

TC
SSK.ANKARA DOĞUMEVİ VE
KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM HASTANESİ
BAŞHEKİM OP.DR.ALİ HABERAL

**PCOS'DA ULTRASONOGRAFİK
OVARIAL DEĞİŞİKLİKLERİN KLİNİK VE
ENDOKRİN BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. R.Sinan KARADENİZ

TEZ DANIŞMANI

Op.Dr. Hüseyin BAŞ

1996

ANKARA

İÇİNDEKİLER :

Griş ve amaç : 4

Genel bilgiler : 6

 PCOS tarihçesi: 6

 Androjen metabolizması: 7

Fizyopatoloji : 16

Klinik bulgular : 19

Tanı : 24

Tedavi : 27

 Medikal tedavi : 28

 Cerrahi tedavi : 35

Materyal metot : 39

Bulgular : 42

İstatistik analizi : 44

Tartışma : 53

Kaynaklar : 55

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince eğitimimizdeki değerli katkılarından dolayı Başhekim ve klinik şefi Op.Dr.Ali HABERAL başta olmak üzere klinik şeflerimiz Prof.Dr.Nejla Çetin ve Doç.Dr.İsmail DÖLEN ,şef yardımcısı Op.Dr.Berna DİLBAZ ve bütün uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Benimle beraber acı ve tatlı günlerini paylaşan asistan arkadaşlarıma hayatları boyunca mutluluklar dilerim.

Tezimin hazırlanışında değerli katkılarından dolayı Dr.Metin KAPLAN 'a teşekkür ederim.

Endokrin bölümünden Dr.Alev AYRIM ve ekibine, biyokimya bölümünden Dr.Rezzan BABACAN ve ekibine göstermiş oldukları ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimle ilgili makalelerin toplanması ve tercümelerinde değerli katkılarından dolayı eşim Dr.Ümit KARADENİZ'e teşekkür ederim.

Hastanemizde görevli bütün hemşire ve personele teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ :

İlk olarak 1935 'de Stein ve Levendhal kendi adları ile anılan sendromu, oligomenore, hirsutizm, obezite ile birlikte normalden büyük polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tanımlamışlardır. Bu sendromun ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmesi, yıllar boyunca bu probleme daha katı bir yaklaşımda bulunulmasına neden olmuştur. Daha sonraları bu bulguların tüm olgularda görülmediği bu terminoloji yerine değişik klinik tablolarla sürekli anovulasyon hali olarak ortaya çıkan

Polikistik over sendromu (PCOS), oligomenore ve amenore gibi değişik disfonksiyonel uterin kanama paternleri, obezite, akne ve yağlı cilt, hirsutizm ve infertilite gibi çok geniş klinik bulgularla seyretmektedir.

PCOS olgularının fizyopatolojisinde pekçok faktör sorumlu tutulmaktadır ve pekçok endokrin patoloji hem PCOS 'nu etkilemekte hemde PCOS 'nun kliniğini taklit etmektedir.

Bizde çalışmamızda geniş bir klinik sergileyen PCOS olgularını hem klinik olarak değerlendirmek hemde endokrin bulgularla ultrasonografik ovarial değişikliklerine göre analiz etmeyi amaçladık. Hormon profiline göre PCOS tanısı alan hasta grubumuzu hormon profiline göre non-PCOS olan hasta grubumuzla yaş, biyokimya değerleri, hormon profilleri, insülin, insülin rezistansı, oral glukoz tolerans testi ve ultrasonografik ovarial değişiklikleri açısından karşılaştırdık.

Bu kadar değişik klinik varyasyonlar gösteren bu sendromda hormon profili, ultrasonografi, klinik bulguların dağılımının tanıdaki önemi hala

tartışmalıdır.Bu nedenle bizde PCOS tanısında klinik bulgularla beraber endokrin ve ultrasonografik değişikliklerin önemini araştırdık.

PCOS grubunu vücut kas oranına(BMI) göre; BMI 25 ve üzerinde olanları obez-PCOS, BMI 25'in altında olanları non obez olarak ikiye ayırdık. Ferriman Gallwey skoruna (FGS) göre ; FGS 10 ve üzerinde olanları hirşutik FGS 10'un altında olanları non hirşutik olarak ikiye ayırdık.Bu grupları ultrasonografik olarak ve hormon profilleri açısından kendi aralarında karşılaştırdık. Bu çalışmadaki amacımız hiperandrojenemi ve hiperinsülineminin klinik üzerine etkilerini değerlendirmek ve bu iki parametre arasındaki ilişkinin klinik bulgulara etkilerini araştırmaktı.

GENEL BİLGİLER :

Chereau 1845 yılında insan overlerinde büyüme ve belirgin sklerotik değişiklikleri tanımlamıştır. Bu tip overlerden parça çıkarılması Gusserow, Martin, Wiedow , Zweifel ve arkadaşları tarafından önerilmiştir.(1)

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal, oligomenore, anovülasyon , hirsutizm, obesite, infertilite ve büyük overlerle karakterize olan PCOS 'nu tarif etmiştir.(2) Goldzieher ve Green ise 1962 yılında PCOS'nu overin disfonksiyonel hiperplastik teka ve stroma hücrelerinden, andojenlerin LH'a bağlı olarak fazla salınması ile karakterize bir endokrinolojik hastalık olarak tanımlamışlardır.(3)

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3-5'de PCOS olduğu tahmin edilmektedir.(4) Anovulasyon veya hirsutizmi olan 173 hastayı inceleyen Adams ve arkadaşları anovulatuvar kadınların %57'sinde PCOS olduğunu saptamıştır. Amenoreli hastaların %26'sında , oligomenoreli hastaların %87'sinde PCOS bulunmuştur.(5)

PCOS geniş bir klinik spektrum göstermektedir.Adam ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PCOS olgularının %89 'da ovulasyon bozuklukları, %69-86 'da hirsutizm, %55-74 'de infertilite, %51 'de amenore, %37-41 'de obezite, %29 'da disfonksiyonel kanama ve %21 'de virilizasyon saptamışlardır.(6)

PCOS heterojen klinik bulgular göstermektedir. Bu bulgular androjen salgılayan tümörler, hipertekozis Cushing hastalığı, hiperprolanktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, hipertiroidi ve santral sinir sistemi tümörlerinin bir kısmında da görülebilir.(7)

Polikistik overler morfolojik olarak bilateral büyük ve düzgün, kalınlaşmış kapsülle çevrilidirler. Kesitlerde multipl supkapsüler 4-7 mm çapları arasında değişen follikül kistlerine rastlanır. Nadiren kesitlerde korpus luteum ve korpus albicans da bulunabilir. Kapsülün kalınlığı genellikle 0.2-0.4 mm arasında değişmektedir.(3,4,8) Supkapsüler kistik oluşumlar matürasyonunu tamamlamamış atretik folliküllerdir ve mikroskopik incelemede bunların birçok ribozom içerdiği, mitokondrilerinde lameller, kristalar olduğu ve golgi cisimciğinin gelişmiş olduğu izlenmiştir. Bu bulgular aktif protein üretiminin göstergesidir. Teka tabakası daha kalın olup, hücrelerinde endoplasmik retikulumlarının düz , içinde lipid damlacıklarının olması ve mitokondrilerinin tubuler kristal olması ile daha çok steroid sentezi yapıldığını göstermektedir.(4)

ANDROJEN METABOLİZMASI :

Androjenlerin kadınlarda da üretildiği çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Bütün doğal androjenler C-19 steroidlerdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda gerek overlerin gerekse de adrenallerin androjen yapabildikleri ve bunun için enzim sistemine sahip oldukları gösterilmiştir. (9)

Adrenal bezlerde androstenedion(A) %20-50, testosteron(T) %0-30, dehidroepiandrostenedion(DHEA) %80, dehidroepiandrostenedion sülfat(DHEA-SO₄) %90 oranında yapılır.Overlerden ise A %50-80, T %5-20, DHEA %20, DHEA-SO₄ ise %10 oranında yapılır.

Overlerin ürettiği en önemli androjen hormon testosteron ve androstenediondur. Bu androjenin önemli bir bölümü over stromasında yapılmakta ve follikülde estrojen yapımında prekürsör olarak rol oynamaktadır.

Adrenallerin ürettiği androjenlerin başlıcaları ise A, DHEA ve DHEA-SO₄ dır.(10) Ayrıca hem over hemde adrenallerde testosteron da yapılmaktadır. Androjenler kollesterolün C-19 modifikasyonlarıdır. Androjenin etki ve potansiyelini C-17,C-3 ve C-5 kısımları belirler.

Normal bir kadında T üretim hızı 0.2-0.3 mg/gün dür. T nun yaklaşık yarısı A nun periferik dönüşümünden oluşurken diğer yarısı birbirine yakın oranlarda anrenaller ve overler tarafından yapılmaktadır. Mestruel siklusun ortasında overlerin katkısı 10-15 kat artmaktadır. Periferde androstenedion dışında DHEA,DHEA-S ve 5-alfa andostenediol 'ün kaynak oluşturması ise önemsenmeyecek kadar azdır. Androstenedion 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile testosterona dönmektedir ki bu enzim karaciğer, yağ dokusu, kas dokusunda bulunur.Testosteronun kan düzeyi sirkadian bir ritim gösterir. Bazılarına göre bu ölçüm önemli değildir. Bazılarına göre ise bu nedenle farklı zamanlarda kan örnekleri alınıp T düzeylerinin ortalaması değerlendirilir.(10)

Androstenedion %70 overlerde, %30 adrenallerde yapıldığı gösterilmiştir. DHEA ve DHEA-S büyük oranda adrenallerde yapılmakta ve yaşla beraber kan düzeylerinde düşme görülmektedir. T' nun %25 'i kadar üretilen ancak T dan üç kat fazla aktif olan Dehidrotestosteron(DHT)'un yapım yeri periferik dokulardır.Bu nedenle DHT'nun kan düzeyi düşüktür ve testosteronun kan düzeyinin yarısı kadardır. DHT çok az miktarda overler ve adrenallerde de yapılır. Periferde androstenediondan da yapıldığı gösterilmiştir. Androstenedioller ise DHT 'nun metabolitleridir.(9,10)

Hem overlerin hemde adrenallerin androjen üretimleri hipotaloma-hipofizer aksın kontrolündedir. A ve T özellikle ovulatuvar sikluslarda preovulatuvar fazda hafif bir yükselme gösterirken, DHEA ve DHEA-S siklus sırasında hiçbir değişiklik göstermez. Bu hormonlar kortizol yapımının ara ürünleri olmaları nedeniyle ACTH salınımına bağımlıdırlar. Hipofizer hormonlardan büyüme hormonu(GH) artışı nadiren hirsutizme eşlik ederken prolaktin(PRL)'nin adrenalden hormon salınımını etkilediği klasik bir bilgidir. Hiperprolaktinemide, DHEA ve DHEA-S 'un arttığı , SHBG 'in azaldığı gösterilmiştir. Yine hiperprolaktineminin neden olduğu anovulasyon, overlerdeki steroid biosentezinin androjen lehine bozulmasına neden olacaktır.(10,11) Kanda dolaşan Testosteronun %80 'i SHBG ve %19 u zayıf bir şekilde Albumine bağlıdır ve %1 i ise serbest olarak bulunur.Bütün androjenik aktiviteden bu %1 lik serbest testosteron sorumludur.(11) DHEA, DHEA-S ve A önemsiz ölçüde proteine bağlıdır, rutin tahliller biolojik aktif hormonu belirler. T da ise rutin tetkiklerde serbest ve bağlı T birlikte ölçülmektedir.

SHBG karaciğerde üretilir ve yapımı androjenler tarafından azaltılırken, Estrojenler ve tiroid hormonlar tarafından arttırılmaktadır. Obezite SHBG in düşmesine neden olur. SHBG in düşmesine bağlı olarak T un metabolik artışı sözkonusudur. DHT ve Androstenedioller in SHBG e afiniteleri T dan daha fazladır.(10)

Bütün steroid hormonlar gibi androjenler de karaciğerde yıkıma uğrarlar. KC de glukronik veya sülfirik asitle konjuge edilerek idrarla atılırlar.

İdrarla 17 keto steroid şeklinde atılırlar. İdrardaki 17 keto steroidlerin artışı bize total androjen yapımı hakkında tam olmamakla beraber fikir verir. Ancak androjenlerin yapım yerini göstermez.(12) Çok az da olsa T ve diğer androjenler konjuge olmadan da atılırlar.

Testosteron doğrudan hedef hücreye girip, bir bölümü 5-alfa redüktaz ile DHT'a dönüşür. T ve DHT nükleus içersinde androjen reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir.(11) Androjenlerin kadınlarda en önemli hedef organları derideki kıl kökleri ve pilosebase bezlerdir. Ciltteki kıl folliküllerinde kılın matriksine etki ederek keratin ve pikment yapımını artırır. Kadın vücudundaki deri bölgelerinin androjenlere duyarlılığı farklıdır. Deride ayrıca androstenediondan T ve DHT sentezlendiği gösterilmiştir.(11,12,13) Kısaca androjen miktarının yanısıra hedef organda 5alfa-redüktaz aktivitesi ve androjen reseptör miktarı androjenin aktivitesini belirleyecektir.

Androjen reseptörleri deri dışında KC ve prostat da da bulunmaktadır. Androjen reseptörleri üzerinde progesteron kompetatif bir inhibisyon oluşturur.(14)

El içi ve ayak tabanı hariç tüm deride kıl follikülleri vardır. Sebase glandlarla beraber pilosebase ünite adı verilen bu folliküller intrauterin ikinci ayda ortaya çıkmakta sekizinci ayda tüm vücudu kaplamaktadır. Kıl folliküllerinin doğuştan itibaren sayıları değişmez. Bu sayı ırklar arası farklılıklar gösterir.

Üç tip kıl vardır :

1. Laguna : Esasında yalnız intra uterin dönemde deriyi kaplar , yumuşak , uzun pigmente olmayan , medullasız kıl tipidir.

2. Vellus: Normal insanda vücudu kaplayan tüyledir. Açık renkli ince , kısa kıl tipidir. Puberte yıllarında bulunur.

3. Terminal kıl : Uzun , kalın , pigmente kıllardır. Vücudun özel yerlerinde gelişir , bu gelişmede androjenler rol oynar.

Kılları hormonlara yanıt verişlerine göre seksüel, ambiseksüel ve nonseksüel olarak tanımlamak olasıdır. Bunlardan ilk ikisi seks steroidlerine tanıt veren kıllardır. Yüzde, karnın alt kısmında, kalçaların ön yüzünde, memeler, pubik bölge ve aksillada gelişirler. Bir kez androjenler seksüel bölgelerdeki kıl folliküllerini etkileyip daha uzun, daha kalın, daha pigmente kıl gelişimini uyarınca, androjen desteği olmasa bile bu kıl özellikleri tipik sikluslarla yinelenir.(15) Androjenlerden özellikle testosteron kılda büyümeyi başlatır, keratin sütun çapını ve pigmantasyonu artırır, matriks mitozunu uyarır. Estrojenler ise androjenlere zıt etki gösrerirler. Progesteronun kıl üzerine etkisi minimaldir. Troid hormonlarının etkisi tam olarak bilinmemekle beraber troid hormon bozukluğunda kıllarda değişim görölmektedir. Hormonal etki yalnız büyümeyi uyarmaz, aynı zamanda sebese glandlarda sekresyonuda artırmaktadır.

Kan akımı, lokal deri ısısı, ödem gibi hormonal olmayan faktörlerde kıl gelişimini etkileyebilir. Mevsimsel bir etki yine kıl büyümesi üzerine etkilidir. Ansefalit, kranial travma, multipl skleroz gibi santral sinir sistemi sorunları ve bazı ilaçlar kıl gelişimini etkileyebilir. Kıl koparma yeniden büyümeyi uyarır.(11)

Uzun yıllar araştırmacılar androjen üretim kaynağını belirlemek için çeşitli stimölasyon ve supresyon testlerini uygulamışlardır. Hatta selektif

olarak adrenallere ve overlere izole venöz kateterizasyon uygulanmıştır. Bununla beraber bu tekniklerden hiçbirisi kesin sonuç vermemektedir. Yakın zamanda selektif venöz kateterizasyon verileri ekzojen verilen deksametazon, Human Chorionic Gonadotrophin(HCG) gibi ajanların hem overleri hemde adrenalleri birlikte etkilediğini göstermiştir(12) Günümüzde adrenallerde androjen sekresyonunu , overlerin sekresyonundan ayırmak için tek yol GnRH agonistleridir. Bunun sağlayacağı down regülasyon ile ovarian androjenler ayrılabilir. Gonadotrophin Releasing Hormon(GnRH) ile yapılan çalışmalar kesin tanı koydurmamakla birlikte klinikte kullanılabilir iki sonuç vermiştir:(13)

Birincisi :T primer olarak overlerde androjen üretimi belirleyicisidir.

İkincisi :DHEA-S adrenallerin androjen üretiminin en iyi serum belirleyicisidir.

DHT nun periferal androjen üretimi için bir belirleyici olması mantıklı görülmektedir. Ancak çabuk yıkılması, SHBG 'e yüksek afinitesi nedeniyle serum DHT düzeyi periferal dokulardaki Androjenin etkiyi yansıtmaz. DHT metaboliti olan 3-alfa-androstenediol glukronat ise androjenitenin ve 5alfa-redüktaz aktivitesinin belirleyicisi olarak kullanılabilir.(10,11,16) Bununla birlikte 3-alfa androstenediol glukronat ölçümü; mutlak bir ölçüm olmamasından ve hirsutik kadınların %20'in de normal bulunmasından dolayı hirsutizmin labrotuar değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. (11)

Kadında androjen metabolizması bozulduğunda ortaya çıkan klinik tablo hipertrikozis, hirsutizm virilizm defeminizasyon ve maskulinizasyondur.

Hirsutizm, yüz, göğüs, linea alba, kalçalar, intergenito krural bölgeler gibi normal kadında kıllanma görülmeyen yerlerde kılların çıkmasıdır. Ancak unutulmamalıdır ki her zaman hiperandrojenemi her kadında hirsutizm yapmaz ve yine hirsutizm olgularının %30 da hiperandrojenemi gözlenmez.(15)

Hipertrikozis genel olarak kadında terminal kılların dansitesinde artış olarak nitelendirilebilir. Bu artış anormal bölgelerde de olabilir. Androjene bağlı olmayan, vücudun tümünde kıllanma artışı sözkonusudur. İlaçlara bağlı olabildiği gibi ailevi olabilir ve yine konjenital hastalıklarda da görülebilir.

Artmış androjen üretiminin en önemli belirleyicisi hirsutizm dir. Bunu akne, deri yağlanması, mensröel düzensizlik izlemektedir. Kadında androjen metabolizması bozuldukça sırasıyla defeminizasyon ve virilizasyon tabloları kliniğe hakim olur. Virilizasyon her zaman olmasa da genellikle tümörlerle birlikte görülür. En sık görülen klinik tablo mensröel düzensizlikle beraber hirsutizm dir. Anovulatuvar kadınların %70 de hirsutizm görülmektedir.(13)

Hirsutizmin derecesini göstermek için çeşitli semikanditatif skalalar önerilmiştir. Bunlardan en popülerleri Ferriman-Gallway skalasıdır.(Tablo-1) Daha basit olan Abraham skalası da klinikte kullanılmaktadır. Ayrıca vücutta kıl dağılımı Baron indeksine göre değerlendirilmektedir.(Tablo-2)

Virilizasyon bulguları ; kadınsı vücut yapısının kaybı, kas kitlesinde artış, kliteromegali, temporal saç dökülmesi, laringeal hipertrofi ve libido artışıdır.

Tablo-1 : Ferriman - Gallway Skalası .

	Grade	Yayıma
Üst dudak	1	Dış kenarda birkaç kıl
	2	Dış kenarda çok sayıda kıl
	3	Bölgenin yarısını kaplayan bıyık
	4	Orta hatta kadar uzanan bıyık
Çene	1	Bir kaç kıl
	2	Dağınık az yoğunlukta kıllar
	3 ve 4	Bölgenin total kıllanması
Göğüs	1	Areolada kıllanma
	2	Göğüs orta hatta kıllanma
	3	Bölgenin $\frac{3}{4}$ kıllanması
	4	Bölgenin total kaplanması
Karın	1	Orta hatta az sayıda
	2	Orta hatta baut kümelenme
	3	Bölgenin %50 den fazla kaplanması
Pubis	1	Orta hatta tek tük kıl
	2	Orta hatta belirgin
	3	Orta hatta baut oluşumu
	4	Erkek tipi kıllanma
Üst kol	1	Bölgenin $\frac{1}{4}$ kaplanması
	2	subtotal kaplanma
	3	Bölgenin total kaplanması
Üst bacak	1	Bölgenin $\frac{1}{4}$ kaplanması
	2	subtotal kaplanma
	3	Bölgenin total kaplanması
Kalça ve Bel	1	Sakral bölgede kıllanma
	2	Lateral bölgede kıllanma
	3	Bölgenin $\frac{3}{4}$ kaplanması
	4	Bölgenin total kaplanması
Sırt	1	Birkaç tek tük kıl
	2	Yaygın ama az yoğun kıllar
	3	Bölgenin $\frac{3}{4}$ kaplanması
	4	Bölgenin total kaplanması
Ön kol	1	Bölgenin $\frac{1}{4}$ kaplanması
	2	Subtotal kaplanma
	3	Bölgenin total kaplanması
Baldır	1	Bölgenin $\frac{1}{4}$ kaplanması
	2	Subtotal kaplanma
	3	Bölgenin total kaplanması

Tablo-2 :Baron indeksine göre vücut kıl dağılımı :

Grade I	1.Vücut orta hattında baut 2.Üst dudak kıllanması 3.Areola etrafında kıllanma
Grade II	1,2,3 4.Çevre 5.Uyluk iç kısım
Grade III	1,2,3,4,5 6.Sternum üzerinde 7.sırt 8.Kalça 9.Omuzlar

FİZYOPATOLOJİ :

PCOS, anovulasyon ve hiperandrojenemi ile seyreden ve sonuçta infertiliteye neden olan bir hastalıktır. Normal bir ovulasyonun olabilmesi için hipotaloma - hipofizer aksın, feedback mekanizmalarının ve over içindeki lokal cevabın uyumlu şekilde çalışması gerekir. Hipotaloma - hipofizer - overial aksın herhangi bir yerinde ortaya çıkan bir problem anovulasyona neden olur.(4)

PCOS da gonadotropin düzeyleri normal siklik salınım paternini göstermez. Klasik olarak LH düzeyi anormal olarak yüksek, FSH düzeyi ise normal veya düşüktür.

Spontan ovulatuar sikluslarda FSH stimülasyonu preovulatuar follikül gelişimini sağlar .FSH folliküler fazın başında granüloza hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder. FSH hücre duvarındaki reseptörlere bağlanarak intrasellüler adenil siklaz ve cAMP'e bağlı protein kinazı aktive eder. Böylece granüloza hücrelerinde büyüme ve differansiasyon başlar. Granüloza hücrelerindeki değişimin ilk belirtisi aromataz aktivitesinin ortaya çıkmasıdır. Aromataz enzimi LH etkisi ile teka interna hücrelerinde üretilen androjenlerden yani androstenedion ve testosterondan estrojen üretimini hızlandırır. Orta ve geç folliküler fazda ovulasyon için hazırlanan follikül, aktive olmuş aromataz sistemi ve folliküler sıvıdaki yüksek estrojen düzeyleri ile tanınır. Estrojen aynı zamanda FSH'a bağlı granüloza hücrelerinde üretilen İnhibin sentezinide artırır .PCOS da FSH normal salınım paterni olan erken folliküler ve siklus ortası yükselmelerini yapamaz. Buna bağlı olarak da PCOS

da folliküller preovulatar gelişmenin ötesine geçemezler ve atreziye uğrarlar. FSH un bu yetersiz salınımı kronik anovulasyonun majör nedeni olarak kabul edilir. Polikistik overlerin korteksleri birçok birbirine yakın ölçütlerde gelişmesini tamamlamamış atretik folliküllerle kaplıdır. (4,17,18)

Normal folliküllerde teka interna hücrelerinin gelişmesi LH stimülasyonu ile olur. Teka interna hücreleri androjen sentezinin asıl kaynağıdır. Menstrual siklus boyunca androjen sentezi direk olarak LH tarafından kontrol edilir .LH, teka hücrelerinde, androjen sentezinde ön madde olan kolesterol alımını ve sitokrom P450c17'nin fonksiyonu sonucu oluşan C17-Hidroksilaz ve C17,20 liaz fonksiyonlarını düzenler. PCOS da hipofizden pulsatil LH salınımının artması sonucu overlerde androjen sekresyonu artar.(19)

İnsülin de polikistik overlerde androjen üretimini artırır. Hiperandrojenizm ile hiperinsülinizm arasındaki bağlantı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.(20,21) Androjen üretiminin artmış olması periferik estron ve estrodiol düzeylerini artırır. Estrojen sekresyonu kronik olarak devam eder ve anovulasyon nedeniyle de progesteron tarafından karşılanmaz.(4,6,22)

Yüksek estrojen düzeyi (+) feed back etki ile LH salınımını artırır. FSH ise yüksek estrojenlere (-) feed back etki ile yanıt verir ve serum düzeyi normal veya düşük kalır. İnhibin de FSH düzeylerini baskılar, yetersiz FSH salınımı ile folliküler gelişme tamamlanamaz ve aromataz enzimi aktif hale geçip yeterli estrodiol üretilemez. Böylece PCOS da androjenlerin artışı, LH artışı, FSH un normal veya düşük kalması ve androjenlerin periferik estrojene

çevriminin artması sonucu ortaya çıkan kısır döngü içinde anovulasyon izlenir.(6,8,22,23)

Jinekolog ve endokrinologları yıllarca şaşırtan bir soru polikistik overin ne olduğudur. Anovulasyon uzun bir süre kalıcı hale geldiğinde karakteristik polikistik over ortaya çıkmaktadır. Tanı ultrasonografi veya geleneksel klinik ve biyokimyasal kriterlerle almaktadır. Herhangi bir zaman diliminde anovulatuvar kadınlarda yapılan kesitlerin yaklaşık %75'de polikistik over varlığı ortaya konmuştur. Anovulasyonun birçok nedeni olduğu, için polikistik overinde birçok nedeni vardır. Polikistik over fonksiyonel bir bozukluğun sonucu olup, santral veya lokal bir defekt değildir.(24)

KLİNİK BULGULAR :

Klinik olarak PCOS da %74 infertilite, %69 hirsutizm, %51 amenore, %41 obezite, %2 virilizasyon görülmektedir.(3) Başlıca klinik özellikler; hiperandrojenizm bulguları, obezite , kronik anovulasyon ve infertilite dir.

Hiperandrojenemi bulguları : PCOS olgularında puberte ve sonrasında oligomenore-amenore ile birlikte en sık klinik yakınmalar ; hirsutizm, yağlı cilt ve akne dir. Bunlar hiperandrojeneminin klinik belirtileri olup, belirtilerin şiddeti kişiye, ırk ve etnik özelliklerine göre değişiklik gösterir. Androjenler en çok çene, üst dudak, şakak gibi yüze ait bölümlerdeki,abdomen, göğüs ve ekstremitelerdeki pilosebace ünitelere etki eder .(25,26) Hiperandrojenemide başlıca artan androjen olan testosteron, 5alfa-Redüktaz aktivitesi ile DHT'a dönüşür .DHT pilosebace ünitedeki androjen reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir.

PCOS da periferik insülin rezistansı, glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi ile birlikte görülebilmektedir.(27) Hiperandrojenemili kadınların %5 de hiperandrojenemi (HA), insülin rezistansı (İR) ve akantozis nigrikans (AN) beraber görülür. Bu klinik durum kısaca HAİR-AN sendromu olarak bilinir.(28) HA artmış androjen üretimi ve etkisi olarak tanımlanır .HAİR-AN sendromunda androjen kaynağı çoğunlukla overlerdir.(29)

Akantozis nigrikans(AN), simetrik, kadifemsi gri-kahverengi, verriköz ve hiperpigmente deri lezyonlarıdır.Genellikle ense, aksilla ve kasıklarda görülür. Akantozis nigrikans, visseral maligniteler, endokrin ve metabolik hastalıklarla beraber bulunabilir.(4,28,30) Hiperandrolenemili kadınlarda AN görülmesi

hiperinsülineminin varlığına ve şiddetine bağlıdır .AN oluşum mekanizması bilinmemektedir. Ayrıca normal kadınlarda da gözlenebilir. Bu nedenle hiperandrojeneminin kesin bir bulgusu olarak kabul edilmez. Glukoz tolerans testi ile ölçülen hiperinsülinemi ile hiperandrojenemi arasındaki sıkı ilişki nedeniyle hiperinsülineminin mi yoksa hiperandrojeneminin mi primer olay olarak başladığı ve diğerine neden olduğu bilinmemektedir. Ancak hiperinsülineminin hiperandrojenemiye neden olduğu görüşü ağır basmaktadır.(30,31)

İnsülin rezistansının klinik bulguları , pankreasın bu rezistansı kompanse edebilmesine bağlıdır.Kompensatuar yanıt sonrası ortaya çıkan hiperinsülinemi ; hipertansiyon, trigliseritlerde artma ve HDL-kolesterolünde düşmeye neden olabilir.(29)

Kronik anovulasyon: Kronik anovulasyona bağlı infertilite, mensrül düzensizlik, hirsutizm ve akne, endometrial malinite riskinde artış, kardiovasküler hastalık riskinde artış ve DM riskinde artış gibi sorunlarla karşılaşmaktadır.(23)

PCOS da kronik anovulasyon, anormal follikülogenezisi yansıtır .PCOS da dolaşımdaki FSH un düşük olması nedeniyle granüloza hücrelerinde aromataz sisteminin tam olarak aktive olmaması ve LH reseptörlerinin oluşmaması sonucunda anormal follikülogenezis görülür.(17) Kronik anovulasyona bağlı olarak infertilite problemleri PCOS hastalarda ortaya çıkar. İlk kez Stein-Leventhal tarafından PCOS'nun infertilite ile birlikte seyrettiği bildirilmiştir.(1) İnfertilite oranı %35-%94 arasındadır.(3) İnfertil çiftlerin %15'de sorun ovulasyon bozukluklarından kaynaklanmakta iken

kadına bağlı infertilite nedenleri arasında ise ovulasyon bozukluğu %40 gibi yüksek bir seviyededir. PCOS olgularda az da olsa spontan ovulasyon oluşabilir ve gebelik görülebilir.(32)

PCOS'da infertilitenin başlıca nedeni anovulasyon olmasına rağmen, bu hastalarda erken gebelik kayıpları da görülebilir. Yüksek LH ve tonik LH salınımı endometriumun kalitesini bozarak implantasyonu engeller ve erken gebelik kayıpları ortaya çıkar .LH yüksekliği oosit için uygun olmayan ortam ve olgunlaşma dışında, birinci mayotik bölünmenin erken tamamlanması sonucu da erken gebelik kaybına neden olabilir.(33)

Menstrüel düzensizlik ; amenoreden disfonksiyonel kanamalara kadar değişen derecelerde görülür. Anormal kanamalar genelde menarş ile başlar.(6,7).Bu anormal kanamalar karşılanmamış estrojene bağlı endometriumun aşırı stimülasyonuna bağlıdır.(4)

Hiperandrojenemiye bağlı olarak hirsutizm ve akne ortaya çıkar. Genellikle menarş ile başlar ve yavaş ilerler.(4,6)

Endometrial kanser riskinde, belki de meme kanseri riskinde artma; karşılanmamış estrojene bağlıdır.Endometrial hiperplazi ve bunun sonucu endometrial adenokarsinom görülebilir.(4,34) Bu hastalarda meme kanser riskinde de artma olduğu yönünde çalışmalar vardır.(4)

PCOS'da hiperandrojenemiye bağlı olarak lipid profili erkek paterni şeklinindedir. Obezite , hiperinsülinemi ve lipid profil değişiklikleri kardiovasküler hastalık riskini artırır.(29)

Hiperinslinemiye bağlı PCOS de Diabetes Mellitus(DM) riskinde artma görülür.

Tedavi edilmediği takdirde PCOS'lu kadınların uzun dönemli takiplerinde, android obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyon gibi bulguların postmenapozal yıllarda da devam ettiği görülmüştür.(23)

Obezite, PCOS 'u hastalarda endokrin bozukluğun hem sonucu hemde devam ettirici faktör olarak hastaların yaklaşık %41 de bulunur. Obezitenin PCOS'da neden sık gözleendiği tam bilinmemekle birlikte , artmış estrojenin yağ hücrelerinde çoğalma ve farklılaşmaya yol açmasına bağlı olabilir.(29)

Obezite hiperinsülinemik durum ve bir insülin direnci oluşturarak PCOS oluşumunda rol oynar.(35) Yine yapılan bir diğer çalışmada PCOS'lu obez kadınlarda hiperinsülineminin direkt olarak serum SHBG düzeyini azalttığı ve bunun serum seks steroidlerinden bağımsız gerçekleştiği gösterilmiştir.(36) Obezite de en önemli endokrin bozukluk bazal insülin düzeyinin yükselmesidir .PCOS da hem insülin salınımında artma hemde insülin reseptörlerinde duyarsızlık saptanmıştır.(4)

PCOS da insülin, seks steroidlerinden bağımsız olarak SHBG i suprese eder. SHBG düzeyindeki düşme sonucu serbest testosteron düzeyi belirgin olarak artar ve buna bağlı hirsutizm görürlür.Suprese SHBG genellikle obez-PCOS'lu hastalarda hirsutizmin daha fazla olma nedenidir.(4,27,28,36)

Obezite PCOS'lu hastalarda semptomların şiddetini ve tedaviye yanıtını belirleyen faktörlerden biridir.(18) Hiperinsülinemi ile ortaya çıkan hiperandrojenemi obez hastalarda kısır bir döngü halinde olup, bu kısır döngüyü kırarak tek yöntem kalori alımını kısıtlamak ve kilo verilmesini sağlamaktır. Obez-PCOS'lu hastalarda kilo kaybı ile estrojen seviyelerinin düştüğü, gonadotropin salınımının normale döndüğü ve düzenli

menstruasyonların yeniden başladığı görülmüştür. Aynı zamanda kilo kaybı ile SHBG seviyeleri yükselmekte ve serbest testosteron azalmaktadır.

PCOS' DA TANI :

PCOS'da tanı öykü, klinik bulgular ve laboratuvar değerlendirmeleri ile konur.

ÖYKÜ : PCOS 'de hastanın ortaya çıkan ve yavaş ilerleyen, adet düzensizliği, kıllanmada artma ve obezite yakınmaları tipiktir.(4) Akne, yağlı cilt ve hirsutizm gibi yakınmalar hiperandrojeneminin klinik bulgularıdır.(3) Hirsutizm bazen yavaş ilerleyen tarzda bazen de stabildir. Mensruasyon düzeni, galaktore, infertilite öyküsü ve erken gebelik kayıpları PCOS düşünülen bütün hastalarda ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.(4,5,6)

KLİNİK BULGULAR : Öyküsü ile PCOS düşünülen hastalara ayrıntılı sistemik ve jinekolojik muayene yapılmalıdır. Sistemik muayenede hirsutizmin varlığı, derecesi, akne, galaktore, vücut ağırlığı incelenmelidir. Kliteromegali, temporel saç dökülmesi ve ses kalınlaşması gibi daha ciddi virilizasyon bulguları varsa PCOS' dan ziyade androjen salgılayan tümörler araştırılmalıdır.(4,30) Pelvik muayenede bilateral büyümüş overler palpe edilir.

LAPAROTUAR İNCELEMESİ : Endokrinolojik ve Radyolojik inceleme olarak ayrılabilir.

Polikistik overin tanısı için özel bir endokrin ve klinik kriter üzerinde ısrar etmek, hastaların gerçekten sahip oldukları geniş bir klinik spektrumdan izole edilmelerine neden olur. Polikistik overin tanısını koyabilmek için ultrasonografinin kullanımı önemlidir. Normal kadınların yaklaşık %25'i

polistik overlerin tipik ultrasonografik bulgularını göstermektedir. Oral kontraseptif kullananların %14'de bile bu ultrasonografik bulgular görülmektedir.Yapılan çalışmada 144 PCOS hastada transvajinal ultrasonografik değerlendirmenin , transabdominal ultrasonografik değerlendirmeden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Özellikle overlerin internal yapılarının değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi çok daha üstün bulunmuştur.(37)

Endokrinolojik inceleme :

Normal sıklısta dalgalanan hormon düzeylerinin karakteristik tablosuna karşı olarak , gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sabit durumu kronik anovulasyonla ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan hastalarda ortalama günlük estradiol ve androjen üretimi hem artar, hem de LH uyarısına bağlıdır. Bu testosteron androstenedion, DHA, DHEA-S04, 17-OH-P ve estronun kandaki daha yüksek düzeylerini yansıtmaktadır. Testosteron, androstenedion ve DHA direkt olarak overlerden salgılanır, DHEA-S04 ise tamamen adrenal kaynaklıdır. (24)

Serumda LH ve FSH bakılmalı ve LH/FSH oranının artmış olması PCOS'u düşündürmelidir.(38) Serum Testosteron düzeyleri yüksek ve SHBG düzeyleri düşük bulunur.(4,5) Estrodiol düzeyleri erken folliküler faz dönemi olan 60 pg/ml 'e uyar ve androjen düzeyleri yüksektir.(22,39,40,41) Androjenlerin periferde Estrona dönüşümünün artması nedeniyle klasik Estron/Estradiol oranı bir'in üzerine çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında DHEA-S04 düzeyi yüksektir.(42) Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi PCOS'nun endokrinolojik bulgularını taklit eder.

17-OH-Progesteron bazal düzeyi 200 ng/dl nin altında ise konjenital adrenal hiperplazi ekarte edilmelidir. Bu amaçla Adrenokortikotropin hormon(ACTH) stimülasyon testi yapılır.(31,43)

Radyolojik inceleme :

Ultrasonografinin gelişmesinden özellikle transvajinal tekniğin gelişmesinden sonra PCOS tanısı kolaylaşmıştır. PCOS nun tipik ultrasonografik görüntüsünde overler normalden irice olup birçok atretik follikül içerirler . Follikül sayısı 5 ile 15 arasında olması PCOS tanısı koymak için gereklidir. Anovulasyon şikayeti olan hastaların %57'de ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü vardır. Oligomenoreli hastalarda bu oran %87, mensrûel siklusları düzenli olup hirsutizmi olanlarda ise %92 olarak bulunur.(5) Akne vulgaris yakınması olan kadınlarda yaklaşık olarak %83'de polikistik over görüntüsü saptanırken, bu yakınması olmayanlarda ise %19 polikistik over görüntüsü izlenir.(44) Mensruasyon bozukluğu, hirsutizm ve akne gibi yakınmaları olmayan hastaların ancak %27'sin de polikistik overler saptanmıştır.(5,37)

PCOS tanısında ultrasonografik olarak kapsül altında en az 5 ile 15 follikül kisti gerdanlık tarzında dizilidir. Ayrıca stromal hücre proliferasyonundan dolayı overlerin stromaları ultrasonografik olarak daha dens gözlenir. Stroma ekojenitesi artmıştır. Subjektif olarak stroma ekojenitesi derecelendirilir. Overlerin değişik düzlemlerde ölçülen çaplarıyla overlerin volünleri artmış olarak bulunur. PCOS da kapsülde kalınlaşma ultrasonografik olarak izlenen bir diğer bulgudur.

TEDAVİ :

PCOS'da tedavi hastaların yaşı, infertilite ve çocuk istemleri, klinik bulguların derecesi ile ilişkilidir., hastaların duygu durumları ve kozmetik yaklaşım tedavide medikal yaklaşımla birlikte değerlendirilmelidir.

Çocuk istemi olan olgularda tedavi ovulasyonun sağlanmasına yönelik medikal ve cerrahi yaklaşımlardır. Gebelik istemi olmayan kadınlarda ise klinik yakınmalarına göre hirsutizm, irregüler kanamalar ve karşılanmamış estrojene bağlı risk faktörlerine yönelik tedavi uygulanır.

Obez olgularda kalori kısıtlaması öncelikle hem kozmetik tedavi hem de ovulatuvar siklusların yeniden oluşması için gereklidir.

Tedavi genel olarak cerrahi ve medikal olarak ikiye ayrılır. Hiperprolaktinemi ile seyreden olgularda bromokriptin ve dopaminerjik ajanlarda kullanılır.

Kalori kısıtlaması: PCOS hastaların %41 de obezite izlenir.(3) Hastaların en az kilolarının %5'ni vermeleri önerilmektedir.(47) Dolayısıyla kilo kaybının şu yararları görülür:

- 1.Androjenlerin estrojenlere periferik aromatzasyonunda artış.
- 2.Serbest estradiol ve testosteron düzeylerinde artışla sonuçlanan SHBG düşüşü.
- 3.Over stromasında androjen üretiminin uyarılmasına neden olan insülin seviyelerinde artış.(21,46)

1-PCOS'DA MEDİKAL TEDAVİ :

Progesteronlar : PCOS'da progesteron tedavisi; karşılanmamış estrojene bağlı endometrial hiperplazinin, adenokarsinomun ve düzensiz kanamaların önlenmesinde kullanılır.(48) Bu amaçla en çok kullanılan progesteron, medroksiprogesteron asetat(MPA)dır. . Ayda en az 10 gün, 10mg/gün kullanılması endometrial hiperplaziyi ve atipiyi önlemesi için yeterlidir. Progesteronun bu aylık uygulanmasının polikistik overler tarafından üretilen androjenler üzerine etkisi yoktur. Androjenlerin yüksek olması nedeniyle PCOS'lu hastalarda, erkeklere benzer lipoprotein profilleri görülür ve aylık progesteron kullanılan hastaların lipoprotein profilleri sık izlenmelidir.(33)

Siproteron asetat : Özellikle hirsutizm yakınmaları olan PCOS'lu hastalarda kullanılır. Siproteron asetat, 17-OH progesteron derivativesi olup antiandrojen ve antigonadotropik progesterona benzer etkileri vardır. Antiandrojenik etkisini; testosteron ve DHT'nun hücre içi reseptörlere bağlanmasını ve LH salınımını azaltıp androjen üretimini önleyerek gösterir.(49) Ayrıca 5-alfa redüktaz aktivitesini azaltırken androjenlerin hepatik enzimler tarafından metabolize edilmesini artırır.(49,50)

Siproteron asetat klinik kullanımda etinil estradiol ile kombine olarak tercih edilir. Etinil estradiolün etkisi ile SHBG de artma ve serbest testosteronda düşme, siproteron asetatın etkisini potansiyalize eder.(49) BU kombinasyon ile mensrül siklusun kontrolü, hirsutizmin tedavisi ve kontrasepsiyon bir arada sağlanır. Siproteron asetatın hirsutizm üzerine etkisi

iki siklus sonra ortaya çıkarken 6-7 siklus sonra ise kıl uzunluğu %50 azalır.(49)

Oral kontraseptifler : Gebelik düşünmeyen üreme çağındaki PCOS'lu hastalarda oral kontraseptifler (OK) kullanılır .OK ler gonadotropinleri baskılamanın yanısıra adrenal korteksinden androjen üretiminide azaltırlar(50). Oral kontraseptiflerin içindeki progesteron, LH sekresyonunu inhibe ederek ovaryal androjen sekresyonunu da azaltır. OK'ler insülin like growth faktör bağlayıcı proteie sentezini artırırılar.Estrojen ise karaciğerde SHBG sentezini stimüle ederek 5-alfa redüktaz aktivitesini inhibe eder. SHBG düzeyinin artması ile serbest testosteron düzeyi azalır. 5-alfa redüktaz aktivitesinin azalması ise testosteronu aktif metaboliti olan DHT 'dönüşümünü azaltır .OK 'in uzun süreli kullanımında yaklaşık olarak hastaların %30'da hirsutizme ait yakınmalar azalır.(51) OK kullanımı PCOS 'da hastaların anovulatuvar mekanizmasını düzeltmez. Estrojenin endometriyumu stimüle etmesinden korunulurken overlerde follikülogenezis inhibe edilir.(52)

Bromokriptin : PCOS'da hiperprolaktinemi yaklaşık olarak %25 hastada görülür.ve bu hastalarda bromokriptin tedavisi önerilir.(53) PCOS'daki hiperöstrojenemi, hipofiz laktotrop hücrelerini direkt olarak etkileyerek veya hipotalamik dopaminerjik inhibitör etkiyi azaltarak, prolaktin sekresyonunu azaltır.(48) Bu hastalarda bromokriptin tedavisi, LH, Prolaktin ve DHEA-S seviyelerinde azalmaya neden olurken LH'in pulsallite paterni ve anovulasyon mekanizmalarında değişiklik yapmaz.(52,53)

Spirolakton : Bir aldosteron antagonisti olmasına rağmen, kıl follikülü içersinde androjen reseptörlerine kompatatif olarak bağlanır ve antiandrojen

etkisi ortaya çıkar. Aynı zamanda sitokrom P450 ve 17-hidroksilaz enzim aktivitelerini inhibe ederek gonadal testosteron sentezini azaltır.(50) Oral kontraseptif ile kombine olarak kullanımı tercih edilir.(49)

Flutamid : Flutamid nonsteroid yapıda bir antiandrojen olup,günde 3 kez 250mg dozda verilebilir.Belirgin yan etkisi olmadan kıl büyümesini durdurur.Hirsutismusun diğer tedavileri ile karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir.Flutamid tedavisi bir kontrasepsiyon yöntemi ile kombine edilmelidir.

Deksametazon : Endojen ACTH sekresyonunun deksametazonla supresyonu,adrenal enzim eksikliği olan kadınlarda kullanılabilir.Deksametazon gece 0.5mg dozda verilir.(Adrenal aks uykuda pik yaptığından,santral sinir sistemi üzerinde maksimal supresyon sağlanır.)Predizolonun eş değer dozu 5-7.5mg'dir.Eğer bu tedavi ile sabah plazma kortizol düzeyini 2.0mcg/dl(60nmol/L) altına suprese ederse , doz strese yanıt verebilme yeteneğini düşürmeyecek düzeye indirilmelidir.Adrenal hiperplazili hastalarda kan steroid düzeylerini kontrol etmek için daha yüksek dozlara gereksinim vardır.

OVULASYON İNDÜKSİYONU :

PCOS da %35-95 arasında infertilite problemi görülür.(3) Gebelik istemi olan PCOS'lu hastada tedavi anovulasyona yönelik olup, ovulasyon indüksiyonu uygulanır. İnfertil olgularda klinik olarak PCOS düşünüldüğünde erkek faktör ve tubal faktöre yönelik araştırmalar yapılmalı ve bu olgularda infertilite ile ilgili diğer faktörlerinde araştırılması amacıyla laparaskopi önerilir. Sadece PCOS tanısını kesinleştirmek için ise laparaskopi önerilmez. PCOS'lu hastalar günümüzde laboratuvar ve gelişmiş ultrasonografi ile kolaylıkla tanı

alabilirler. Ovulasyon indüksiyonun da Klomifen sitrat , insan menapozal gonadotropin(HMG), saf FSH , GnRH ve GnRH analogları kullanılır.

Klomifen sitrat : PCOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonunda ilk tercih edilen ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Zayıf bir estrogen olan klomifen sitrat (CC) hipotalamusta estrogenin bağlandığı bölgelere bağlanarak estrogenin (-) feed-back etkisini bloke ettiği düşünülmektedir. Aynı zamanda GnRH salınım sıklığını da artırır. GnRH salınımının artmasıyla FSH ve LH salınım sıklığı artar.Sonuçta oosit gelişimi ve maturasyonu başlar.(61) Anovulatuvar kadınlarda GnRH salınım sıklığı zaten artmış olduğundan CC'a yanıt farklı olmakta ve gonadotropinlerin salınım amplitütü de artmaktadır.(54,55)

CC 50-100 mg/gün dozunda ve 5 günlük tedavi şeklinde kullanılır.(55) Tedavi süresinde serum FSH, LH ve estradiol artar. Beş günün sonunda ilaç bırakıldığında sadece estradiol sekresyonu devam eder, serum düzeyi yavaş yavaş yükselir ve estradiol ün (-) feed-back etkisiyle FSH ve LH düşer. Ovulasyon öncesi estradiol de ikinci ani yükselme ile de (+) feedback etki oluşur ve gonadotropinler salgılanır. Sonuçta ovulasyon ve bunu takibinde luteinizasyon olur. Ovulasyon genelde son CC tableti alımını takiben 5-10 gün sonra izlenir.(55)

CC kullanımı sırasında serum FSH ve LH düzeyleri artar. CC direkt olarak ovulasyonu stimüle etmez. Etkisi yeterli GnRH varlığına bağlıdır. CC'ın progesteron benzeri, kortikotropik, androjenik veya antiandrojenik etkileri yoktur. Uterus, serviks ve vajen üzerine ise antiestrogenik etkisi vardır. Bu

nedenle implantasyonu, sperm transportu ve erken embriyonik gelişmeyi olumsuz etkiler.(56)

Anovulasyon ve düzensiz ovulasyon CC kullanımı için başlıca endikasyondur. CC ile stimüle edilen siklusta ovulasyon; bazal vücut ısısı tayini, Progesteron, LH ölçümleri ve ultrasonografi ile follikül gelişimleri takip edilir. 3ng/ml 'nin üstündeki progesteron, sekretuar endometriumun göstergesidir ancak bu ovulasyon olacağı anlamında değildir. Progesteron genelde ovulasyondan bir hafta sonra peak yapar ve 15ng/ml 'nin üzerine çıkar. Stimüle edilen sikluslarda progesteron değeri, spontan siklulardan daha yüksektir. Bu durum birden fazla follikül maturasyonuna ve rüptürüne bağlıdır.(55) İdrarda LH tayini ile ovulasyon günü saptanabilir. CC , LH 'ı yükselttiğinden ovulasyon tayininde LH'a CC bırakıldıktan 2 gün sonra bakılmalıdır.

İndüksiyona direnç gösteren hastalarda CC dozu, 250mg/gün'e kadar artırılır.(54,55) PCOS'lu hastaların büyük çoğunluğu CC'a iyi cevap verir ve bu hastalarda ovulasyon oranı %80 iken, konsepsiyon oranı %40 dır.(57) DHEA-S seviyesi .8ng/ml'nin üzerinde olan dirençli hastalarda deksametazon 0.5mg/gün + CC 50mg/gün kombinasyonuna iyi cevap alınır ve bu tedavi sonucu %50 hastada ovulasyon gözlenir. Gebelik saptandıktan sonra deksametazon hemen kesilmelidir.(55)

İnsan menapozal gonadotropin (HMG) ve saf FSH :

Klomifen sitrata dirençli PCOS 'u hastalarda hMG kullanımı ile ovulasyon indüksiyonunda başarılı sonuçlar alınır. Gebelik oranı ise %58-72 arasındadır.(58)

Human menapozal gonadotropin(hMG) : menopozdaki kadın idrarından elde edilmiş bir preparat olup LH ve FSH içerir.hMG içersinde 75 iu LH / 75 iu FSH yada 150 iu LH / 150 iu FSH bulunur.(49) hMG ile tedavide overler, Hipotaloma hipofizer feedback mekanizmalar atlanarak direk olarak uyarılır ve bu uyarım birden fazla follikül gelişimini sağlar. PCOS'lu hastada hMG 75 iu/gün dozunda kullanmaya başlanı, hasta ultrasonografi ve günlük estradiol değerleri ile izlenir. Follikül büyüklüğü 20mm'e ulaştığında hMG kesilir ve hastaya hCG verilerek ovulasyon sağlanır. PCOS'lu hastalarda hMG tedavisine aşırı yanıt görülebileceğinden bu hastaların yakın izlenmesi gerekir. Aşırı yanıt sonucu ortaya çıkan hipersitimülasyon sendromu kuşkusunda hCG yapılmamalıdır. Hipersitimülasyon riski nedeniyle bu hastalarda hMG daha düşük dozlarda başlanmalı ve doz yanıtı göre artırılmalıdır.(49)

CC + hMG kombinasyonu, bu tip hastalarda kullanılabilen başka bir tedavi protokolüdür.

PCOS'lu hastalardaki yüksek estrojen, LH düzeyi nedeniyle hMG tedavisinde, erken LH yükselmesi görülebilir. hMG içinde verilen ekstra LH, PCOS'lu hastalarda endokrinopatiji daha da bozar. Bu görüş sonucu PCOS 'da saf FSH kullanılmaya başlanmıştır.(4,55) Saf FSH kullanımı ile gelişen folliküllerde FSH'ın etkisiyle LH reseptörleri artırılır.PCOS 'da önerilen ovulasyon ajanı olmasına rağmen yapılan klinik çalışmalarda hMG 'e üstünlüğü gösterilememiştir.(59)

GnRH ve GnRH Agonistleri :

Pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) kullanımı ile ovulasyon indüksiyonu, CC tedavisine cevap vermeyen PCOS'lu olgularda gonadotropin tedavisine alternatiftir.(60) PC hastalar; pulsatil GnRH'e , hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastalara kıyasla daha az cevap verir. Bu durumdan bazal endokrin profil sorumludur.(60) Pulsatil GnRH ile hMG birlikte kullanılabilir, hipersitimülasyon ve çoğul gebelik riski daha düşüktür. Pulsatil GnRH kullanımı ile ovulasyon oranı %40-50 arasındadır.(53)

GnRH programabilen bir mini pompa yardımıyla kullanılır. Kolay kullanımı, fizyolojik olması ve dozun iyi ayarlanabilmesi nedeniyle ovulasyon indüksiyonunda tercih edilen yöntemlerdendir.(61)

Ovulasyon genelde sadece ultrasonografi ile izlenir Komplikasyon riski az olduğundan hormonal izlem yapılmayabilir. PCOS'lu hastalarda GnRH kullanımı sırasında hipersitimülasyon ve çoğul gebelik riski daha fazla olduğundan yinede hastaların yakın takibi gerekir.(55)

PCOS'lu hastalarda GnRH agonisti kullanılarak eğer androjen gonadotropin sekresyonu baskılanır ve pulsatil GnRH daha sonra kullanılırsa ovulasyon ve korpus luteum fonksiyonlarında belirgin düzelme görülür.(53) GnRH agonisti + hMG kombinasyonu ile sadece yüksek gebelik oranı değil abortus oranında azalmada görülmüştür. GnRH agonisti + hMG kombinasyonunda kümülatif gebelik oranı yaklaşık %84 dür.(18,55)

2-PCOS'DA CERRAHİ TEDAVİ :

PCOS 'da cerrahi tedaviyi ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal başarıyla uygulamış ve ilk over wedge rezeksiyonu bu ikili tarafından yapılmıştır.(1) Stein over wedge rezeksiyonu ile otuz yıllık deneyimi sonucu %65 konsepsiyon oranı bildirmiştir.(62) Uygulanan cerrahi yöntemde, her iki overden kama şeklinde parça çıkarılarak, raslanılan kistler rüptüre edilmekte ve cerrahi yara kenarları katküt kullanılarak sütüre edilmektedir. (2) Stein bu yöntemin o zamana kadar uygulanan PCOS tedavilerinden üstün olduğunu savunmuştur ve tedavinin hirsutizm üzerine minimal etkisi olduğunu, hastaların çoğunda mensruasyonun düzenli hale geldiğini bildirmiştir.(62) Stein bu hastaların hiçbirinde overleri daha sonra değerlendirmedeği için postoperatif yapışıklıklar hakkında bilgi vermemektedir.

Goldzieher ve Green, 1962 yılında dünya literatüründe yayınlanan 187 yayını tarayarak 1097 vakada, konsepsiyon oranını %13-95 , mensruasyonun düzelmesini %6-93 olarak bildirmiştir. Cerrahi tedavi ile hirsutizm ancak hastaların %10 'da düzeltilebilmiştir.(3)

Adashi ve arkadaşları ise, PCOS'u nedeniyle over wedge rezeksiyonu yapılan 90 hastanın on yıllık takibi sonunda %91 vakada ovulasyon, %68 vakada düzenli mensruasyon bulmuşlar ve konsepsiyon oranı %60 olarak bildirmişlerdir.(63)

Over wedge rezeksiyonunda amaç hormon üreten doku miktarını azaltmaktır. Wedge rezeksiyonu takiben hormonal değişiklikler incelendiğinde testosteron düzeyinde düşme görülür. Doku tahribi ile ovulasyonu engelleyen

intraovarial faktörler ve yüksek androjenler azaltılmış olur. Ovulatuvar sikluslar yeniden oluşur. Ayrıca doku tahribi ile inhibin düzeyleride düşer.(18,64)

Over wedge rezeksiyonu hakkında bu başarılı sonuçları takiben, wedge rezeksiyonun postoperatif yapışıklıklara neden olduğu öne sürülmüş ve gebe kalamayan hastalarda kalıcı infertilite nedeni bu yapışıklıklara bağlanmıştır.(65,66,67) Wedge rezeksiyonun yapışıklıklara neden olması ve infertilite ile sonuçlanması nedeniyle PCOS tedavisinde medikal tedavi ön plana çıkmıştır. Ancak PCOS'lu hastaların bir kısmı ovulasyon indüksiyonuna yanıt vermezler.

Laparoskopinin cerrahide yaygınlaşması ile laparoskopik over biopsisi uygulanmaya başlanmıştır. Laparoskopik over biyopsisi, over wedge rezeksiyonu ile karşılaştırıldığında daha az postoperatif yapışıklığa yol açar. Hormonal stimülasyona yanıt alınamayan olgularda over biyopsisi alternatif tedavi olarak uygulanmış ve %60 ovulasyon, %20 gebelik oranı elde edilmiştir. Laparoskopik over biyopsisi sonucu ortaya çıkan hormonal değişiklik over wedge rezeksiyonunu takiben bulunan değişiklik ile benzerdir.(68)

1984 yılında Gjannaess, laparaskopi ile biyopsi yerine over koterizasyonu uyguladığı 62 hastada üç ay içerisinde %92 oranında ovulasyon, %86 oranında ise düzenli mensruasyon bildirmiştir. Postoperatif CC kullanılmadan oluşan gebelik oranı %69 ,CC ile toplam gebelik oranı ise %80 olarak bulunmuştur. Bu başarılı sonuç sonrası PCOS da ovulasyon indüksiyonuna yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedaviye ilgi yeniden canlanmıştır. Over stromasının ve korteksinin elektrokoter ile yakılarak tahrip

edilmesine dayanan bu yöntemde , daha sonra unipolar veya bipolar elektrik akımı , diatermi , endoküagülasyon, CO2, argon ve Nd-YAG lazer bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Elektrokoter, lazer ve diatermi arasında klinik ve endokrin yanıt açısından fark bulunamamıştır.(69)

Laparoskopik over koterizasyonunda "üç-puncture tekniği " kullanılır. Yakalayıcı forseps ile over tutulduktan sonra üzerine 0.5-1 cm aralıklar ile 3-4mm çapında delikler açılır. Over koterizasyonu sırasında hilus bölgesinden uzak durulur. Over soğutulduktan sonra batin içersinde serbest bırakılır.

Elektrokoterizasyon sonucu ortaya çıkan endokrinolojik değişiklikler, wedge rezeksiyonu sonucu ortaya çıkan değişikliklerle aynıdır. Over korteks ve stromasının tahribini takiben overin steroid üretiminde azalma, özellikle testosteron düzeyinde düşme görülmektedir. Testosteron dışında, estradiol de geçici bir azalma, 17-alfa hidroksiprogesteron, dehidroepiandrosteron, dehidroepiandrosteron-sülfat ve androstenedion düzeylerinde düşme görülür.

Cerrahiden 10-18 gün sonra estradiol yükselmesinin hemen ardından LH yükselir. Ovulasyon cerrahi girişimi takiben yaklaşık 22 gün sonra oluşmaktadır. İntraovarial androjen düzeylerinde düşme ile follikülogenezis ve spontan ovulasyonu engelleyen mekanizmada ortadan kalkmaktadır. Folliküler sıvının volümünün azalması ve stroma tahribiyle aktif steroidogenesisiz başlar. İnhibin PCOS 'u hastaların folliküler sıvılarında yüksek bulunur. Lokal destrüksiyon sonrası ovulasyonu engelleyen inhhibinde düşer.

Laparoskopinin yaygın kullanımı ile birlikte, medikal tedavinin uzun, pahalı, zahmetli ve bazende yanıtızsız olması nedeniyle laparoskopik over

elektrokoterizasyonu alternatif tedavi olarak kabul edilmiştir.Laparoskopik yaklaşımlar da adezyon oluşumuna yol açmakta ama bu adezyonlar gebelik oranlarını etkilememektedir.PCOS'da overlerin koterizasyon veya laser drill'i geçici olarak 6 aylık bir iyileşme sağlamakta daha sonra semptomlar eski haline dönmektedir.

Laparaskopi endikasyonu olan ve laparoskopik cerrahi sırasında PCOS gözlenen olgularda koterizasyon önerilmektedir onun dışında ancak infertil ve medikal tedaviye yanıtız PCOS hastalara laparoskopik cerrahi önerilmektedir

MATERYAL METOT :

SSK Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi infertilite polikliniğine 01.09.1995 ile 01.01.1996 tarihlerinde başvuran 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 24.1(17-36 yıl) olup vücut kas oranı(BMI) <20 olanlar, galaktoresi olanlar, altı aydan uzun süren amenore yakınması olanlar ve diabeti olan olgular çalışma grubuna alınmadı

Çalışma grubuna kılınma yakınması olan 60 hasta alındı Klinik bulgularına göre 27 hastada kılınma, 14 hastada primer infertilite+kılınma,13 hastada adet düzensizliği+kılınma,4 hastada sekonder infertilite+kılınma,2 hastada akne+obezite+kılınma mevcuttu.

Çalışma grubuna alınan hastaların tümünden ayrıntılı obstetrik ve jinekolojik yakınmaları ile ilgili anemnez ile, aile öyküsü alınmıştır.Hastalarımızdan öz geçmişleri ile ilgili anemnez alırken yakın zamanda kilo değişimleri, kronik böbrek hastalığı, guatr, şeker hastalığı(DM), hepatit ve kullandığı ilaçlar soruldu. Soy geçmişlerinde ailede DM, yüksek tansiyon(HT), kardeşlerinde benzer klinik yakınmaları olanlar araştırıldı.

Hastalarımıza pelvik muayene, meme muayenesi ve sistemik hastalıklarla ilgili genel muayene yapıldı.Vücut kıl dağılımı ile ilgili olarak Ferriman Gallwey skoru(FGS) 11 bölge skalasına göre değerlendirilerek 9 ve üzerinde olanlar hirsutik, 9'un altında olanlar non hirsutik olarak ayrıldı.

Hastaların boy ve kiloları kaydedilerek BMI değerleri hesaplandı. (BMI=Kilo/Boy kg/m) değerine göre daha sonra hasta grubu obez(BMI>25) ve non obez (BMI<25)olarak ikiye ayrılmıştır.

Hastaların tümünden rutin kan biyokimyası için sabah aç karnına kan alınarak hastanemizin biyokimya labrotuarında AKŞ, SGOT, SGPT, AP, üre, kreatin, trigliserit(TG), kolesterol çalışıldı ve 100 g glukoz ile oral glukoz tolerans testi(OGTT) yapılarak 0,30,60,120 ve180'inci dakika daki kan şekeri bakıldı.Menstrual siklusun proliferatif fazında(5-12. gün) sabah aç olarak alınan kanda hastanemizin endokrin labrotuarında FSH, LH, PRL, estradiol(E2), progesteron(P), PRL, DHEA-SO4, 17(OH)P, KORTİZOL, T, Free-T, bakıldı. PRL,FSH,LH Immunoradiometricassey(IRMA) yöntemiyle çalışıldı. E2, P, KORTİZOL, DHEA-SO4, T, Fre-T ise Radioimmunassey(RIA) yöntemiyle çalışıldı. Ayrıca İNSÜLİN ve SHBG için alınan kanlar santrifüj edilerek (-)20 derecede derin dondurucuda saklanarak topluca insulin RIA yöntemiyle ve SHBG ise IRMA yöntemiyle (Radin firmasının kitiyle) çalışıldı. Androjen indeksi ve insülin rezistansı hesaplandı.

Serbest androjen indeksi=(Tx100)/SHBG formülüyle hesaplandı.

İnsülin rezistansı(İR)=I(nsülinxglukoz) / 7x22.5 formülüyle hesaplandı.

İncelemeye alınan tüm olgular, General Elektrik RT 3600 ultrasonografi cihazı ile değerlendirildi. Çalışma grubundaki tüm olgulara mensrual siklusun folliküler fazında ultrasonografik inceleme yapıldı. Virgin olan ve vaginal ulterasonografi uygulayamadığımız olgularımız abdominal ultrasonografi ile değerlendirildi.Bu inceleme 3.5 MHertz sektör prob ile mesane dolu iken trans-abdominal olarak yapıldı. Diğer hastalar 5 MHertz trans-vaginal prob ile değerlendirildi. Tüm olgularda her iki overden farklı

kesitlerde alınan üç boyut ile (en,boy,derinlik) overlerin volümü hesaplandı.Bilateral overlerdeki follikül sayısı 40'a kadar tek tek sayılarak kaydedildi.Stroma ekojenitesi ise üç farklı gruba ayrılarak derecelendirildi.Uterusun vertikal kesitte longitudinal,ön-arka çapı ve transvers kesitte transvers boyutu kaydedildi. Endometrium kalınlığı longitudinal ve transvers kesitlerde en geniş yerinden ölçüldü ve ortalaması alınarak mm cinsinden değerlendirildi.

Thierry ve arkadaşlarının kaydettikleri kriterlere göre hastalarımız hormon profillerine göre LH>12 ve/veya T>86 olanlar PCOS ve diğerleri non-PCOS olarak değerlendirildi. (70) Hastaların 23'ü(%39) PCOS ve 37'i (%61) ise non-PCOS olarak ayrıldı. Bu iki grup yaş, BMI, FGS, hormon değerleri, ultrasonografik olarak over volümü, stroma ekojenitesi, follikül sayısı insülin rezistansı, androjen indeksi, serbest androjen indeksi ve kan biyokimya değerleri ile oral glukoz tolerans testi(OGTT) değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kullanılan istatistik testleri :

Student T testi : Normal dağılımlı bağımsız iki grup arasındaki parametrik verileri karşılaştırmak için kullanıldı.

Mahn-Whitney U testi : Normal dağılım göstermeyen bağımsız iki grup arasındaki parametrik verileri karşılaştırmak için kullanıldı.

Spearman's korelasyon testi :

Fischer kesin Ki-kare testi :

HASTA TAKİP FORMU :

ADI VE SOYADI :

PROTOKOL NO :

YAŞ :

TEL :

SİCİL NO :

YAKINMASI :

ÖYKÜSÜ :

ÖZ GEÇMİŞ :

SOY GEÇMİŞ :

S.A.T:

ADET DÜZENİ :

OBS. ÖYKÜ : VIRGIN

G: P:

A Y

D&C:

BOY :

AĞIRLIK :

BMI :

FERRİMAN - GALLWEY SKORU :

ULTRASONOGRAFİ :

	SAĞ OVER	SOL OVER
OVER VOLÜMÜ		
FOLLİKÜL SAYISI		
STROMA EKOJENİTESİ		

HORMON PROFİLİ :

KAN BİYOKİMYASI :

FSH :

AKŞ :

LH :

T-PROTEİN :

E2 :

ALB :

PRL :

KOLESTEROL :

T :

AP :

FRE-T :

SGOT :

17-OH P :

SGPT :

DHEA-S :

ÜRE :

KORTİZOL

KREATİN :

SHBG :

İNSÜLİN :

İNSÜLİN REZİSTANSI :

	30'	60'	120'	180'
OGTT				

BULGULARIMIZ :

Çalışmaya 60 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması 24.13 \pm 4.8 (17-36 yıl) olarak tesbit edildi. Çalışmaya alınan vakaların hormon profiline göre 23 tanesinde PCOS(%40) ve 37 tanesinin non-PCOS(%60) olduğu tesbit edildi (LH>12 ve/veya testesteron >86). PCOS hastaları yaş medyanı 24yıl (17-34 yıl), non-PCOS grupta ise yaş medyanı 24 (17-36 yıl) dür.

Klinik bulgulara göre 27 hastada kılınma (%45), 14 hasta primer infertil+kılınma (%13), 13 hastada adet düzensizliği+kılınma (%21), 4 hastada sekonder infertil+kılınma (%6.3), 2 hastada akne+obezite+kılınma (%3.3) tesbit edildi.

Hastalarımızın soy geçmişlerinde birinci derece akrabalarında DM 11 olguda (%20), hipertansiyon(HT) 6 olguda (%10), ikinci derece akrabalarında DM 8 olguda (%13) ve HT 3 olguda (%5) bulunmaktadır.

Hastalarımızın ultrasonografik değerlendirilmesinde 32 olguda PCOS (%53) ve 28 olguda non-PCOS (%47) saptanmıştır.

PCOS ve non-PCOS grupları karşılaştırıldığında LH, testesteron, androjen indeksi, E2, üre PCOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Kolesterol ise PCOS grubta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Aynı şekilde ovarian folikül sayısı ve ultrasonografi(USG) bulguları PCOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 3. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırmaları.

Parametre	PCOD n=23	non-PCOD n=37			
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	p
LH	9,26	6,52	5,54	3,44	0.01*
TESTOSTERON	137,36	123,74	56,02	19,61	0.005*
SAG OVER FOL.SAY	23,77	13,84	13,45	11,83	0.006*
SAG OVER ST. EKO	1,95	0,87	1,45	0,65	0.01*
SOL OVER FOL. SAY	20,30	13,25	13,88	10,88	0.04*
SOL OVER ST. EKO	1,82	0,93	1,37	0,63	0.03*
ANDROJEN INDEKSI	377,76	172,17	179,89	140,83	0.0001*
TOTAL PROTEİN	7,52	0,95	7,42	0,43	0,56
ALBUMİN	4,43	0,33	4,51	0,31	0,30
BMI	23,65	3,82	25,32	5,04	0,15
BOY	1,60	0,03	1,59	0,04	0,59
E2	169,13	111,59	103,16	45,99	0.01*
FG	11,13	3,09	9,97	3,21	0,17
FSH	4,81	2,74	4,75	2,44	0,93
KİLO	60,82	9,99	64,70	13,36	0,23
KOLESTEROL	158,17	35,62	187,24	64,17	0.05*
KORTİZOL	15,30	9,23	18,39	12,36	0,33
ÜRE	31,17	8,4	25,94	10,80	0.05*
SGOT	31,73	8,40	32,56	8,32	0,71
SGPT	23,04	8,13	26,91	8,79	0,09
SHBG	32,43	15,33	45,24	27,85	0,02

Normal dağılıma sahip olmayan insülin, insülin resistansı, ovarien volüm, serbest testosteron, 17-OH-progesteron, DHEA, progesteron, prolaktin, trigliserid, ALP, kreatinin düzeyleri her iki grup arasında Mahn-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 4). Sadece sol over volümü PCOS grubta sınırdan anlamlı olarak yüksek bulunması ($p=0.03$) dışında diğer parametrelerde PCOS ve non-PCOS gruplar arasında fark bulunmadı.

Tablo 4. PCOS ve non-PCOS gruplarında insülin, insülin resistansı, ovarien volüm, serbest testesteron düzeylerinin karşılaştırılması.

	PCOS n=23	non-PCOS n=37	
Parametre	Medyan	Medyan	p
SERBEST TESTESTERON	5.00	4.00	0.27
İNSÜLİN	12.00	13.00	0.14
İNSÜLİN RESİSTANSI	6.03	7.59	0.08
SAG OVER VOLÜMÜ	9.52	9.01	0.99
SOL OVER VOLÜMÜ	9.15	7.16	0.03*
17-OH-progesteron	2.30	1.00	0.24
ALP	36.00	3.00	0.13
DHEA	2.00	2.00	0.90
KREATİNİN	0.80	0.80	0.78
PROGESTERON	1.20	2.00	0.44
PROLAKTİN	5.00	6.00	0.78
TRİGLİSERİD	84.00	67.00	0.36

Tablo 5 : PCOS ve non-PCOS gruplarının boy, kilo ve BMİ değerlerine göre karşılaştırılması :

PCOS			NON PCOS		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	p
BOY	1.60	0.03	1.59	0.04	0.59
KİLO	60.82	9.99	64.70	13.36	0.23
BMİ	23.65	3.82	25.32	5.04	0.15

PCOS ve non-PCOS grublarında LH ile androjen indeksi, BMİ, FG, serbest testesteron, testesteron, SHBG ve insülin rezistansı korelasyonu tablo 6 da gösterilmektedir. Non-PCOS grubta LH ile bu parametreler arasında korelasyon yoktur. PCOS grubta LH, androjen indeksi ve BMİ ile orta derecede negatif ve SHBG ile orta derecede pozitif korelasyon mevcuttur. PCOS grubta SHBG artıça LH nında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artığı görülmüştür. LH artıça, androjen indeksi ve BMİ istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır.

Tablo 6.: PCOS ve non-PCOS gruplarında LH ile androjen indeksi, BMİ, FG, serbest testesteron, testesteron, SHBG ve insülin rezistansının korelasyonu :

		Androjen indeksi	BMİ	FG	Serbest testesteron	İnsülin rezistansı	SHBG	Testesteron
LH	PCOS n=23	r= -0.52 p=0.01*	r= -0.49 p=0.01*	r= -0.14 p=0.50	r= -0.39 p=0.06	r= -0.37 p=0.08	r= 0.53 p=0.008*	r= -0.22 p=0.30
	non-PCOS n=37	r= -0.07 p=0.65	r= -0.28 p=0.09	r= -0.06 p=0.68	r= 0.12 p=0.47	r= -0.22 p=0.18	r= -0.14 p=0.37	r= -0.02 p=0.88

Tablo 7 : PCOS grubunda ovarian bulgularla LH, insülin rezistansı, FG, androjen indeksi, BMİ, serbest testesteron, testesteron, SHBG ve insülin düzeylerinin korelasyonu :

		BMİ	LH	AND. İNDEKS	FG	S.TES T	İNS.RE Z	SHB G	İNS	TEST
Sağ over fol.sayısı	r= p=	0.22 0.31	-0.36 0.09	0.37 0.08	0.43 0.04*	0.55 0.007*	0.40 0.06	-0.16 0.46	0.46 0.02	-0.08 0.69
Sağ over st.ekojenite	r= p=	0.17 0.43	-0.38 0.06	0.20 0.34	0.21 0.31	0.19 0.36	0.40 0.06	-0.15 0.49	0.46 0.02*	-0.27 0.20
Sağ over volümü	r= p=	0.27 0.20	-0.17 0.43	0.20 0.33	0.21 0.32	-0.05 0.81	0.35 0.09	-0.21 0.33	0.35 0.09	0.03 0.86
Sol over fol.sayısı	r= p=	0.17 0.42	-0.31 0.14	0.33 0.12	0.30 0.15	0.07 0.74	0.34 0.11	-0.17 0.43	0.38 0.07	0.14 0.52
Sol over st.ekojenite	r= p=	-0.11 0.58	-0.24 0.25	0.52 0.01*	0.30 0.15	0.38 0.06	0.32 0.12	-0.34 0.10	0.37 0.08	-0.08 0.71
Sol over volümü	r= p=	0.03 0.87	0.16 0.45	0.06 0.71	0.23 0.28	-0.21 0.33	0.21 0.32	0.16 0.44	0.24 0.26	-0.02 0.99

FG ve serbest testesteron artıkça sağ over folikül sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmektedir (orta-iyi derecede korelasyon).

Sağ over ultrasonografik bulgularının ilerleyişi ile insülin düzeyinde ki artışta orta derecede bir korelasyon görüldü. Sol over ultrasonografik bulgularındaki artış androjen indeksindeki artışla iyi derecede korele bulundu. Yani , androjen indeksi artıkça ultrasonografik bulguda heterojenite artmakta idi.

Tablo 8 : PCOS grubunda BMİ ile LH, serbest testesteron, testesteron, androjen indeksi, SHBG, insülin rezistansı ve insülin düzeylerinin korelasyonu.

		İNS.	LH	TEST.	S.TEST	SHBG	AND. İNDEKS	İNS.REZ.
BMİ	r= p=	0.48 0.02*	-0.49 0.01*	0.15 0.48	0.10 0.64	-0.24 0.25	0.26 0.22	0.51 0.01*

*PCOS grupta BMI artıkça insülin ve insülin rezistansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmakta idi (iyi derecede korelasyon). LH' in ise BMI artıkça azaldığı görüldü (iyi derecede negatif korelasyon)

PCOS ve non-PCOS gruplarındaki vakalara OGTT uygulandı. Sonuçta OGTT normal ve bozuk olanlar tablo 4 de görülmektedir. Her iki grupta normal OGTT ve patolojik OGTT oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Fischer kesin ki- kare testi, p=0.39).

Tablo 9. Vakalarda OGTT sonuçları.

	PCOD	non-PCOD
OGTT NORMAL	22	32
OGTT BOZUK	1	5

PCOS grubu kendi içinde değişik yönlerden karşılaştırıldı. BMI >25 ve ≤25 olmasına göre, evli olmayan grupta trans abdominal ultrasonografik değişikliklerine ve FGS <9 ve ≥9 olmasına göre gruplara ayrılarak incelendi.

BMI >25 ve ≤25 olmasına göre inceleme. Karşılaştırılan parametrelerden sadece yaş istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. BMI >25 olan gruptaki vakalar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yaşlı bulunmuştur.(Tablo 10).

Tablo 10 :Obez ve non-obez grubun karşılaştırılması.

	BMİ>25 n=10	BMİ<=25 n=13	
Parametre	Medyan	Medyan	p
17-OH progesteron	1.00	3.85	0.56
ALBÜMİN	4.00	4.80	0.06
ALKALEN FOSFATAZ	49.00	19.50	0.10
ANDROJEN İNDEKSİ	455.00	392.12	0.40
BMI	26.17	21.15	0.001*
BOY	1.60	1.61	0.62
DHEA*	1.80	4.00	0.16
E2*	173.00	246.00	0.85
FG	11.00	12.50	0.23
SERBEST TESTESTERON*	2.60	10.50	0.77
FSH	7.70	3.50	0.80
İNSÜLİN RESİSTANSI	6.03	6.12	0.11
İNSÜLİN	10.00	12.50	0.16
KİLO	68.00	55.00	0.001*
KOLESTEROL	125.00	158.00	0.73
KORTİZOL	24.00	14.00	0.93
KREATİNİN	0.80	0.85	0.66
LH	10.60	9.00	0.07
PROGESTERON	1.00	2.10	0.61
PROLAKTİN	4.00	22.00	0.53
SAG OVER FOLLİKÜL SAYISI	10.00	35.00	0.33
SAG OVER STROMA EKOJENİTESİ	1.00	2.50	0.24
SAG OVER VOLUMÜ	8.40	11.80	0.99
SOL OVER FOLLİKÜL SAYISI	20.00	25.00	0.36
SOL OVER STROMA EKOJENİTESİ	1.00	3.00	0.50
SOL OVER VOLUMÜAV	11.38	11.70	0.97
SGOT	24.00	35.40	0.90
SGPT	23.00	24.00	0.45
SHBG	24.00	28.00	0.19
TESTESTERON	93.00	76.00	0.61
TRİGLİSERİD	55.00	92.50	0.21
ÜRE	31.00	37.50	0.64
YAŞ	31.00	21.50	0.01*

17-OH-progesteron için obez n=3 non-obez =2 dir.

Tablo 11 : hirsutik ve non-hirsutik olguların karşılaştırılması.

	NON- HİRSUTİK	HİRSUTİK	
Parametre	Medyan	Medyan	p
ALBÜMİN	4.65	4.00	0.16
ALKALEN FOSFATAZ	19.00	49.00	0.15
ANDROJEN İNDEKSİ	198.70	487.50	0.05
BMI	22.81	26.02	0.05
BOY	1.62	1.58	0.36
DHEA	1.90	2.00	0.55
E2	183.50	298.00	0.97
SERBEST TESTESTERON	3.90	4.00	0.22
FSH	5.85	7.70	0.70
İNSÜLİN RESİSTANSI	3.96	6.93	0.03
İNSÜLİN	8.50	13.00	0.01
KİLO	60.00	68.00	0.14
KOLESTEROL	167.5	107.00	0.59
KORTİZOL	15.00	24.00	0.23
KREATİNİN	0.85	0.80	0.88
LH	11.90	10.60	0.29
PROLAKTİN	6.00	4.00	0.19
SAĞ OVER FOLLİKÜL SAYISI	30.00	10.00	0.05
SAĞ OVER STROMA EKOJENİTESİGAS	2.50	1.00	0.46
SAĞ OVER VOLÜMÜ	11.55	8.95	0.33
SOL OVER FOLLİKÜL SAYISI	27.50	20.00	0.16
SOL OVER STROMA EKOJENİTESİ			
SOL OVER VOLÜMÜ	12.10	11.38	0.22
SGOT	27.50	36.00	0.45
SGPT	20.00	27.00	0.90
SHBG	38.00	20.00	0.009
TESTOSTERON	73.50	98.00	0.35
TRİGLİSERİD	78.00	84.00	0.06
ÜRE	30.50	41.00	0.66
YAŞ	25.00	24.00	0.40

Tablo 12 : Trans-abdominal ve trans-vaginal ultrasonografik ovarial bulguların karşılaştırılması :

	Evli olmayan n=9	Evli n=14	
Parametre	Medyan	Medyan	p
SAGAF	17.50	25.00	0.22
SAGAS	2.00	2.00	0.44
SAGAV	9.00	11.60	0.57
SOLAF	10.00	20.00	0.10
SOLAS	2.00	2.00	0.70
SOLAV	8.84	10.92	0.16

Sol over folikül sayısı rakamsal olarak evli grupta daha yüksek bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı tesbit edilmedi.

TARTIŞMA :

Polikistik over hastalığı, hirsutizm, akne, yağlı cilt, obezite, oligomenore, amenore gibi düzensiz vaginal kanama ile infertilite gibi çok geniş ve çok yönlü klinik bulgularla ortaya çıkar. Özellikle obez PCOS'lu hastalarda daha belirgin olmak üzere hiperinsülinemi ve hiperinsülineminin başlattığı veya potansiyalize ettiği hiperandrojenemi bulunmaktadır. Hiperandrojenemi ile hiperinsülinemi PCOS'da gözlenen kronik anovulasyondan sorumlu tutulmaktadır.

Bizim çalışmamızda PCOS ve non-PCOS olarak ayırdığımız iki grubun ortak klinik bulgusu hirsutizm idi. Diğer klinik bulgular açısından iki grup farklı değildi. Her iki grubun yaş ortalaması da 24 olarak bulundu. Boy, kilo, BMI FG skoru açısından her iki grup farklı değildi. Böylece yalnızca hormon profiline göre ayrılan ve homojen özellikteki bu iki grubun verilerini karşılaştırdık.

Biyokimya değerlerine göre PCOS ve non-PCOS grupları arasında fark yoktu. Ancak kolesterol PCOS grubunda yüksek bulundu. Tek başına kolesteroldeki bu yükseklik çok anlamlı olmamakla birlikte özellikle obez-PCOS olgularda hiperinsülineminin oluşturduğu yağ metabolizması değişikliği ile beraber değerlendirilmesi gerekmektedir.

PCOS da hiperinsülinemi, hiperandrojenemi, LH düzeyinde artma FSH düzeyi normal veya azalmış buna bağlı LH / FSH oranında yükselme, SHBG de azalma bilinen laboratuvar değişiklikleridir. PCOS ile ilgili olarak iki bağımsız genetik bozukluk öne sürülmüştür. Birincisi yüksek LH sekresyonu ve diğeri ise artmış insülin direncidir. Böylece yüksek LH ile hiperinsülinemi sinerjistik etki ile PCOS'da gözlenen ovarial büyümeye, hiperandrojenemi ile ovarial kist formasyonuna neden olmaktadır.(71)

Bizde gerçekten beklendiği gibi PCOS grubunda non PCOS grubuma göre LH, testosteron ve estradiol seviyelerini anlamlı şekilde yüksek bulduk. Androjen indeksi PCOS grubunda beklendiği gibi yüksek bulundu. Hiperandrojeneminin gerçek nedeni olgulardaki insülin direncinin yüksek olmasına bağlı oluşan hiperinsülinemi ile SHBG düzeylerinin azalmasıdır. Artan androjenemi PCOS nin kliniğinde önemli bir yer tutan hirsutizme neden olmaktadır.

Çalışmamızda bizde PCOS olgularını kendi içersinde değerlendirdiğimizde BMI arttıkça insülin ve insülin rezistansını artmış olarak bulduk. Buda beklendiği gibi obez olgularda hiperinsülinemi ve insülin rezistansının daha sık görülmesiyle uyumludur.

Klinik olarak PCOS düşünölen hastalarda tanıda kullanılan non invazif tetkiklerden ultrasonografi oldukça yararlı olmaktadır. Özellikle son yıllarda gelişen teknoloji ve trans-vaginal ultrasonografi sayesinde tanıda büyük ilerlemeler olmuştur. Trans-vaginal ultrasonografi hastaların hem tanısında, hem de takiplerinde büyük yararları olmaktadır.

Yves ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada normal kadınların %25'de polikistik overlerin tipik ultrasonografik bulguları görülürken oral kontraseptif kullanan kadınlarda bu oran %14 olarak bulunmuştur.(37)

Bizde olgularımızı değerlendirirken tek başına ultrasonografik bulgulara baktığımızda 32 olguda PCOS ve 28 olguda non-PCOS bulduk. Hormon profiline göre PCOS tanısı alan 23 olgu dışında hormon profiline göre PCOS olmayan 11 olguda %18 oranında ultrasonografik olarak PCOS tesbit edildi.Bu da yapılan klinik çalışmalarla uyumludur. Aynı zamanda PCOS tanısında ultrasonografinin tek başına değil de klinik ve diğer labrotuar bulguları ile beraber değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca hormon profiline göre ayrılan grupta trans-vaginal ultrasonografik verilere baktığımızda follikül sayısı, stroma yoğunluğu ve over volümü açısından da PCOS grubunda non PCOS grubuna göre anlamlı bir artış bulduk. Bilindiği gibi PCOS da FSH un düşük kan düzeyi follikül gelişimini devam ettirir ancak follikül maturasyonunu sağlayamaz ve

ovulasyon gerçekleşmez. Yüksek LH düzeyleri ise ovarian stromayı stimüle ederek overlerde androjenlerin üretimini artırır. Yüksek LH düzeyinin neden olduğu stroma stimülasyonu klinikde ultrasonografik olarak artmış ovarian stroma ekojenitesinden sorumludur.

Hormon profiline göre PCOS olmadığı halde ultrasonografik olarak PCOS bulguları gösteren 11 olgunun verileri istatistiksel olarak anlamlı sayıda olmadığından değerlendirilemedi. Ancak %18 oranında PCOS olmadığı halde ultrasonografik olarak PCOS değişiklikleri gösteren bu olgular bize tanıda klinik bulgularla, ultrasonografinin yanısıra labrotuar bulgularının birlikte değerlendirmesi gerektiğini bir kez daha göstermiştir.

PCOS hayati bir hastalık değildir. Ancak bilindiği gibi tanı konulan olgulara yaklaşımda olgulara göre farklılık göstermektedir. Hastanın çocuk istemi olup olmadığı, mensrúel düzeni, aile planlaması düşünen çiftlerde kullanılacak yöntem vede yine kılınmanın derecesi ve bunun kozmetik önemi, hastaların psikolojik duygu durumları hepsi beraber ele alınarak tedavi planlanmalıdır.

PCOS olgularda çoğunlukla menarş beklenen yaşıta olmaktadır. Bazende menarş gecikebilir. Bazı kızlarda düzenli mensrúel siklus görúlse de Pelvik ağrı, şişkinlik, göğüslerde dolgunluk, gerginlik hissi gibi premenstrúel yakınmalar görülebilir.

Oligomenoreik olguların çoğunda progestatif ajanlara çekilme kanaması ile yanıt oluşur .Az da olsa oligomenore zamanla amenoreye dönüşür .PCOS da ortalama %29 oranında disfonksiyonel uterin kanama bildirilmiştir.Herşeye rağmen adetlerin düzenli oluşu PCOS 'nu ekarte ettirmez.(5)

Goldzieher ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda cerrahi olarak PCOS tanısı kanıtlanmış olgularda oligo ve amenore insidansı %51, hirsutizm %69, infertilite %74, disfonksiyonel kanama %29 ve obezite ise %41 olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR :

- 1- Goldzieher JVV : Polycystic Ovarian Disease.Fertil Steril .35:371, 1981
- 2- Stein F, Leventhal M : Amenorrhea Associated With Bilateral Polycystic ovaries. AJ Obstet Gynecol.29:181, 1935
- 3- Goldzieher JVV , Green JV : The Polycystic Ovary.I.Clinical and Histoogical Features.J Clin Endocrinol Metab.22:325, 1962
- 4- Chewing AP, Chang RJ : Polycystic Ovarian Syndrome . Clin Obstet Gynecol.33:655, 1990
- 5- Adam J, Polson DW, Franks S : Prevalanse of Polycystic Ovaries in Women with Anovulation and Idiopathic Hirsutism. Br Med L .293:355, 1986.
- 6- Gindoff PR, Lewelewier R : Polycystic Ovarian Disease. Obstet Gynecol Clin North Am.14:931, 1987.
- 7- Yen SSC, Jaffe RB: Rebroductive Endocrinology. Third Edit.W.B.Saunders Company 593-608, 1991.
- 8- Barnes R, Rosenfield RL : The PCOS : Pathogenesis and Treatment. Ann Inter Med. 10:386, 1989.
- 9- Bernhisel, MA; Androjen Excess In: Danforth DN,Scatt.JR: Obstetrics and Gynecology J.P Lippincott Company. Philadelphia. 896,1986
- 10- Atasü T; Kadında androjen met. bozuklukları. Reprodüktif Endokrinoloji Jin End.Der Yayını 277,1989
- 11-Speroff L; Clinical Gynecologyc Endocrinology and Infertility Williams and Wilkins 233,1989

- 12- Horton R, Androgen Metabolism in Hirsute and Normal Females, Clinics in Endocrinology and Metab.1986
- 13- Sciarra J; Hirsutism, Gynecology and Obstetrics ,Harper and Row Publishers, Philadelphia,Vol.5 Chap.28, 1987
- 14- Morris D.V; Hirsutism, Clinical Obstet. and Gynecology 12:649,1985.
- 15- Greenbatt R.B; The Cause and Manegement of Hirsutism The Parthenon Publishing Group, New Jersey 1987
- 16- Yen S, Jaffe R; Chronic anovulation due to inappropriate feedback system Reproductive Endocrinology 441,1986
- 17- Richards JS: Maturation of Ovarian Follicles: Action and Interaction. Physiol Rev. 60:51,1980.
- 18- Polycystic Ovaries A disorder or A symtom? Advences in Reproductive Endocrinology. Parthenone Publishing Group Volume 3,1991 first Published.
- 19- Barbieri RL, Makris A, Randoll RW et all: Insulin Stimulates Androgen Accumulation in Incubation of Ovarian Stroma Obtained from Women with Hyperandrogenism.J Clin Endocrinol Metab.62:904,1986.
- 20- Rosenfield RL, Ehrlich EN, Clery RE: Adrenal and Ovarian Contrabutions to the Elaveted Free Plasma Androgen Levels in Hirsute Women. J Clin Endocrinol Metab.34:92,1972.
- 21- Wild RA, Aloupovic P, Parcer IJ: Lipid and Apolipoprotein Abnormalitize in Hirsute Women: The association with Insulin Rezistance.Am J Obstet Gynecol.26:105,1992.

- 22-De Vane GW, Czekda NM, Judd HC, Yen SSC: Circulating Gonadotropines, Estrogens and Androgens in PCOD. Am J Obstet Gynecol.121:496, 1975
- 23-Dohlgren E, Johansson S, Linstead G et al: Women with Polycystic Ovary Syndrome Wedge Resected in 1956 to 1965: Long Term Follow up Focusing on Natural History and Circulating Hormones. Fertil Steril. 57:505,1992
- 24-Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH and a dual defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. (Review) Obstetrics and Gynecology 1994;84(+):613-621.
- 25-Toscano V : Hirsutism : Pilosebaceous Unit Dysregulation. Role of Peripheral and Glandular Factors. J Endocrinol Invest.14:153,1991.
- 26-Ehrman DA , Rosenfield RL : An Endocrinologic Approach to the Patient with Hirsutism. J Clin Endocrinol Metab.71:1,1990.
- 27-Burdhen GA, Givens JR, Kitabchi AE : Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. J Clin Endocrinol Metab.50:113,1980
- 28-Dunaif A, Green G, Phelps RG et al: Acanthosis Nigricans, Insulin Action and Hyperandrogenism: Clinical, Histological and Biochemical Findings. J Clin Endocrinol Metab.73:590,1991.
- 29-Wild RA, Painter PC, Coulson PB: Lipoprotein Lipid Concentrations and Cardiovascular Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab.61:946,1985.

- 30-Barbieri RL, Ryon KJ: Hiperandrogenism,Insulin Resistance and Acanthosis Nicricans Syndrome . A Common Endocrinopathy with Distinct Pathophysiologic Features. Am J Obstet Gynecol 147:90, 1983.
- 31-Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A: Suppression of Hyperandrogenism Does Not Improve Peripheral or Hepatic Insulin Resirance in Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab.70:699, 1989.
- 32-Mashe WD, Pratt WF: Fecundity and Infertility in the United States Incidence and Trends. Fertil Steril.56:192,1991.
- 33-Sagle M, Bishop K, Ridley N et all: Recurent Early Miscarriage and Polycystic Ovaries. Br Med J.297:1027,1988.
- 34-Coulam GB, Annegers JF, Krons JS: Chronic Anovulation Syndrome and Associated Neoplasia.Obstet Gynecol.61:403,1983.
- 35-John E, Nestler MD, John N et all: The central Role of Obesity(hyperinsulinemia) in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome.161:5,1989.
- 36-John E, Nestler Linda P, Powers, Dennis et all: A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab.72:83,1991.
- 37-Yves A, Yann R,Pierre F: Polycystic Ovarian Disease: Contribution of Vaginal Endosonography and reassessment of Ultrasonic diagnosis. Fertil Steril . 6:55, 19

- 38-Baird DT, Corcer CS, Davidson DW, et all: Elevations in Anbound Serum Estradiol as a Posible Mechanism for Inappropriate Secretion in Women with PCO. J Clin Endocrinol Metab.52:156, 1981.
- 39-Judd HL, Mc Phersan RA, Raloff JS, Yen SSC: Correlation of the Effects of Dexamefhasone Administiration on Urinary 17-Ketosteroid and Serum Androgen Levels in Pations with Hirsutism. Am J Obstet Gynecol.128:408, 1977.
- 40-Kirshner A, Jacops J: Combined Ovarian and Adrrrenal Vein Catheterization to Determine the Site(s) of Andropgen Overproduction in Hirsute Women. J Clin Endocrinol Metab.33:199,1972.
- 41-Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR,et all: Steroid Secretion in PCOD after Ovarian Suppression by along Acting GNRH Agonist. J Clin Endocrinol Metab.56:897, 1983
- 42-Hoffman D, Klave K: The Prevalance and Significance of Elevated DHEAS Levels in Anovulatory Women. Fertil Sterikl.42:76, 1984.
- 43-Mc Lachlan RI , Robertson DM , De Kretser DM , et all : Advences in Physiology of Inhibin and Inhibin Related Peptides . Cin Endocrinol.29:77,1988.
- 45-Glass AR, Burman KD, Dahms WT et all: Endocrine Funncion in Human Obesity. Metabolism 30:89,1981.
- 46-Kiddy DS, HamiltonFD, Bush A et all: Improvement in Endocrine and Ovarian Function During Dietary Treatment of Obese Women with PCOS. Clin Endocrinol.36:105,1992.

- 47-Martin WH, Raagel AD, Kaisser DC et al: Dopaminergic Mechanism and LH Secretion : Differential Effect of Dopamine and Bromocriptine on LH Release in Normal Women. *J Clin Endocrinol Metab.*52:650,1981.
- 48-Barth JH: Alopecia and Hirsuties. *Current Therapeutics* Feb:103,1988.
- 49-Rayburn WF, Zuspan FP: *Drug Therapy in Obstetric and Gynecology.*3th Edition Edited by Mosy Year Book.518,1992.
- 50-Jung HC, Kuhl H: Divergent Effects of Two Low Dose Oral Contraceptives on SHBG and Free Testosterone. *Am J Obstet Gynecol.*156:199,1987.
- 51-Schlessmann JJ: Oral Contraceptives and Neoplasia of the Uterine Corpus. *Contraception* 43:557,1991.
- 52-Pheson JJ, Vaitukatis J, langcope C: Bromocriptine Sex Steroid Metabolism and Mensrual Patterns in PCOS. *Ann Int Med.*105:129,1986.
- 53-Filicori M, Cappeniella E, Michelacci E, et all: GnRH Analog Suppression Rendels PCOD Patients More Susceptible to Ovulation Induction with Pulsatile GnRH. *J Clin Endocrinol Metab.*66:327,1988.
- 54-Adashi EY: Clomiphene Citrate: Mechanism (s) and Site(s) of Action: A Hypotesis Revisited. *Fertil Steril* 42:333,1984.
- 55-March CM: Update: Ovulation Induction. *Endocrine Fertil Forum.* 17:1,1994.
- 56-Birkenfeld A, Beier AM, Scherker JC: The Effect of CC on Early Embryonic Development, Endometrium and Implantation. *Hum Reprod.*1:387,1986.

- 57-Kettel LM, Roseff JJ, Bengo LS, Yenn SSC: Hypothalamic Pituitary Ovarian Response to CC in Women PCOS. *Fertil Steril*.59:532,1993.
- 58-Kelly AC, Jewelewics R: Alternate Regimens for Ovulation Induction in PCOD. *Fertil Steril*.54:195,1990.
- 59-Lorsen T, Lorsen JF, Schioler V et all: Comparison of Human Urinary FSH and hMG for Ovulation Stimulation in PCOS. *Fertil Steril*.53:426,1990.
- 60-Mais V, Melis GB, Strigini F et all: Adjusting the Dose to the Individual Response of the Patient During the Induction of Ovulation with Pulsatile GnRH. *Fertil Steril*.55:80,1991.
- 61-Crowley WF, Filicori M, Spratt D et all: The Physiology of GnRH Secretion in Men and Women. *Recent Prog Horm Res*.41:473,1985.
- 62-Stein IF, Cohen MR, Elsar R: Result of Bilateral Ovarian Wedge Resection in 47 cases of Sterility. *Am J Obstet Gynecol*.58:267,1949.
- 63-Adashi EY, Rock JA, Guzick A et all: Fertility Following Bilateral Ovarian WEDGE reSECTION : a Critical Analysis of 90 Consecutive Cases of the PCOS. *Fertil Steril*.36:320,1981
- 64-Judd HL, Rigby LA, Anderson DC: The Effect of Ovarian Wedge Resection on Circulating Gonadotropine and Ovarian Steroid Levels in Patient with Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*.43:347,1976.
- 65-Kistner RW: Peritubal and Periovarians Adhesions Subsequent to Wedge Resection of Ovarians.*Fertil Steril*.20:35,1969.
- 66-Buttram VC, Vaguero C: Post Ovarian Wedge Resection Adhesive Disease.*Fertil Steril*.26:874,1975.

67-Toaff R, Toaff MR, Peiser MR: Infertility Following Wedge Resection of the Ovaries. *AM J Obstet Gynecol.* 124:92, 1976.

68-Palmer R, Brux J: Resultants Histologyques, Biochimiques et Therapeutiques Obtenschanles Femmes Dont les Ovaries ete Diagnostiques Stein-Levinthal a la Coleioscopie. *Bull Fed Gynece Obstet Fr.* 19:405, 1967.

69-Velihelst J, Gerris J: Effects of laser Vaporization in Patients with Polycystic Ovarian Disease. *Gynecol Endocrinol.* 7:49, 1993.

70-Thierry D, Frank H, Wim C, Bart C.J et al: Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 59:3. 1993.

71-Leonid P, Beth P: Insulin resistance, Hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome *Obstetrics and gynecology* 84;9;1994 Review