b>Polipektomi</b>	53	5,3
	<b>Septum eksizyonu</b>	25	2,5
	<b>Unicornuat</b>	8	0,8
	<b>Sineşi</b>	8	0,8
	<b>T-shape uterus</b>	6	0,6
	<b>Arcuat</b>	5	0,5
	<b>İshmosel</b>	4	0,4
	<b>Myomektomi</b>	3	0,3
	<b>Bicornuat</b>	1	0,1

	<b>Didelfis</b>	1	0,1
<b>Laparoskopi</b>	<b>Yapılmamış</b>	741	74,1
	<b>Salpenjektomi</b>	81	8,1
	<b>Normal</b>	62	6,2
	<b>Myomektomi</b>	30	3,0
	<b>Endometriozis odak koterizasyonu</b>	21	2,1
	<b>Kistektomi</b>	20	2,0
	<b>Adezyolizis</b>	14	1,4
	<b>Endometrioma eksizyonu</b>	14	1,4
	<b>L/S Overyan drilling</b>	8	0,8
	<b>Ooferoktomi</b>	4	0,4
	<b>Unicornuat uterus</b>	2	0,2
	<b>Tubal reanastomoz</b>	1	0,1
	<b>Metroplasti</b>	1	0,1
	<b>İsthmosel</b>	1	0,1

Olguların %73,4'üne (n=734) histeroskopi yapılmamıştır, %15,2'sinin (n=152) sonucu normal çıkmıştır. En çok %5,3 (n=53) oranla polipektomi saptanmış olup, bu oranı %2,5 (n=25) ile septum eksizyonu takip etmiştir.

Olguların %74,1'ine (n=741) laparoskopi yapılmamıştır, %6,2'sinin (n=62) sonucu normal çıkmıştır. En çok %8,1 (n=81) oranla salpenjektomi saptanmış olup, bu oranı %3,0 (n=30) ile myomektomi takip etmiştir.

### Tanımlayıcı Özelliklere Göre İnfertilite, PCOS ve Müllerian Anomali Değerlendirmesi

**Tablo 16:** Tanımlayıcı Özelliklere Göre İnfertilite Türünün Değerlendirmesi

		İnfertilite türü		<i>p</i>
		Primer infertilite (n=678)	Sekonder infertilite (n=322)	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak</i> ( <i>Medyan</i> )	18-40 (30)	21-40 (33)	<b><i>0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	30,24±5,19	32,89±4,92	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Mak</i> ( <i>Medyan</i> )	15-42,1 (23,9)	16,3-39 (24,7)	<b><i>0,073</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,44±3,93	24,91±3,78	
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Yok</b>	463 (68,3)	226 (70,2)	<b><i>0,545</i></b>
	<b>Var</b>	215 (31,7)	96 (29,8)	
<b>Ek hastalık durumu</b>	<b>Yok</b>	575 (84,8)	259 (80,4)	<b><i>0,082</i></b>
	<b>Var</b>	103 (15,2)	63 (19,6)	

<b>İlaç kullanma durumu</b>	<b>Yok</b>	604 (89,1)	280 (87)	<b><sup>c</sup>0,326</b>
	<b>Var</b>	74 (10,9)	42 (13)	
<b>Adet düzeni</b>	<b>Düzensiz</b>	177 (26,1)	79 (24,5)	<b><sup>c</sup>0,595</b>
	<b>Düzenli</b>	501 (73,9)	243 (75,5)	
<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	<b>Hirsutismus yok</b>	498 (73,5)	249 (77,3)	<b><sup>d</sup>0,181</b>
	<b>Hafif hirsutismus</b>	79 (11,7)	37 (11,5)	
	<b>Orta hirsutismus</b>	95 (14)	31 (9,6)	
	<b>Ağır hirsutismus</b>	6 (0,9)	5 (1,6)	
<b>FSH/LH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-7 (1,2)	0,1-6,8 (1,3)	<b><sup>b</sup>0,037*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1,38±0,78	1,48±0,82	
<b>AMH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,01-23,8 (2,4)	0,01-17 (2,3)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	3,94±3,85	3,23±3,49	
<b>DHESO<sub>4</sub> (µg/dl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-805 (165)	98,4-765 (156)	<b><sup>b</sup>0,328</b>
	<i>Ort±Ss</i>	215,12±137,71	206,15±130,62	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

İnfertilite türüne göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); sekonder infertilite olan grubun yaşları primer infertilite olan gruptan yüksek bulunmuştur.

İnfertilite türüne göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p=0,073$ ;  $p>0,05$ ); sekonder infertilite olan grubun ölçümlerinin primer infertilite olan gruptan yüksek olması dikkat çekicidir.

Sigara kullanımı, ek hastalık durumu ve ilaç kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

İnfertilite türüne göre adet düzeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

İnfertilite çeşidi ile Ferriman-Gallwey skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

İnfertilite türüne göre FSH/LH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,037$ ;  $p<0,05$ ); sekonder infertilite olan grubun ölçümleri primer infertilite olan gruptan yüksek bulunmuştur.

İnfertilite türüne göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); primer infertilite olan grubun ölçümleri sekonder infertilite olan gruptan yüksek bulunmuştur.

İnfertilite türüne göre  $DHESO_4$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17:** Tanımlayıcı Özelliklere Göre PCOS Durumunun Değerlendirmesi

		PCOS		<i>P</i>
		PCOS (-) (n=757)	PCOS (+) (n=243)	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-40 (32)	18-40 (27)	<b><i>0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	32,12±5,08	27,90±4,45	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-42,1 (23,8)	16,5-35,6 (25,3)	<b><i>0,003**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,38±3,93	25,24±3,69	
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Yok</b>	516 (68,2)	173 (71,2)	<b><i>0,375</i></b>
	<b>Var</b>	241 (31,8)	70 (28,8)	
<b>Ek hastalık durumu</b>	<b>Yok</b>	636 (84)	198 (81,5)	<b><i>0,356</i></b>
	<b>Var</b>	121 (16)	45 (18,5)	
<b>İlaç kullanma durumu</b>	<b>Yok</b>	674 (89)	210 (86,4)	<b><i>0,268</i></b>
	<b>Var</b>	83 (11)	33 (13,6)	
<b>Adet düzeni</b>	<b>Düzensiz</b>	80 (10,6)	176 (72,4)	<b><i>0,001**</i></b>
	<b>Düzenli</b>	677 (89,4)	67 (27,6)	
<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	<b>Hirsutismus yok</b>	662 (87,5)	85 (35)	<b><i>0,001**</i></b>
	<b>Hafif hirsutismus</b>	61 (8,1)	55 (22,6)	

	<b>Orta hirsutismus</b>	33 (4,4)	93 (38,3)	
	<b>Ağır hirsutismus</b>	1 (0,1)	10 (4,1)	
<b>FSH/LH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-7 (1,4)	0,2-4,1 (0,9)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1,55±0,81	1,01±0,58	
<b>AMH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-15,1 (2,2)	0,1-23,8 (8,4)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	2,10±1,60	8,73±4,10	
<b>DHESO<sub>4</sub></b> <b>(µg/dl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	98,4-656 (143)	100-805 (307,4)	<sup>b</sup> <b>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	166,72±71,36	354,02±182,16	

<sup>a</sup>*Student t Test*

<sup>b</sup>*Mann Whitney U Test*

<sup>c</sup>*Pearson Chi-Square Test*

<sup>d</sup>*Fisher Freeman Halton Test*

**\*\*p<0,01**

PCOS durumuna göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0,001; p<0,01); PCOS olan grubun yaşları PCOS olmayan gruptan düşük bulunmuştur.

PCOS durumuna göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0,003; p<0,01); PCOS olan grubun ölçümleri PCOS olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Sigara kullanımı, ek hastalık durumu ve ilaç kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



PCOS durumuna göre adet düzeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); PCOS olan grupta düzensiz adet görme oranı PCOS olmayan gruptan yüksektir.

PCOS durumu ile Ferriman-Gallwey skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); PCOS olan grupta hafif, orta ve ağır hirsutismus oranı PCOS olmayan gruptan yüksektir.

PCOS durumuna göre FSH/LH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); PCOS olan grubun ölçümleri PCOS olmayan gruptan düşük bulunmuştur.

PCOS durumuna göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); PCOS olan grubun ölçümleri PCOS olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

PCOS durumuna göre DHESO<sub>4</sub> ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); PCOS olan grubun ölçümleri PCOS olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

**Tablo 18:** Tüm Olgularda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi

		Müllerian Anomali		
		Müllerian anomali (-) (n=894)	Müllerian anomali (+) (n=106)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i> ( <i>Medyan</i> )	18-40 (31)	19-40 (31)	<b><i>*0,904</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	31,10±5,20	31,04±5,67	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<i>Min-Mak</i> ( <i>Medyan</i> )	15-42,1 (23,9)	17,5-38 (25,3)	<b><i>*0,001**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,45±3,90	25,77±3,60	
Sigara kullanımı	<b>Yok</b>	611 (68,3)	78 (73,6)	<b><i>*0,270</i></b>
	<b>Var</b>	283 (31,7)	28 (26,4)	
Ek hastalık durumu	<b>Yok</b>	745 (83,3)	89 (84)	<b><i>*0,869</i></b>
	<b>Var</b>	149 (16,7)	17 (16)	
İlaç kullanma durumu	<b>Yok</b>	786 (87,9)	98 (92,5)	<b><i>*0,168</i></b>
	<b>Var</b>	108 (12,1)	8 (7,5)	
Adet düzeni	<b>Düzensiz</b>	221 (24,7)	35 (33)	<b><i>*0,064</i></b>
	<b>Düzenli</b>	673 (75,3)	71 (67)	

<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	<b>Hirsutismus yok</b>	684 (76,5)	63 (59,4)	<b><sup>d</sup>0,001**</b>
	<b>Hafif hirsutismus</b>	104 (11,6)	12 (11,3)	
	<b>Orta hirsutismus</b>	99 (11,1)	27 (25,5)	
	<b>Ağır hirsutismus</b>	7 (0,8)	4 (3,8)	
<b>FSH/LH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-7 (1,2)	0,2-4,9 (1,3)	<b><sup>b</sup>0,727</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1,41±0,78	1,48±0,90	
<b>AMH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-23,8 (2,4)	0-15,3 (3)	<b><sup>b</sup>0,014*</b>
	<i>Ort±Ss</i>	3,59±3,68	4,70±4,24	
<b>DHESO<sub>4</sub> (µg/dl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-805 (155)	98,4-777 (233)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	205,24±129,84	271,20±165,26	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

### **Tüm olgularda:**

Müllerian anomali durumuna göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Müllerian anomali durumuna göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p = 0,001$ ;

$p < 0,01$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Sigara kullanımı, ek hastalık durumu ve ilaç kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Müllerian anomali durumuna göre adet düzeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ( $p = 0,064$ ;  $p > 0,05$ ); anomali olan grupta düzensiz adet görme oranının anomali olmayan gruptan yüksek olması dikkat çekicidir.

Müllerian anomali durumu ile Ferriman-Gallwey skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ); anomali olan grupta orta ve ağır hirsutismus oranı anomali olmayan gruptan yüksektir.

Müllerian anomali durumuna göre FSH/LH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Müllerian anomali durumuna göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p = 0,014$ ;  $p < 0,05$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Müllerian anomali durumuna göre  $DHESO_4$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p = 0,001$ ;  $p < 0,01$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

**Tablo 19:** Primer İnfertilite Olan Olgularda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi

		<b>Müllerian Anomali</b>		<i>p</i>
		<b>Müllerian anomali (-) (n=607)</b>	<b>Müllerian anomali (+) (n=71)</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	18-40 (30)	19-40 (30)	<b><i>°0,888</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	30,23±5,12	30,32±5,87	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	15-42,1 (23,7)	17,5-32,9 (25,2)	<b><i>°0,048*</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,34±3,98	25,30±3,42	
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Yok</b>	415 (68,4)	48 (67,6)	<b><i>°0,896</i></b>
	<b>Var</b>	192 (31,6)	23 (32,4)	
<b>Ek hastalık durumu</b>	<b>Yok</b>	512 (84,3)	63 (88,7)	<b><i>°0,330</i></b>
	<b>Var</b>	95 (15,7)	8 (11,3)	
<b>İlaç kullanma durumu</b>	<b>Yok</b>	537 (88,5)	67 (94,4)	<b><i>°0,132</i></b>
	<b>Var</b>	70 (11,5)	4 (5,6)	
<b>Adet düzeni</b>	<b>Düzensiz</b>	146 (24,1)	31 (43,7)	<b><i>°0,001**</i></b>
	<b>Düzenli</b>	461 (75,9)	40 (56,3)	

<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	<b>Hirsutismus yok</b>	457 (75,3)	41 (57,7)	<b><sup>d</sup>0,001**</b>
	<b>Hafif hirsutismus</b>	72 (11,9)	7 (9,9)	
	<b>Orta hirsutismus</b>	73 (12)	22 (31)	
	<b>Ağır hirsutismus</b>	5 (0,8)	1 (1,4)	
<b>FSH/LH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-7 (1,2)	0,2-4,9 (1,3)	<b><sup>b</sup>0,385</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1,37±0,75	1,53±0,99	
<b>AMH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-23,8 (2,4)	0,1-15,3 (3,3)	<b><sup>b</sup>0,005**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	3,77±3,75	5,37±4,43	
<b>DHESO<sub>4</sub> (µg/dl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-805 (155)	103-777 (234)	<b><sup>b</sup>0,001**</b>
	<i>Ort±Ss</i>	206,21±129,96	291,26±175,02	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

**Primer infertilite olan olgularda:**

Müllerian anomali durumuna göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Müllerian anomali durumuna göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Sigara kullanımı, ek hastalık durumu ve ilaç kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Müllerian anomali durumuna göre adet düzeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); anomali olan grupta düzensiz adet görme oranı anomali olmayan gruptan yüksektir.

Müllerian anomali durumu ile Ferriman-Gallwey skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); anomali olan grupta orta hirsutismus oranı anomali olmayan gruptan yüksektir.

Müllerian anomali durumuna göre FSH/LH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Müllerian anomali durumuna göre AMH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,005$ ;  $p<0,01$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Müllerian anomali durumuna göre  $DHESO_4$  ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

**Tablo 20:** Sekonder İnfertilite Olan Olgularda Tanımlayıcı Özelliklere Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi

		<b>Müllerian Anomali</b>		
		<b>Müllerian anomali (-) (n=287)</b>	<b>Müllerian anomali (+) (n=35)</b>	<i>p</i>
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	21-40 (33)	22-40 (32)	<b><i>0,603</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	32,94±4,91	32,49±5,02	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	16,3-39 (24,5)	21,1-38 (25,8)	<b><i>0,002**</i></b>
	<i>Ort±Ss</i>	24,69±3,72	26,73±3,82	
<b>Sigara kullanımı</b>	<b>Yok</b>	196 (68,3)	30 (85,7)	<b><i>0,033*</i></b>
	<b>Var</b>	91 (31,7)	5 (14,3)	
<b>Ek hastalık durumu</b>	<b>Yok</b>	233 (81,2)	26 (74,3)	<b><i>0,331</i></b>
	<b>Var</b>	54 (18,8)	9 (25,7)	
<b>İlaç kullanma durumu</b>	<b>Yok</b>	249 (86,8)	31 (88,6)	<b><i>0,764</i></b>
	<b>Var</b>	38 (13,2)	4 (11,4)	
<b>Adet düzeni</b>	<b>Düzensiz</b>	75 (26,1)	4 (11,4)	<b><i>0,056</i></b>
	<b>Düzenli</b>	212 (73,9)	31 (88,6)	



<b>Ferriman-Gallwey skoru</b>	<b>Hirsutismus yok</b>	227 (79,1)	22 (62,9)	<b><sup>d</sup>0,009**</b>
	<b>Hafif hirsutismus</b>	32 (11,1)	5 (14,3)	
	<b>Orta hirsutismus</b>	26 (9,1)	5 (14,3)	
	<b>Ağır hirsutismus</b>	2 (0,7)	3 (8,6)	
<b>FSH/LH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-6,8 (1,3)	0,6-4,3 (1,2)	<b><sup>b</sup>0,436</b>
	<i>Ort±Ss</i>	1,49±0,84	1,37±0,70	
<b>AMH</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0-17 (2,3)	0-14,3 (2,4)	<b><sup>b</sup>0,640</b>
	<i>Ort±Ss</i>	3,22±3,50	3,34±3,52	
<b>DHES0<sub>4</sub> (µg/dl)</b>	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	100-765 (155)	98,4-606 (201)	<b><sup>b</sup>0,225</b>
	<i>Ort±Ss</i>	203,18±129,77	230,50±136,86	

<sup>a</sup>Student t Test

<sup>b</sup>Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0,05

\*\*p<0,01

### **Sekonder infertilite olan olgularda:**

Müllerian anomali durumuna göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).Müllerian anomali durumuna göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0,002;

$p<0,01$ ); anomali olan grubun ölçümleri anomali olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

Sigara kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ( $p=0,033$ ;  $p<0,05$ ); müllerian anomali olmayan grupta sigara içme oranı yüksek bulunmuştur.

Ek hastalık durumu ve ilaç kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Müllerian anomali durumuna göre adet düzeni istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ( $p=0,056$ ;  $p>0,05$ ); anomali olan grupta düzensiz adet görme oranının anomali olmayan gruptan düşük olması dikkat çekicidir.

Müllerian anomali durumu ile Ferriman-Gallwey skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup ( $p=0,009$ ;  $p<0,01$ ); anomali olan grupta ağır hirsutismus oranı anomali olmayan gruptan yüksektir.

Müllerian anomali durumuna göre FSH/LH, AMH ve DHESO<sub>4</sub> ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

## İnfertilite ve PCOS Özelliklerine Göre Müllerian Anomali Değerlendirmesi

**Tablo 21:** İnfertilite Türü ve PCOS Özelliklerine Göre Müllerian Anomali Durumunun Değerlendirmesi

		Müllerian Anomali		<i>p</i>
		Müllerian anomali (-) (n=894)	Müllerian anomali (+) (n=106)	
İnfertilite türü	Primer infertilite	607 (89,5)	71 (10,5)	<sup>c</sup> 0,849
	Sekonder infertilite	287 (89,1)	35 (10,9)	
USG PCOS	Yok	691 (91,3)	66 (8,7)	<sup>c</sup> 0,001**
	Var	203 (83,5)	40 (16,5)	
PCOS fenotipi (n=243)	P+H+O	58 (73,4)	21 (26,6)	<sup>d</sup> 0,025*
	P+O	74 (90,2)	8 (9,8)	
	H+O	16 (88,9)	2 (11,1)	
	P+H	55 (85,9)	9 (14,1)	
PCOS türü (n=225)	Unirateral	11 (84,6)	2 (15,4)	<sup>e</sup> 1,000
	Bilateral	176 (83)	36 (17)	

<sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test

<sup>d</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>e</sup>Fisher's Exact Test

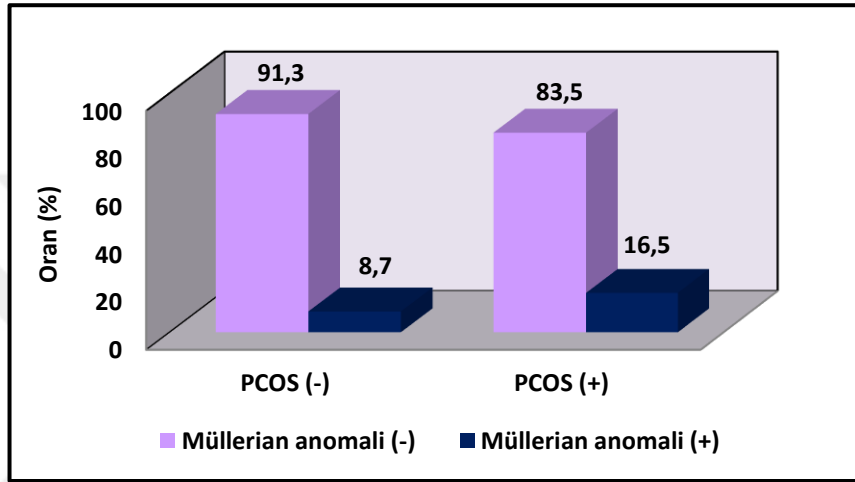
\**p*<0,05

\*\**p*<0,01

İnfertilite türüne göre müllerian anomali durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

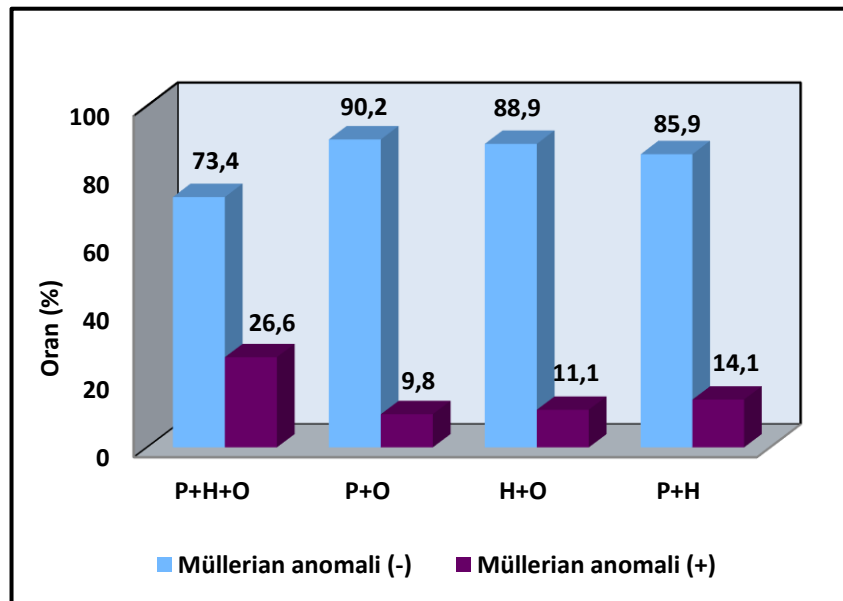
PCOS varlığına göre müllerian anomali durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ); PCOS olan grupta anomali oranı PCOS olmayan gruptan yüksektir.

Şekil 11: PCOS varlığına göre müllerian anomali dağılımları



PCOS fenotipine göre müllerian anomali durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,025$ ;  $p<0,05$ ). P+H+O fenotipe sahip olgularda müllerian anomali oranı P+O fenotipe sahip olanlardan yüksektir.

Şekil 12: PCOS fenotipine göre müllerian anomali dağılımları



## 5.TARTIŞMA

Müllerian anomalileri, tekrarlayan düşük nedeni ile tetkik edilen kadınlarda önemli bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, infertil kadınlarda, bu anomalilerin rolü belirsizliğini korumaktadır. Müllerian kanal anomalilerinin gerçek insidansını ve prevalansını tespit etmek, farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanılması, farklı yöntemlerle tanı konulması, yapılan çalışmalarda farklı hasta gruplarının kullanılması nedeniyle ve ayrıca birçok anomalinin klinik olarak belirti vermemesi nedeniyle oldukça güçtür. Bunun yanında genel popülasyonda Müllerian anomali prevalansının değerlendirilmesinin ek zorlukları vardır. Pek çok Müllerian anomali asemptomatik kalması ve HSG, histeroskopi ve laparoskopi kadınlarda spesifik endikasyonla yapılması nedeniyle genel popülasyonda prevalansının saptanmasını zorlaştırmaktadır. 1950-2007 yılları arasında yapılan tüm çalışmalardan elde edilen geniş bir analizde genel popülasyonda Müllerian anomali sıklığı % 6.7 (95% CI, 6.0–7.4) olarak saptanmıştır (Saravolos 2008). İnfertil hastalarda ise Müllerian anomalinin rolü ise belirsizliğini korumaktadır. Plesentasyon ve normal implantasyonu engelleyerek Müllerian anomali infertiliteye neden olabilir (Taylor and Gomel, 2008). Grimbizis ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada genel popülasyonda ve infertil hasta gruplarında Müllerian anomali prevalansını benzer bulmuşlar ve infertilite ile nedensel bir ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir (Grimbizis 2001). Nahum ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada infertil hasta grubunda Müllerian anomali sıklığını genel popülasyona göre 21 kat daha yüksek saptamışlardır (Nahum 1998). Ancak her iki çalışmada tanısal testlerin güvenilirliği rapor edilmemiştir. Saravolos ve arkadaşlarının geniş kapsamlı yaptıkları metaanalizde ise infertil hasta popülasyonunda Müllerian anomali prevalansı %7.3 olarak saptamışlardır (Saravolos 2008). Biz de çalışmamızda infertilite nedeniyle tetkik edilen kadınlarda Müllerian anomali prevalansını %10.6 olarak saptadık. Çalışmamızda Müllerian anomali prevalansının diğer çalışmalara göre yüksek saptanması USG, MR ve HSG'nin kombine kullanılması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

PKOS'u anovulasyon, hiperandrojenizm, hirsutizm, insülin resistansı, menstrüel düzensizlikler ve infertilite ile başvurabilen heterojen bir hastalıktır. Son

çalışmalarda PKOS'lu kadınların pelvik konjesyon sendromu, tekrarlayan düşükler ve erken gebelik kayıpları gibi klinik durumlar ile birliktelik göstereceği ileri sürülmüştür (Adam 1990, Sagle 1988, Homborg 1998). Bunun yanında PKOS ile Müllerian anomali birlikteliği ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. 1995 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada Müllerian anomali olan grup ile olmayan kontrol grubunda ultrasonografi ile PKO sıklığı araştırılmıştır. Müllerian anomali grubunda PKO sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ) (Mustafa 1995). Ayrıca aynı çalışmada septus ve bikornus tip uterusu olan hasta grubunda PKO sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Unikornus ve didelfis tip uteruslarda PKO, kontrol grubu ile benzer sıklıkta bulunmuştur. Saleh ve arkadaşları ise PKOS ve Müllerian anomali arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için toplam 3900 infertil hastayı incelemişlerdir. 409 (%10.4) hastaya PKOS, 204 (%5.2) hastaya ise Müllerian anomali tanısı konulmuştur. PKOS tanısı konulan 409 hastanın yaklaşık 1/3'üne ( $n = 149$ , 36.4 %) Müllerian anomali eşlik ederken, Müllerian anomali tanısı alan 204 hastanın yaklaşık 3/4'ünde ( $n = 149$ , 73 %) PKOS birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca PKOS ve Müllerian anomali arasında orta düzeyde bir ilişki saptanmışlardır ( $\phi = 0.480$ ). Bu ilişki Müllerian anomali grubunda daha güçlü iken (totali %73'ü), PKOS grubunda daha az (totalin %31'ü) belirgindi (Saleh 2014). Bizimde çalışmamızda infertilite nedeniyle araştırılan 1000 hastanın 236'sına (%23.6) PKOS tanısı konulurken, 106 (%10.6) hastaya ise Müllerian anomali tanısı konuldu. Bununla beraber PKOS tanısı konulan hasta grubu ile PKOS tanısı konulmayan hasta gruplarında Müllerian anomali sıklığı karşılaştırılmış ve PKOS hasta grubunda Müllerian anomali sıklığı (%16.5), PKOS olmayan hasta grubuna (%8.8) göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Müllerian anomali tanısı alan 106 hastadan 39'una (%36.8) PKOS tanısı konulmuştur. Bununla birlikte Müllerian anomali tanısı almayan 894 hastadan 197'sine (%22) PKOS tanısı konulmuştur ( $p < 0.001$ ). Diğer çalışmaya göre prevalanstaki değişiklikler çalışmaya dahil edilme kriterleri, kullanılan tanı yöntemleri ve bölgesel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

İnfertil hastaların büyük bir kısmı PKOS tanısı almaktadır. Metabolik ve klinik semptomlara ek olarak PCOS hastalarında artmış spontan abortus riski olduğu gösterilmiştir (Solomon 1999, Ruitianien 1991). PKOS ile obezite arasındaki yakın

ilişkinin gebelik sonlanımlarını etkileyerek abortus riskini artırdığı saptanmıştır. Bununla birlikte, PKOS'lu infertil hastalarda kullanılan ovaryan stimulan ajanlarında abortusa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Wang 2001). Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların major Müllerian anomalisine sahip olma olasılığı % 3.2 ile % 6.9 arasında değişmektedir. Bicornuat ve septat uterin üreme sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olup abortus ile ilişkilidir. Arcuat uterusun gebelik sonuçları üzerindeki etkisi belirsizliği devam etmektedir (Sugiura 2011). Yukarıda da bahsedildiği üzere PKOS hastalarında Müllerian anomali sıklığı artmış olduğu bir çok çalışma da gösterilmiştir. Bizim de çalışmamızda infertilite nedeniyle tetkik edilen hastalarda PKOS tanısı konulan hastalarda Müllerian anomali sıklığı daha fazla saptandı. PKOS'lu hastalarda anovulasyon olması ve genel olarak tedaviye ovulasyon indüksiyonu ilk tedavi olarak başlanmakta, oysaki tedaviye başlamadan önce PKOS'lu infertil çiftlerde spermiogram, özellikle de uterin ve tubal faktörlerin değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

2003 yılından itibaren Rotterdam'da değişen PKOS tanı ölçütlerinin yaygın kullanımı, dünya çapındaki PKOS araştırmaları için uyum sorunlarına neden oldu, bu da klinik uygulamada karışıklığa ve “sendromu anlamadaki ilerlemenin gecikmesine” neden oldu. Bu nedenle, 2012 yılında National Institutes of Health (NIH), mevcut tanı ölçütlerinin yararları ve sakıncalarını belirlemek için kanıt temelli bir PKOS Çalıştayı düzenledi. Toplantı, standart NIH kriterlerine uygun olarak düzenlendi ve mevcut tüm kanıtlar farklı ülkelerden 29 PKOS uzmanı tarafından araştırma uzmanlığı PKOS'da olmayan dört panel üyesine sunuldu. Toplantı sonucuna göre uzmanlar, daha yaygın bir şekilde ESHRE/ ASRM 2003 tanı kriterlerinin kullanılmasının yanında, PKOS fenotiplerinde ayrıntılı bir şekilde tanımlanmasını önerisinde bulundular (NIH 2012). NIH konsensusu PKOS fenotip sınıflaması; Fenotip 1: Oligo/anovulasyon + hiperandroje-nizm + polikistik overler, Fenotip 2: Oligo/anovulasyon + hiperandroje-nizm, Fenotip 3: Hiperandrojenizm + polikistik overler, Fenotip 4: Oligo/anovulasyon + polikistik overler olarak sınıflandırıldı (NIH 2012). PKOS'u tanımlamaya yönelik fenotipik yaklaşımın birçok pratik avantajı vardır. Yakın geçmişte her PKOS fenotipinin farklı metabolik risklerinin olduğu ve fenotip 1 ve 2'nin hiperandrojenizm komponentinden ötürü metabolik ve kardiyovasküler riskle daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Aziz

2009). PKOS'un Rotterdam tanı kriterlerinin literatüre kattığı dört farklı PKOS fenotipinin, son 2 fenotipi (fenotip 3 ve 4 ) yeni tanımlanmış fenotiplerdir. Kandarakis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada en sık görülen PKOS fenotipinin, fenotip 1 olduğunu saptamışlardır (Kandarakis 2012). Ülkemizde 87 PKOS hastası ile yapılan çalışmada da benzer şekilde fenotip 1 (%43.6) en sık görülen fenotip olarak bulunmuştur (Kucur 2016). Çalışmamızda ise infertilite nedeniyle araştırılan 236 PKOS hastasının en sık fenotip 1 (%32.2) ve fenotip 4 ( %33) saptanmıştır. Literatür taraması yapıldığında PKOS fenotipleri ile Müllerian anomali sıklığı arasında ilişki olup olmadığını araştıran veri yok denecek kadar azdır. Bu bakımdan çalışmamız PKOS fenotipleri ile Müllerian anomali arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmadır ve iki klinik durum arasındaki ilişkinin nedenine dair yol gösterici olacağına inanmaktayız. Bu ilişkiyi geniş bir hasta grubunda inceleyen çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. PKOS fenotiplerinden PKOS fenotip 1 grubunda Müllerian anomali sıklığı diğer fenotiplere ve PKOS tanısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (  $p < 0.001$ ). Bununla beraber çalışmamızda, Müllerian anomalisi olan hasta grubunda VKİ ve FG skorlaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca DHEA SO<sub>4</sub>, AMH ve total testesteron seviyeleri Müllerian anomalisi olan hasta grubunda anomalisi olmayan gruba göre daha yüksek saptandı. Bu sonuç bize özellikle PKOS hasta grubunda Müllerian anomali etyopatogenezinde biyokimyasal parametrelerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Transabdominal veya transvajinal USG, yaygın olarak kabul edilen ve kullanılan bir tanı aracıdır. Konjenital uterin anomalilerin değerlendirilmesinde yararlı bir rol oynayabilmektedir. USG'nin avantajı, ölçümlerin yapılmasına ve yapılan gözlemlerin ölçümlerinin yapılabilmesidir. Bununla birlikte, USG'de konjenital uterin anomalilerinin tanısı için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter yoktur. Her ne kadar geçmişte bazı araştırmacılar doğuştan uterin anomalilerin tanısında % 90–92 oranında bir doğruluk bildirmiş olsalar da, histereskopi ile USG karşılaştırılmalı çalışmalarda bu oranların daha düşük olduğu gösterilmiştir (Byrne 2000; Sarevelos 2008). USG'nin konjenital uterin anomalilerin sadece yarısını tanımlayabilmesine nedeniyle HSG ile birlikte kullanılması önerilmektedir (Sarevelos 2008). HSG uterusun iç boşluğu hakkında değerli bilgiler sağlar. HSG uterusun dış çevresini



değerlendirmeye ve bu nedenle bir septat ile diğer tipler arasında bir şekilde ayırım yapamaz. Sarevelos ve ark. yaptıkları metaanalizde HSG'nin ağırlıklı duyarlılık ve özgüllüğü, sırasıyla % 78 ve % 90 olmasına rağmen, bu araştırma konjenital anomalilerin tipleri arasında ayırım yapılmasında kötü görünmektedir. Sonuç olarak, HSG Müllerian anomali tanısı için yararlı bir tarama aracıdır (Letterie, 1998). Daha agresif bir morfolojik uterus malformasyonlarının teşhisi için iyi bir duyarlılığa sahiptir (Soares 2000); ancak, farklı konjenital uterin anomalileri arasında güvenilir bir şekilde ayırım yapamadığı gösterilmiştir. MRI ise uterusun iç ve dış konturlerini değerlendirebilen non-invazif bir yöntemdir. Pellerito ve ark. cerrahi olarak kanıtlanmış uterin anomalisi olan kadınları değerlendirmede MRI ile % 100 doğruluk bildirmiştir (Pellerito 1992). Fedele ve ark. ise Müllerian anomalilerin tanısında MRI kullanımı ile %100 sensitivite ve % 79 spesifite bildirmişlerdir (Fedele 1979). Ancak bu çalışmalarda hasta sayıları az, bu nedenle tanısal doğruluğun belirlenmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Müllerian anomali tanısı olan toplam 106 hastada USG hastaların yalnızca %41.5'ine tanı koyarken, MR ile hastaların %69.8'sine tanı konabilmiştir. Bununla birlikte HSG ise hastaların %99.1'ine tanı konmuştur. HSG Müllerian anomali tanısı koymada diğer görüntüleme yöntemlerine göre istatistiksel olarak daha üstün saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Ancak HSG ile tipler arasında ayırıcı tanı yapılmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincisi çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, prospektif bir çalışma olmaması nedeniyle belirli veri kaybı olmuş olabilir. Bu çalışma ile ilgili veri literatür taramasında yok denecek kadar azdır. Hasta sayısı literatürlerdeki benzer çalışmalardan belirgin fazladır ancak çok merkezli, prospektif, daha fazla sayıdaki hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak;

PKOS farklı fenotiplerle ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle PKOS'u tek bir hastalık olarak düşünmeyip fenotiplendirme yapıp, özgün durumlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Çoğu zaman PKOS tanısı alan infertil çiftler, rutin bir değerlendirmeye tabi tutulmadan ovülasyon indüksiyonu başlanmaktadır, oysaki biz çalışmamızda gösterdik ki PKOS tanısı olan ve olmayan infertil gruplar

değerlendirildiğinde müllerian anomali sıklığının, mevcut literatürlerin de desteklediği gibi PKOS grubunda daha fazla olduğunu gördük. Hatta farklı olarak biz çalışmamızda PKOS fenotipleri arasında bu ilişkiyi değerlendirdik ve Müllerian anomali sıklığı fenotip 1'de daha fazla saptandı. Bu nedenle PKOS'lu infertil hastalarda Müllerian anomali açısından da değerlendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte etyoloji bilinmeyen abortuslarda PKOS ve Müllerian anomali düşünülmeli ve araştırılmalıdır. PKOS varlığı ve Müllerian anomali arasında ilişki varlığı, etyolojisine ilişkin prospektif, daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının PKOS'lu infertil grubun tedavisi için yeni yaklaşımlar getireceği kanaatindeyiz.



## ÖZET

**GİRİŞ:** Polikistik over sendromu (PKOS) % 5-10 prevalansla üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Menstrüel düzensizlikler, infertilite, metabolik, kardiyovasküler hastalıklar ve üreme problemlerine neden olur. Rotterdam kriterleri tanıda en çok kullanılan kriterlerdir. PKOS, oligo/anovulasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik over morfolojisi ile karakterizedir. Buna göre PCOS hastaları 4 farklı fenotipe sınıflandırılabilir: Fenotip 1: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm + polikistik overler, Fenotip 2: Oligo/anovulasyon + hiperandrojenizm, Fenotip 3: Hiperandrojenizm + polikistik overler, Fenotip 4: Oligo/anovulasyon + polikistik overler. Müllerian kanal anomalileri menstrüel bozukluklar ve infertilite gibi çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Ancak bu anomaliler çoğunlukla tesadüfen saptanırlar ve bir çok minör müllerian anomaliler gözden kaçırılır. Bu nedenle oligomenore ve müllerian anomali arasında bir ilişki varlığı uzun yıllar dikkati çekmemiştir. Antimüllerian hormon (AMH) değişiklikleri gibi biyokimyasal faktörler de her iki durumun etyopatogenezinde rol oynayabilir. Anovulasyonu olan müllerian anomalili hastaların etyolojisinde PKOS saptanan olguları bildiren az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu nedenle kliniğimize başvuran infertil popülasyonda müllerian anomalilerin PKOS fenotipi ile ilişkisini olup olmadığını saptamak için çalışmamızı planladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum İnfertilite polikliniğine 2015 - 2019 tarihleri arasında başvuran ve infertilite tanısı alan üreme çağındaki toplam 1000 kadın çalışmamıza dahil edildi. Klinik (ultrasonografi, histerosalpingografi vs), laboratuvar, özgeçmiş, infertilite etyolojisi ve süresi kaydedilen muayene dosyaları incelenerek retrospektif planlanan çalışmamızda müllerian anomalilerin PKOS fenotipi ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

**SONUÇ:** İnfertilite nedeniyle ileri tetkik yapılan hastalarından 106'sında (%10.6) Müllerian anomali saptandı. PCOS tanısı olan hastalarda Müllerian anomali sıklığı PKOS olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. (p= 0.001). Bununla birlikte Müllerian anomali tanısı alan 106 hastadan 39'una (%36.8) PKOS tanısı konulmuştur. Ayrıca Müllerian anomali tanısı almayan 894 hastadan

197'sine (%22) PKOS tanısı konulmuştur. Çalışmaya alınan 1000 infertil hastanın 236'sına (%23.6) PKOS tanısı konuldu. PKOS fenotiplerine bakıldığında fenotip 1 ve fenotip 2 daha sık görülürken, fenotip 3 daha az sıklıkta bulundu. PKOS fenotiplerinde Müllerian anomali sıklığına baktığımızda PKOS fenotip 1 grubunda Müllerian anomali sıklığı diğer fenotiplere ve PKOS tanısı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (  $p < 0.001$ ). Müllerian anomali tanısı olan toplam 106 hastada USG hastaların yalnızca %41.5'ine tanı koyarken, MR ile hastaların %69.8' sine tanı konabilmiştir. Bununla birlikte HSG ise hastaların %99.1'ine tanı konmuştur. HSG müllerian anomali tanısı koymada diğer görüntüleme yöntemlerine göre istatistiksel olarak daha üstün saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

**TARTIŞMA:** Çalışmamızda infertilite nedeniyle tetkik edilen PKOS'lu hastalarda Müllerian anomali sıklığı PKOS olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca PKOS fenotipleri arasında ise Müllerian anomali sıklığı fenotip 1'de daha fazla saptandı. PKOS'lu hastalarda anovulasyon olması nedeniyle genel olarak tedaviye ovulasyon indüksiyonu başlanmakta, oysaki bu PKOS'lu infertil çiftlerde gerek spermogram gerekse uterin ve tubal faktörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte etyoloji bilinmeyen abortuslarda PKOS ve Müllerian anomali düşünülmeli ve araştırılmalıdır. PKOS fenotipleri ve Müllerian anomali ile İLGİLİ DAHA GENİŞ KAPSAMLI ÇALIŞMALARA İHTİYAÇ VARDIR.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Polikistik over sendromu fenotipleri, Müllerian anomali, infertilite

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age with a prevalence of 5-10%. It causes menstrual disorders, infertility, metabolic, cardiovascular diseases and reproductive problems. Rotterdam criteria are the most commonly used criteria for diagnosis. PCOS is characterized by oligo / anovulation, clinical / biochemical hyperandrogenism and polycystic ovarian morphology on ultrasonography. Accordingly, PCOS patients can be classified into 4 different phenotypes: Phenotype 1: Oligo / anovulation + hyperandrogenism + polycystic ovaries, Phenotype 2: Oligo / anovulation + hyperandrogenism, Phenotype 3: Hyperandrogenism + polycystic ovaries, Phenotype 4: Oligo / anovulation + polycystic ovaries. Müllerian duct anomalies cause various problems such as menstrual disorders and infertility. However, these anomalies are mostly detected by incidentally and many minor mullerian anomalies are overlooked. Therefore, the existence of a relationship between oligomenorrhea and mullerian anomaly has not attracted attention for many years. Biochemical factors such as antimullary hormone (AMH) changes may play a role in the etiopathogenesis of both conditions. There are few reports of cases with PCOS in the etiology of mullerian anomalies with anovulation. Therefore, we planned our study to determine whether mullerian anomalies are associated with PCOS phenotype in infertile population admitted to our clinic.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 1000 reproductive age women admitted to Sakarya Training and Research Hospital infertility outpatient clinic between 2016 and 2019 were included in our study. Clinical (ultrasonography, hysterosalpingography, etc.), laboratory, medical history, infertility etiology and duration of the examination files were examined and the aim of this retrospective planned study was to determine the association of mullerian anomalies with PCOS phenotype.

**RESULTS:** Müllerian anomaly was detected in 106 (10.6%) of the patients who underwent further examination for infertility. The frequency of Müllerian anomalies in patients with PCOS was statistically higher than in patients without PCOS. ( $p = 0.001$ ). However, PCOS was diagnosed in 39 (36.8%) out of 106 patients diagnosed

with Müllerian anomaly. In addition, PCOS was diagnosed in 197 (22%) out of 894 patients who were not diagnosed with Müllerian anomaly. Of the 1000 infertile patients, 236 (23.6%) were diagnosed with PCOS. When PCOS phenotypes were examined, phenotype 1 and phenotype 4 were more common, whereas phenotype 3 was less frequent. When we look at the frequency of Müllerian anomalies in PCOS phenotypes, the frequency of Müllerian anomaly in PCOS phenotype 1 group was found to be significantly higher than other phenotypes and non-PCOS group ( $p < 0.001$ ). In 106 patients with a diagnosis of mullerian anomaly, USG was able to diagnose only 41.5% of the patients, and 69.8% of the patients could be diagnosed by MR. However, HSG was diagnosed in 99.1% of the patients. HSG was found to be statistically superior to other imaging methods in the diagnosis of Mullerian anomaly ( $p < 0.001$ ).

**DISCUSSION:** In our study, the frequency of Müllerian anomalies was found to be higher in patients with PCOS who were examined for infertility than those without PCOS. In addition, among the PCOS phenotypes, the frequency of Müllerian anomaly was found to be higher in phenotype 1. Because of the anovulation in PCOS patients, ovulation induction is generally initiated, whereas spermogram and uterine and tubal factors should be evaluated in these infertile couples with PCOS. However, PCOS and Müllerian anomaly should be considered and investigated in cases with unknown etiology. Further studies on PCOS phenotypes and Müllerian anomalies are needed.

**KEY WORDS:** Polycystic ovary syndrome phenotypes, Müllerian anomaly, infertility

## KAYNAKLAR

- Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 28:181-91.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47
- Shannon M, Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. *J Midwifery Womens Health*. 2012, 57:221–230
- Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(5):375-94
- PCOS AACE guideline 2013. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;94.
- Knochenhauer ES Key TJ, Kahsar-Miller M, ET al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078-3082, 1998.
- Farah L, Lazenby AJ, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community gynecologist. *J Reprod Med* 44:870- 974,1999.
- Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1:870-872, 1988.
- Mason HD, Wills DS, Beard RW, et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and

concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1355-1360,1994.

8(12):4565-92

Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *AnnIntern Med* 1989;110:386-399

Apter D. Endocrine and metabolic abnormalities in adolescents with a PCOS-like condition: consequences for adult reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:58–61.

Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(suppl 5):1285–1289.

Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203: 201.e1–e5.

Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36:129–152.

Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:173–183.

Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:311–330.

McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:430–436.

Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:970–974.

Shayya R, Chang RJ. Reproductive endocrinology of adolescent polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2010;117:150–155.



- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509–1517.
- Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, Littlejohn E, Mortensen M, Ehrmann DA. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril.* 2012;98:242–249.
- Johnstone EB, Rosen MP, Neril R, et al. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4965–4972.
- Alsamarai S, Adams JM, Murphy MK, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4961–4970.
- Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of antimüllerian 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.
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3847–3853.
- Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73:724–729.
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:405–413.
- Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:7030–7035.

- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-30.
- Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22:325-38.
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35
- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41:202-6.
- Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1807-12.
- Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723:121-34.
- Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39:179-87.
- Dunaif A, Graf M, Mandeli J. Characterization of groups of hyperandrogenic with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-507
- Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol endocrinol* 1987;1: 235
- Anttila L, Karjala K, Penttila RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-16
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.

- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
- Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19- 25.
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-2.
- Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7:602-5.
- Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903
- Marshall JC and Eagieson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323.
- Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55
- Acien P, Ouereda F, Matallin P. et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
- Hague WM, Adams J, Algar V, et al. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol*-1990; 32: 407-415.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams &Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257

- Ober C, Weil S, Steck T, et al. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated With human leukocyte antigen DQA1\*0501. *Am J Obsict Gynecol.* 1992; 167: 1803-1806.
- Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Feb;3(2):103-11.
- Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005 Apr;26(2):251-82.
- Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86:13-4.
- Unluturk U, Harmanci A, Kocafe C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPARgamma. *PPAR Res.* 2007 Feb 21;2007:49109
- Yılmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoç A, Yetkin İ, Ayvaz G, Cakir N. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005; 20: 2414-2415.
- Sir-Peterman T, Angel B, Maliqueu M, Carvajal F. Prevalance of T2DM and insülin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2004; 45:959-964.
- Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5): 2031- 2036.
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Dec 8;95(25):14956- 60.

- Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):38-43.
- Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein- Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses*. 2007;68(3):480-3.
- Duskova M, Starka L. The existence of a male equivalent of the polycystic ovary syndrome--the present state of the issue. *Prague Med Rep*. 2006;107(1):17-25.
- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R\V, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127- 1135, 1996.
- Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case control study of uterine endometrial cancer of pre- and post- menopausal women. *Oncol Rep* 7:89-93, 2000.
- Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61:403-407, 1983.
- Legro RS, Kusanman AR, Dudson 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, 84:165-9
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999, 22:141-6.
- Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001,286:2421-6.

- Yıldız BO, Yaralı H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2031-2036,2003.
- Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk women polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61:946-951,1985.
- Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting and the arterial wall. In Flicory M, Flamigni C, (eds). *The ovary: regulation dysfunction, and treatment*. New York: Elsevier Science 1996. pp201-209.
- Guzik DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: Initial results from a case control study. *Am J Obstetric Gynecol* 174:1224-1229,1996.
- Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycytic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 126:32-35, 1997.
- Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones *Fertil Steril* 57:505-513,1992.
- Brennan, L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, 2017. 26(8): p. 836-848.
- Armanini D, Karbowski I, Got A, et al. In vivo metabolites of spironolactone and potassium canreonate. Determination of potential anti-androgenic activity by a mouse kidney cytosol receptor assay. *Clinical Endocrinol* 23:341-347,1985.
- Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, et al. Treatment of hirsutism of spironolactone. *JAMA* 247:1295-1298,1982.

- Diamanti-Kandarkis E. How actual is the treatment with antiandrogen alone in patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest* 21:623-629,1998.
- Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproteron acetate<sup>79</sup> estrogen recipients in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1304-1310,1999.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome p450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 335: 617-623,1996.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian p450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4075-4079,1997.
- Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 63:173-179,1989.
- Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 76:517-5524,2001.
- Kliwer SA, Umesono K, Heyman RA, et al. Retinoid X receptor COUP-TF interactions modulate retinoic acid signaling. *PNAS* 89:1448-1452,1992
- International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome ESHRE 2018
- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 10th edition. Chapter: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 15.
- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001;7:161-74.

- Folch M, Pigem I, KonjeJC. Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:644-9.
- Oppelt PG, Lermann J, Strick R, Dittrich R, Strissel P, Rettig I, Schulze C, Renner SP, Beckmann MW, Brucker S, Rall K, Mueller A. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:57.
- Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:13.
- Rock JA. Surgery for anomalies of the Mullarian ducts. In: Rock JA, Thompson JD, eds. *Te Linde's operative Gynecology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:687-727.
- Reinhold C, Hricak H, Forstner R, Ascher SM, Bret PM, Meyer WR, Semelka RC. Primary amenorrhea: evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1997;203:383-90.
- Economy KE, Barnewolt C, LauferMR. A comparison of MRI and laparoscopy in detecting pelvic structures in cases of vaginal agenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002;15:101-4.
- Jones HW Jr. Müllerian anomalies. *Hum Reprod*. 1998;13:789-91.
- Mee-Hwa Lee. Non-surgical Treatment of Vaginal Agenesis Using a Simplified Version of Ingram's Method *Yonsei Med J*. 2006; 47: 892– 895.
- Pizzo A, Laganà AS, Sturlese E, Retto G, Retto A, De Dominicis R, PuzzoloD. Mayer-rokitansky-kuster-hausersyndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:628717.
- Rock JA, Azziz R. Genital anomalies in childhood. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:682
- Rock JA, Jones HW Jr. Vaginal forms for dilatation and/or to maintain vaginal patency. *Fertil Steril*. 1984;42:187-90.



- Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1987;69:412-5.
- Rock JA, Zacur HA, Dlugi AM, Jones HW Jr, TeLinde RW. Pregnancy success following surgical correction of imperforate hymen and complete transverse vaginal septum. *Obstet Gynecol.* 1982;59:448-51.
- Markham SM, Parmley TH, Murphy AA, Huggins GR, Rock JA. Cervical agenesis combined with vaginal agenesis diagnosed by magnetic resonance imaging. *Fertil Steril.* 1987;48:143-5
- Rock JA, Schlaff WD, Zacur HA, Jones HW Jr. The clinical management of congenital absence of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 1984;22:231-5.
- Patton PE. Anatomic uterine defects. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:705- 21
- Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2000;18:341-50.
- J Lolis DE, Paschopoulos M, Makrydimas G, Zikopoulos K, Sotiriadis A, Paraskevaidis E. Reproductive outcome after strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus. *Reprod Med.* 2005;50:297-301.
- Gell JS. Müllerian anomalies. *Semin Reprod Med.* 2003;21:375-88.
- Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod.* 1997;12:2277-81.
- Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS et al. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertil Steril* 2002;78:899–915.
- Saravelos AH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008;14:415–29.
- Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89:1–16.

- Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161–174
- Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 1998;43:877–887.
- Adams J, Reginald PW, Franks S, Wadsworth J, Beard RW. Uterine size and endometrial thickness and the significance of cystic ovaries in women with pelvic pain due to congestion. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 583-7.
- Sagie M, Bishop K, Ridley N et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J* 1988; 297: 1027-8.
- Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs H. Influence of serum iuteinising hormone concentrations on ovulation conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J* 1988; 297: 1024-6.
- Mustafa Ugur, Seyhun Karakaya, Giirkan Zorlu, Selguk Arslan, Cavidan Giilerman, Selahattin Kiikner, Oya Gökmen. Polycystic ovaries in association with miillerian anomalies *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 62 (1995) 57-59
- Hisham Ali Saleh · Fady M. Shawky Moiety. Polycystic ovarian syndrome and congenital uterine anomalies: the hidden common player. *Arch Gynecol Obstet* (2014) 290:355–360
- National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. Executive summary. Available at: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. Accessed March 1, 2016.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, EscobarMorreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the

polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456–88.

Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des* 2012;18:270–82

Suna Kabil Kucur, Beril Yüksel<sup>1</sup>, Ali Seven<sup>1</sup>, Murat Polat<sup>1</sup>, Ayşenur Aksoy, Nadi Keskin. Comparison of Clinical and Laboratory Characteristics Among Four Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2016; 7(26): 32-38

Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS, Rubin A, Hill M, O'Donnell R, Shulman S. Prevalence of Mullerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 2000;94:9–12.

Letterie GS. Structural abnormalities and reproductive failure: Effective techniques of diagnosis and management. New York: Blackwell Science, 1998

Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril* 2000;73:406–411.

Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod*. 2001 Dec;16(12):2606-9.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2011 Nov;29(6):514-21.

## EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 03/05/2019-E.5550



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/134  
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Asis. Dr. Nimet YERLİ  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 15.04.2019 tarihli 134 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "İnfertil Popülasyonda Müllerian Anomallerin Pcos Fenotipi İle İlişkisinin Saptanması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

Yücel DEMİR  
Etik Kurulu Sekr.

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı ile Aynıdır.  
03...105.12019.

Evrak Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BENU4JTK8>


Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



## EK-2: İnfertil hasta anamnez formu 1

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	
Doküman Kodu: SEAH/KHD.FR.004	
Yayın Tarihi: 25.12.2016	
Revizyon No: 05	
Revizyon Tarihi: -	
Sayfa No: 1 / 2	
<b>İNFERTİL HASTA ANAMNEZ FORMU</b>	
Hastanın Adı-Soyadı:	Tarih :
Protokol No:	Doktor :
Adersi:	
Mesleği :	
Yaş:	G: P: A: D&C: Y:
Kilo:	Boy: BMI:
Şikayeti / Hikayesi:	İnfertilite Süresi :
SAT :	Hirsütismus :
Adef Düzeni :	Guatr :
Dismonere :	Tüberküloz :
Disparoni :	Kan Grubu :
Glaktore :	
Özgeçmiş :	
Soygeçmiş :	
HSG (Tarih, Yer):	
L/S(Tarih, Yer) :	
H/S(Tarih, Yer) :	
D3 hormon profili :	(Tarih, Yer), (Tarih, Yer), (Tarih, Yer),
FSH :	
E2 :	
PRL :	
TSH :	
Daha önce uygulanan infertilite tedavileri (CC, Gntr, IVF)/süresi	

## EK-3: İnfertil hasta anamnez formu 2

		T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAKARYA ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	
Doküman Kodu: SEAH.KHD.FRL.094	Yayın Tarihi: 26.12.2010	Revizyon No: 00	Revizyon Tarihi: / /
<b>İNFERTİL HASTA ANAMNEZ FORMU</b>			
Eşin Adı-Soyadı :		Yaş :	Mesleği :
Alışkanlıkları :		Sigara: paket/	Alkol :
/ yıl			
Cinsel Fonksiyon : Ereksiyon:	Ejeksiyon:	Koitalaktivite sıklığı:	
Öykü :	Varikozel öyküsü :		
	Operasyon :		
	Enfeksiyon :		
Spermiogramlar :	(Tarih, Yer),	(Tarih, Yer),	(Tarih, Yer),
Volüm :			
Sayı :			
Motilite :	A% B%	A% B%	A% B%
Morfoloji :			
Kadının FM:			
PM:			
TVUSG(siklus günü)			
	Uterus,Endometrium;		
	Sağ over,boyut,görünüm;	AF Sayısı:	
	Sol over,boyut,görünüm;	AF Sayısı:	
Plan:			

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nimet YERLİ

Doğum yeri ve tarihi: Beypazarı / 1984

Uyruğu: TC

İletişim adresi: [nimet\\_yerli@hotmail.com](mailto:nimet_yerli@hotmail.com)

Yabancı dili: İngilizce

### **Eğitimi**

1991-1995: Beypazarı Rüstempaşa İlköğretim Okulu

1995-2002: Beypazarı Nurettin Karaoğuz Vakfı Anadolu Lisesi

2003-2009: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi

2015-2019: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

### **Mesleki Deneyimi**

2009-2010: Akyazı İlçe Devlet Hastanesi Acil Servis Hekimi

2010-2012: Kaynarca İlçe Devlet Hastanesi Aile Hekimi

2012-2015: Ankara Özel Koru Hastanesi Acil Servis Hekimi

2015-2019: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistan Hekim

### **Yayınlar, Klinik Araştırmalar**

2016: Gebe eğitim sınıfına katılan ve katılmayanlarda doğum şekli? Ve postpartum depresyon sıklığı

2017: İnfertil popülasyonda tedavi öncesi, TORCH taraması rutin olarak yapılmalı mı? (15. Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi)

2017: Epizyotomide saptanan endometriozis olgu sunumu

2017: HIV pozitif hastada spontan vajinal doğum ve yenidoğan profilaksisi olgu sunumu

2018: Fantom hCG olgu sunumu (Uludağ 7. Jinekolojik Endoskopi Sempozyum ve Çalıştayı 2. Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Akademisi)

2018: Dismenore şiddeti ile depresyon görülme sıklığı arasındaki ilişki (16. Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi)

