

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

POLİKİSTLİK OVER SENDROMLU İNFERTİL OLGULARDA
CERRAHİ OVULASYON İNDİKSİYONUNUN
KUMULATİF OVULASYON VE GEBELİK
ORANLARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali BUHUR

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Özcan BALAT

MALATYA - 1997

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

POLİKİSTLİK OVER SENDROMLU İNFERTİL OLGULARDA
CERRAHİ OVULASYON İNDİKSİYONUNUN
KUMULATİF OVULASYON VE GEBELİK
ORANLARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali BUHUR

TEZ YÖNETİCİSİ

Yard. Doç. Dr. Özcan BALAT

MALATYA-1997

TEŞEKKÜR

Yetişmemde emegi geçen başta bölüm başkanımız Doç. Dr. Ömür TAŞKIN'a Yard. Doç.Dr. Özcan BALAT'a ve Yard. Doç. Dr. Ayşe KAFKASLI'ya teşekkür ederim. Ayrıca tezimin yazılması esnasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli mesai arkadaşlarıma, Nedim GÜRSOY'a, servis sekretirimiz Figen hanıma ve karıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

A- Giriş ve Amaç.....	1
B- Genel Bilgiler.....	2
Etyopatogenez.....	3
Klinik.....	11
Tanı Yöntemleri.....	13
Uzun Dönem Riskleri.....	14
Ayırıcı Tanı.....	15
Tedavi.....	16
C- Materyal Metod.....	23
D- Bulgular.....	27
E- Tartışma.....	33
F- Sonuçlar.....	41
G- Özet.....	43
H- Kaynaklar.....	44

KISALTMALAR

<i>1- FSH</i>	Folikül Stimulan Hormon
<i>2- LH</i>	Luteinize Hormon
<i>3- T</i>	Testosteron
<i>4- A</i>	Androstenedion
<i>5- DHEA-S</i>	Dihidroepiandrostenedion sulfat
<i>6- PCO</i>	Polikistikover
<i>7- PCOS</i>	Polikistikover Sendromu
<i>8- IGF(I)</i>	İnsulin Growth Faktör(I)
<i>9- IGFBP</i>	İnsulin Growth Faktör Binding Protein
<i>10- SHBG</i>	Sex Hormon Binding Globulin
<i>11- E₂</i>	Estradiol
<i>12- E₁</i>	Estron
<i>13 USG</i>	Ultrason
<i>14- HMG</i>	Human Menopozal Gonotropin
<i>15- GnRH</i>	GonadotropinRelasing Hormon

Giriş ve Amaç:

Stein ve Levendhal 1935 yılında anovulasyon, oligomenore, hirsutismus, obezite, infertilite, amenore ve bilateral büyük polikistik overler ile karakterize olan polikistik over sendromunu (PCOS) ilk kez tanımladılar.

O zamandan bu yana PCOS'un tanımı, etyopatogenezi ve labaratuvar bulguları ile ilgili olarak farklı görüşler ortaya konmuştur. Bu hastalık en önemli infertilite nedenleri arasında olmasının yanında hipertansiyon, diyabetes mellitus endometriyum kanseri, meme kanseri, koroner arter hastalığı gibi oluşturduğu uzun dönem riskleri ile de önem arzeder. Bu nedenle PCOS'su tedavisi zorunlu olan bir hastalıktır. İnfertil bir kadında tedavideki primer amaç düzenli ovulasyon elde etmektir. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla ilk seçenek klomifen sitrat olup yanıt alınamayan olgularda human menopozal gonadotropin hormon (HMG) pür folikül stimulan hormon (FSH), rekombinant folikül stimulan hormon (recFSH) gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları kullanılır. Medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavi alternatif olarak karşımıza çıkar. İlk cerrahi tedavi 1935 yılında Stein ve Levendal tarafından ovaryan wedge rezeksiyonu olarak yapıldı. Bu yöntem post operatif yoğun yapışıklık nedeni ile bugün ter edilmiştir. Günümüzde cerrahi yöntem olarak laparoskopik ovaryan diriling kullanılmaktadır. Bu yöntemle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Biz bu çalışmamızda laparoskopik elektrokoter yardımıyla 2 yıldan beri korunmadığı halde çocuk saahibi olamayan PCOS'lu olgulara ovaryan diriling uygulayıp ovulasyon ve gebelik oranlarını bizden önceki çalışmalarla karşılaştırıp bu yöntemin klinik uygulamalarda elverişli olup olmadığını araştırdık.

ETYOPATOGENEZ

1. Hipotalamo hipofizer over aksındaki değişiklikler:

Normal menstruel sikluslerde arkuat nükleustan salınan GnRH ön hipofizden pulsatil FSH ve lüteinize hormon (LH) salınımına neden olur. PCOS olgularında GnRH salınım sıklığı ve amplitüdü yükselmiştir. Bunun sonucunda gonatropin sekresyonu bozulmakta ve serum LH'nın seviyesi sürekli yüksek seviyede kalmaktadır. GnRH'nın pulsatil salgılanmasındaki artışın nedeni progesteron'nun mevcut olmaması hipotalamik opioid inhibisyonunda azalmaya bağlı olabilir. (9-10) Dopamin endorfin resaptörlerinde karşılıklı etkileşim de söz konusu olabilir. (10) PCOS'da Santral sinir sisteminde androjenler sürekli olarak östrojenlere dönüşür. Yüksek östrojenlerin varlığında folikül büyümesi ve gelişmesini sağlayan FSH artışı sağlanamayacağından anovulasyon oluşur. (10-11-12)

2-İntrensek over anomalileri:

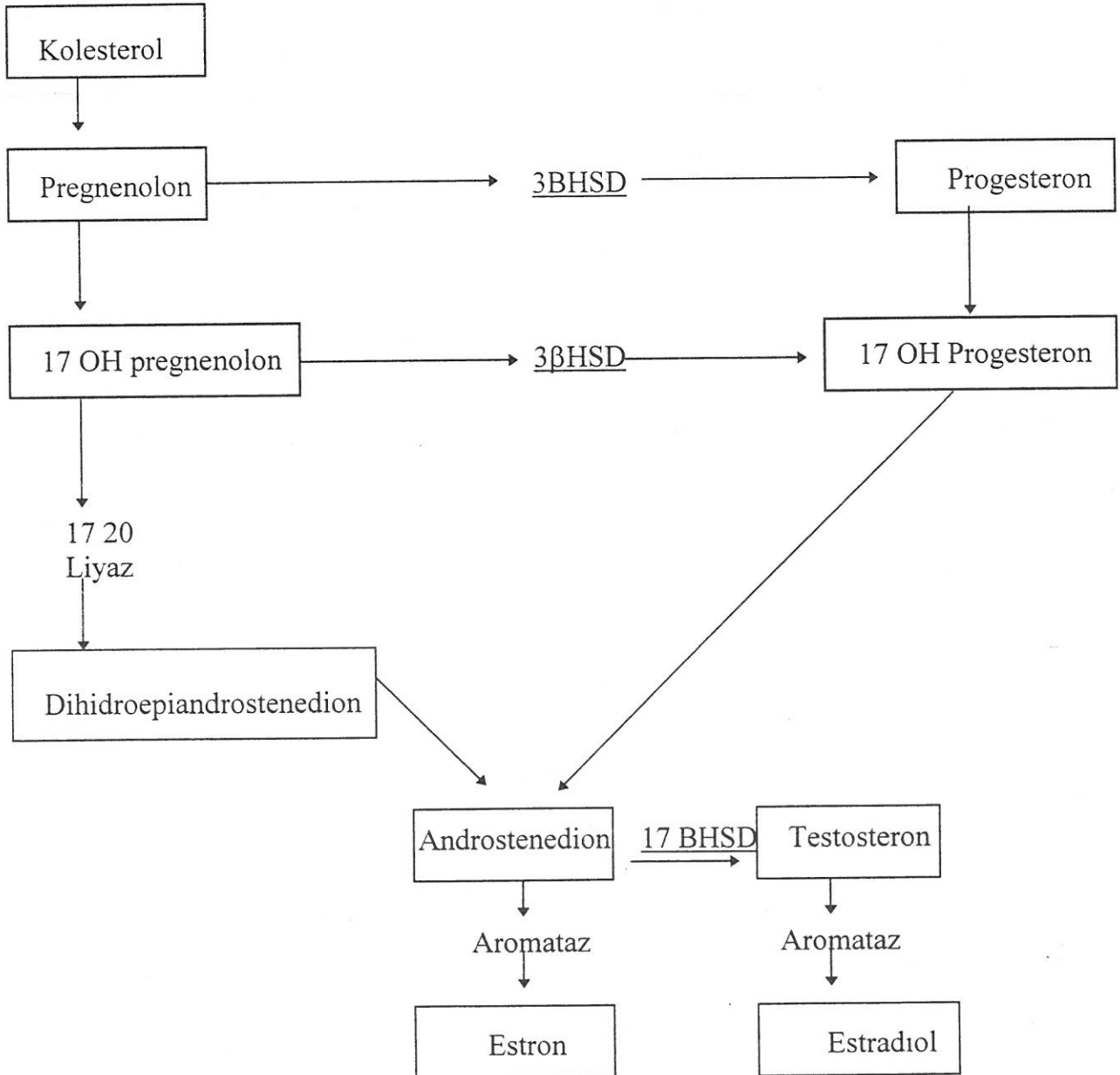
Stein ve levendhal PCOS'lu olgulardaki intraovaryan değişikliğin pirimer olarak folikül matürasyonunu ve ovulasyonu engellediğini ileri sürmüşlerdi. Ancak günümüzde PCO'ların ekzojen ve androjen verilimi veya genetik olarak yüksek androjen varlığında da oluştuğunu biliyoruz. (12) Normal over fizyolojisinde iki hücre teorisine göre teka hücrelerinde sentezlenen testosteron ve androstenedion granüloza hücrelerinde aromataz ile östrodiol ve östrona dönüşür. (Şekil 1). Granüloza hücrelerine rölatif olarak aromataz eksikliği hiperandrojenemi nedeniyle PCO'ya yol açtığı eskiden beri bilinmektedir. (13).

Bilindięi gibi PCO gelişiminde artmış intraovaryan androjen yapımı ve çeşitli enzim eksikliklerinin olduğunu yukarıda bildirmiştik. 17 alfa hidroksilaz 17 20 liaz (Dezmozolaz) sitokrom p450 c17 alfa olarakta bilinen bu enzim pregnenolonu 17 hidroksi

Genel Bilgiler:

Polikistik over sendromu ilk olarak 1935 yılında Stein ve Levendhal tarafından etyopatogeneze esas alınarak anovulasyonla birlikte giden infertilite, sekonder, amenore, oligomenore, hirsutismus ve obezite olarak tanımlandı. (1) Daha sonra Goldziher ve Green PCOS'nun over'in disfonksiyonel hiperplastik teka ve stroma hücrelerinden LH'ya bağlı olarak androjenlerin fazla salınımı ile karakterize bir endokronolojik bozukluk olduğunu iddia etmişlerdir.(2).Günümüzde PCOS'un tanımı etyopatogeneze ve laboratuvar bulguları esas alınarak yapılmaktadır. Ancak oligomenorenin menarşi takiben başlaması ve serum androjen (testosteron, androstenediyon veya dihidroepiandrosteron sulfat) seviyeleri yüksekliğinin mutlak tanı kriteri olarak kullanılmasında konsensüs vardır. (3) Over'in morfolojik görünümü tanı kriteri değildir.Çünkü oral kontraseptif kullanan kadınların % 14'de, düzenli adet gören kadınların %22 'sinde, obez kadınların %41'inde, amenoreli kadınların %85'inde, hirsutismuslu kadınların %60'ında, geç başlayan anrenal hiperpilazili vakalarının %40'ında ultrasonografik olarak polikistik overlere rastlanabilir. Bunker ve arkadaşları akne vulgaris'i olan kadınların %83'ünde ultrasonografik olarak PCO saptamışlardır. (4-5-6)Tüm bu veriler göstermektedir ki PCOS'un insidansı tam olarak saptanamaz. PCOS'un prevalansı genel olarak doğurganlık çağında %5-%7 civarındadır(8).:Polikistik over (PCO) ve polikistik over sendromu farklı kavramlardır.PCOS'lu tüm olgularda PCO görünümü olmayabilir.PCO ultrasonografik bir kavram olup 2-8 mm. çaplı 10'un üzerinde folikül ve artmış over stroması ile karakterizedir. .Düzenli adet gören bayanlarda serum östradiol (E2) seviyesinin serum östron (E1) seviyesine oranı daha dominant iken PCOS'lu olgularda periferik dönüşüm nedeni ile serum östron seviyesinin serum östradiol seviyesine oranı daha dominanttır. (7)

pregnenolona sonra da dihidroepiandrostenediona (DHEA'ya)dönüştürür.Aynı enzim kompleksi progesteronu 17 hidroksi progesterona onu da androstenediona dönüştürür.PCOS'da bu enzim artışı sonucu intraovaryan yapım artar. PCOS'tan bu enzim kompleksi artmıştır..(2-10-13)



Şekil 1- Steroid hormon sentezi

3. Obezite: İdeal vücut kilosunun %20 üzerinde olması veya vücut kitle endeksinin 30 kg./m²'nin üzerinde olmasına obezite denir.(14) PCOS'da obezite oranı %20-50'dir.(14). Jinekoid ve android olmak üzere iki tip obezite vardır Birbirlerinden ayırmda bel/kalça oranı kullanılır. Androjenik tipte bel/ kalça oranı 0.85'in üzerindedir. Jinekoid tipte bel/kalça oranı ise 0.85'ten küçüktür. PCOS'da android tip obezite görülür. Obezitenin hiperandrojenizimden önce veya sonra gelişimi kesinlik kazanmamıştır. PCOS'da periferik dönüşüm nedeni ile serbest östradiol (E2) ve östron (E1) seviyeleri yüksektir. Östrodiolün invitro insan adipoz hücre replikasyonunu artırdığı bildirilmiştir. (15) Dişi ratlarda testosteron (T) verilmesi vücut kilolarını artırmıştır.(16). PCOS'da serum testosteron seviyeleri bel/kalça oranı ile direkt orantılıdır(14). Obezite karaciğerden seks hormon binding globulin (SHBG) yapımını azaltmakta bu da serbest testosteronu artırmaktadır. Böylece obezite PCOS'u hiperandrojenizmde obeziteyi artırarak bir kısır döngü oluşturmaktadır.(14)

4. İnsülin Resistansı: :PCOS'da yüksek LH ile karakterize overyan hiperandrojenizmin tek başına hiperandrojenizmiyi açıklayamaması sonucu insülin önem kazanmıştır. PCOS'da hiperinsülenimi obez olguların yaklaşık %50'sinde zayıf PCOS'lu olguların ise %20-30'unda görülür. Bugün artık hiperinsülineminin hiperandrojenizme neden olduğu kesinlik kazanmıştır.(17). Bunun muhtemel kanıtları şunlardır.

a-). PCOS'lu olgulara insülin verilmesi dolaşımdaki androjenleri artırır.

b-). PCOS'lu olgulara glukoz verilmesi hem insülin hem de androjenleri artırır.

c-). Zayıflama ile dolaşımda hem insülin hemde androjenler azalır.

d-). İnsülin invitro teka hücrelerinde androjen yapımını artırır.

e-). PCOS'lu olgularda insülin baskılanması sonucu androjenlerde düşer.

f-) .PCOS'da GnRH analogu ile hiperandrojenizm normale döndüğü halde hiper insülinizm ve insülin rezistansı devam eder.(18.19,20,21).

6.Genetik nedenler:Bazı araştırmacılar PCOS'da genetik geçiş üzerinde çalışmalar ve bazı insan lökosit antijenleri (HLA)'nin PCOS olgularda daha sık geçtiğini gözlemişlerdir.Bugün kabul edilen görüş hastalığın x'e bağlı dominant geçişidir.(22).

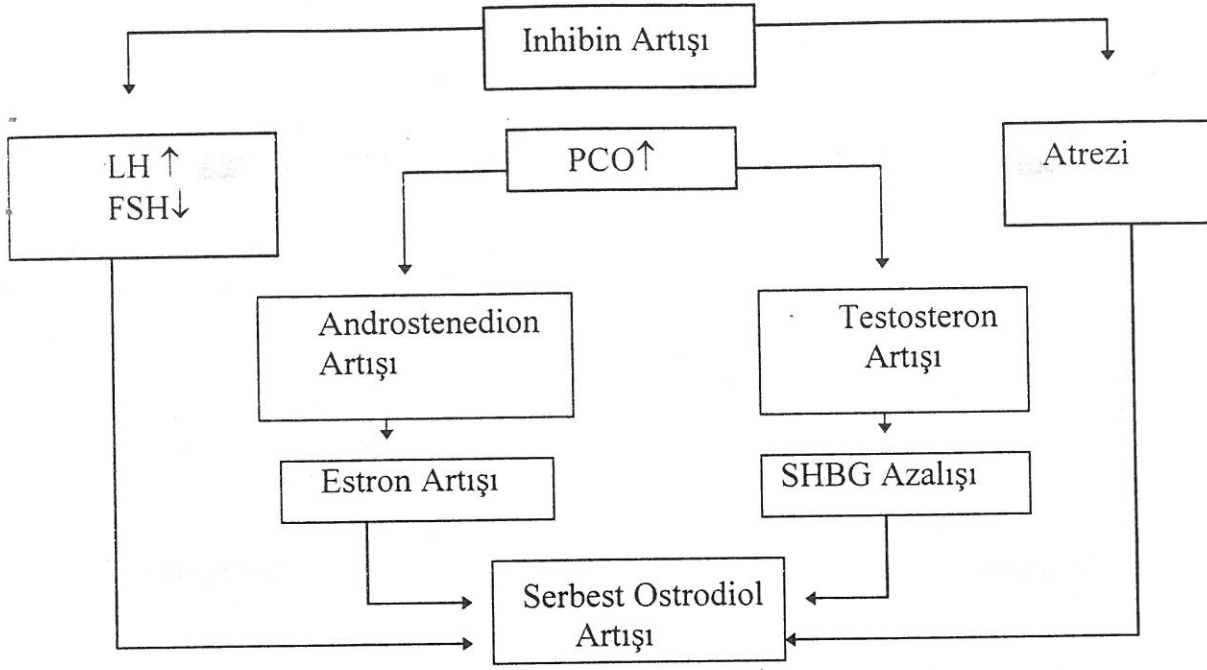
7-)Hiperandrojenizm : PCOS'da hiperandrojenizm menarşi takiben başlar başlar. Artmış sitokrom p450 aktivitesi ile DHEA ve DHEA-S ve andrositenedion yapım ve salınımı artar.Periferik dönüşüm ile kan östron ve serbest östrodiol seviyeleri yükselir, artmış serum öströjen düzenleri puberte süresince hipofizi GnRH'a hassas kılarlar ve santral etki ile LH salınımını arttırır.Normalde pubertede insülin rezistansı gelişir, bu da ikincil olarak kanda insülin,growth hormon ,insülin like growth faktör (IGF1)'ı arttırır. Sex hormonu bağlayan globülin (SHBG) ve insülin growth faktör binding protein (IGFBP1)'ı azaltır ve fizyolojik hiper insülinemi oluşur.pubertal fizyolojik insülin rezistansı ve artmış adrenaj birlikte olunca PCOS gelişir.PCOS'lu olguların yarısında DHEAS seviyesi yüksektir.(10-24) Bu da olgularda artmış adrenal stokrom P450 aktivitesinin zona redikülersden hala devam etmekte olduğunu düşündürür.(24).Başka nedenlerle Puberte dışında gelişen insülin rezistansı olgularda PCOS gelişmez.Örneğin tipII diyabetes mellitus veya akromegaliye bağlı insülin resitansı ve hiperinsülenimi varlığında PCOS gelişmez (23).

Polikistik overde gözlenen patolojik değişikliklerle şöyle özetlenebilir.(24)

1. Over yüzey alanında 2-8 artış mevcuttur.
2. Overdeki primordial folikül sayısı aynı buna karşın büyüyen ve atreziye uğrayan folikül sayısı 2 kat artmıştır.
3. Tunika albuginea kalınlığı % 50 artmıştır.
4. Kortikal stromada 1/3 subkortikal stromada 5 kat artış vardır.
5. Over hilus hücrelerinde 4 kat artış vardır.

Normal kadınlarla karşılaştırıldığında anovülasyonu mevcut olan hastalarda LH'nin hem salınım sıklığı hem de salınım amplitütünde bir artış bulunmuştur.FSH'nin hem salınım frekansı azalmış hem de amplitüdü düşük bulunmuştur.PCOS'de görülen bu anormallik endojen GnRH'ya karşı artmış duyarlılığından kaynaklanır.(24) Hipotalamo hipofizer sistemdeki duyarlılık artışına östron düzeylerindeki yükselme ve SHBG düzeylerindeki azalıma neden olur. İnsülün ve testosteron SHBG üzerinde inhibitör,östrojen ve tiroksin ise stimülatör etki eder.PCOS da total östrojen seviyesi artmaz. Artmış serum serbest östradiolunun nedeni SHBG' nin azalmasına bağlı serbest östradiol artışı ve periferik dokularda androstenedion üzerinden östron artışına bağlıdır.PCOS'da östradiol düzeyleri erken foliküler fazdaki konsantrasyonlara eşdeğer bulunmaktadır.(25)Artmış serbest östrojenler ön hipofizden LH salgısında artış ve FSH salgılanımında baskılanmaya neden olur.Yüksek LH düşük FSH zamanla hipofizde duyarlılık kaybına neden olabilir.(26) PCOS' da santral dopaminerjik sistemin GnRH sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkmıştır.(10-11-12) GnRH inhibe olmaz ve LH sekresyonu artar.(26) Hiperprolaktinemi PCOS'lu olguların yaklaşık %25 inde görülür.(28) Östrojenlerin hipofizer laktotrop hücrelerin büyüklük ve sayısını artırdığı için kronik östrojen sekresyonunun hiperprolaktinemiye neden olabileceği düşünülmektedir.Dopamin normal

şartlarda prolaktini inhibe eder.PCOS'da dopamin etkisinin azalmasından dolayı hiperprolaktinemi olabilir.PCOS'lu kadınların kanında Beta endorfin seviyeleri yüksek bulunmuştur.(27)Normal kadınlarda beta endorfin infizyonu LH'yı inhibe etmesine rağmen PCOS'lularda bu inhibisyon görülmez. Polikistikover sendromu overlerden androjenlerin fazla yapımı ile karakterize olan bir sendromdur.PCOS'da ultrasonografik olarak overlerde tipik olarak subkapsüler dizilimli 2-6 mm.lik foliküller bulunur.Bu foliküller asla dominant karakter kazanmadan atretik hale geçerler ve beraberlerinde hiperplastik teka interna hücreleri de vardır. FSH az salgılandığı için granüloza hücrelerinden yeterli östrodiol yapımı olamaz. Buna karşın LH nispeten fazla salgılandığından teka hücrelerinden daha fazla androstenedion salgılanır ve periferik dönüşüm nedeniyle androstenediondan östron yapımı artar.Nispeten az FSH nedeniyle aromataz enzimi aktive olamaz.Ayrıca foliküllerden olan inhibin sekresyon artışı da FSH baskılanımını artırır ama tamamen ortadan kaldıramaz. Östrojen artışı negatif feedbackle ön hipofizden gonotropin salgısını değiştirir.Sonuçta LH artışı ve FSH baskılanımı oluşur.Bu anormal gonotropin sekresyonu over androjen üretimini uyarmakta artan androjenler SHBG düzeyini azaltarak serbest östrojen ve androjen düzeylerini artırmaktadır.Sonuçta FSH düzeyleri tamamen ortadan kalkmadığı için yeni folikül gelişimi sürekli uyarılır.Ancak tam maturasyon ve ovulasyon oluşamaz.2-6 mm. çapında multiple kistler oluşur.(28)



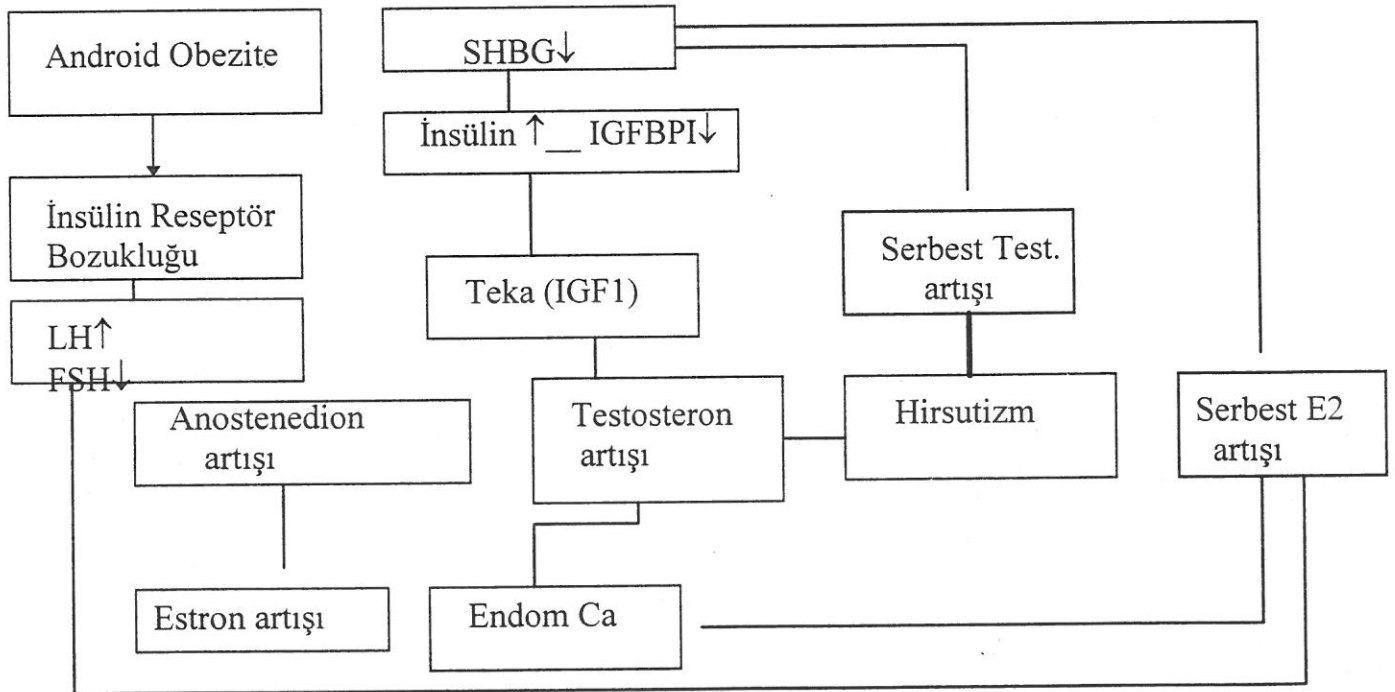
Şekil 2. PCOS'ta hormonal durum (28)

PCOS'da insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin rolü kesinlik kazanmıştır.(28)

İnsülin rezistansına yol açan başlıca iki neden periferik dokunun rezistansı ve insülinin hepatik klirensinin azalmasıdır. PCOS'dan insülin reseptörlerindeki tirozin kinaz aktivasyonundan sonraki kademelerde birtakım defektlerin olduğu ileri sürülmektedir.(29) Android obezite de hiperinsülinizm oluşmasına katkıda bulunur. Normalde over stromasındaki teka granülöz hücrelerinde insülin ve IGF1 reseptörleri vardır. PCOS'da hiperinsülineminin nasıl hiperandrojenemi yaptığı şöyle açıklanır(30).

İnsülin rezistansı sonucunda dolaşımda yükselen insülin teka hücrelerinde insülinlike growth faktör 1 (IGF1) reseptörlerine bağlıdır. IGF1 LH'ya karşı teka hücrelerinin verdiği yanıtı artırır. Bu etkinin yanısıra insülin karaciğerde SHBG ve IGF binding protein 1 sentezini azaltır. Böylece bir yandan androjen yapımını artırır diğer yandanda dolaşımdaki androjenlerin artmasına neden olur.(30). PCOS'da android obezite de hiperinsülinizm oluşmasına katkıda bulunur.(14)

Puberte ile beraber adrenal androjen yapımı başlar. Konjenital veya akkiz blok olursa bu bloğun arkasındaki androjen prekürsörleri artar. 21 ve 11 hidroksilaz enzim eksikliğinde 17 hidroksi progesteron ve androstenedion artar. 3 β hidroksiteroid dehidrogenaz enzim eksikliğinde 17 hidrokspregnenolon ve DHEAS artar. PCOS'lu kadınlarda 17 hidrokspregnenolon yüksektir. Bunun adrenal mi yoksa overyan kaynaklı mı olduğu karışıktır. Çünkü PCOS li kadınlarda da adrenal enzim eksikliği görülür. PCOS lu kadınların yaklaşık %15 inde geç başlayan konjenital adrenal hiperplezi (LOCAH) saptanmıştır. (31)



PCOS de Fiziopatogenez (30)

KLİNİK :

:PCOS de klinik bulgular

1. Hirsutismus ve Akne
- 2.İnfertilite
3. Anormal Uterim Kanama
- 4.Obezite
- 5.Akontosis nigrigans

Olguların % 37 - %41' inde obezite , %55 - %74'ünde infertilite ,%89'unda ovulatuvar bozukluklar %51'inde amenore %29'unda disfonksiyonel uterin kanama %86 sında hirsutismus %21'inde virilizm görülür.(28)

Hirsutismus:

Olguların %70'inde kozmatik açıdan rahatsız edici hirsutismus görülür.Önemli olan kıl foliküllerinin androjene olan duyarlılığıdır. Özellikle testosteronun dehidrotestosterona dönüşümünde rol oynayan 5 α redüktaz aktivitesinin önemi vardır.Sonuçta çene üst dudak şakak göğüs abdomen ve extremiteler gibi androjene duyarlı bölgelerde hirsutismus görülür.(32) Polson ve arkadaşları adetleri düzenli olan hirsutismuslu kadınların %92 de PCOS gözlemlemişlerdir.

İnfertilite :

PCOS ovaryen kaynaklı en önemli infertilite nedenlerindendir.Anovulasyon ve lüteal faz defekti nedeni ile infertiliteye neden olur. PCOS lu hastalar gebe kalsalar bile abortus oranı yüksektir.Buna neden olarak yüksek LH düzeylerinin Oosit için uygun olmayan bir ortam yaratması ve oositin prematür matürasyonu gösterilmiştir.(25)

Siklus Bozuklukları :

PCOS da tipik olarak bir siklus bozukluğu görülmez. Olguların %10'unda adetler düzenlidir. Genel olarak adet düzensizlikleri %75'inde oranındadır.Olguların %75'inde oligomenore, %28'inde hiper menore, %50 - 55'inde amenore görülür.(28)

Obezite :

Olguların % 37 -41'inde obezite vardır. PCOS'un ortaya çıkmasında da obezitenin büyük bir önemi vardır. PCOS lu olgularda android obezite vardır. Obez ve PCOS lu olguların Hirsutismus riski yüksektir.Çünkü vücut kitle endeksi arttık testosteron düzeyi de artar.Aşırı kilosu anovulatual kadınlarda bu nedenle hirsutismus daha sık görülür.(28)

Akontosis nigrikans :

Ense aksilla ve kasıklarda simetrik kadifemsi gri kahverengi verriköz hiperpigmente deri lezyonlarıdır.Hiperandrojenemi insulin rezistansı ve Akontosis nigrikans beraber bulunduğu duruma hairan sendromu denir. PCOS lu ve Akontosis nigrikans olgularda overyan vendeki testosteron ve androsetenedion düzeyleri yüksektir.(27)

TANI YÖNTEMLERİ

a-). Anamnez, Klinik Bulgu ve Belirtiler

b-) Jinekolojik Muane

c-) Ultrasonografi

d-) Labaratuar

a-) Anamnezde oligomenore, amonore ve anovulasyonun'nun menarşı takibe başlaması ve klinik oligomonore, amonore, hirsutismus, obezite, infertilte ve anovulasyon gibi bulgu ve belirtiler mevcuttur.

b-) jinekolojik muanede eğer overler büyümüş ise ele gelebilir.

c-) Ultrasonda klasik olarak büyümüş overler ve overlerde 2-8 mm.çapında en az 10 yada daha fazla folükül, over stromasında belirgin artış, tunika albiginea da kalınlığında artış, Subcortical stromada artış, over hilus hücrelerinde artış.(9)

d-) Total testosteron androstenedion %60 vakada yüksektir.

PCOS'lu olguların % 50 sinde DHEA-S yüksektir.

LH/FSH oranı 3'ün üzerindedir.Olguların %20 - 40 ında LH/FSH oranı yükselmez.

E1/E2 oranı 1'den büyüktür.

SHBG seviyesi azalmış serbest testosteron ve serbest österediol miktarı artmıştır.

Serum prolaktin seviyesi %25 vakada yükselmiştir.(28)

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARIN UZUN DÖNEM RİSKLERİ

1) OBEZİTE

PCOS lu olgularda obezitenin hiper androjenemiden öncemi yoksa sonra mı geliştiği konusu tartışmalıdır. Obezite PCOS gelişimine zemin hazırlar.Hiperandrojenemi de obeziteyi artırır.(18)

2)DİABETES MELLİTUS

PCOS lu olgularda genellikle insülin düzeyleri yüksektir.Bu da insülin rezistansının bir sonucudur.İnsülin rezistansı karbonhidrat intoleransına neden olur.Tüm yaşamları boyunca PCOS lu olguların % 15 şinde diabetes mellitus gelişme riski vardır.(19)

3) HİPERTANSİYON

Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada PCOS lu olgular 30 yıl izlenmişler ve % 39 unda hipertansiyon geliştiği bulunmuştur. Kontrol gurubunda bu oran %11 idi.(34)

4) LİPİT ANORMALLİĞİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI

Hiperandrojenizm'in serum trigliseridleri VLDL düzeylerini arttırıp HDL düzeyini düşürdüğü bilinmektedir.Androjenler ve insülin lipit profilleri üzerine sinerjik etki ederler.(35)

MALİGNİTE

Kronik anovulasyon ve tedavi edilmemiş PCOS'un endometrium kanser riskini arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir.Çünkü PCOS'da progesteron ile karşılanmamış hiperestrojenemi vardır.

Dogerty 43 PCOS'lu olgudan 16 sında malign endometrium kanseri geliştiğini saptamıştır.(36)

6) KEMİK KİTLESİNDE ARTMA:

İlk kez Dicarlo PCOS'lu ameneroik olan hastalarda diğer amenoroik hastalardan daha yüksek kemik mineral dansitesi saptamıştır. Genç kadınlarda endojen östrjenlerin yüksek olmasının trabeküler kemik dansitesini arttırdığı bilinmektedir. Böylece PCOS ta hem artmış androjenler hemde östrojenler kemik kitlesini arttırıcı özellikler gösterir. (37)

AYIRICI TANI

1) Ovaryen Androjen Salgılayan Tumörler

Özellikle kısa sürede gelişen hirsütizm ve yaklaşık üç kat artan testosteron seviyeleri unilateral palpe edilen adneksiyel kitle varlığı ile ayrılır.

2) Adrenal timörler

DHEAS seviyelri genelde 700 micgr/dl üzerinde olaması deksametazon süpresyon testine cevap alınamaması ve kompiterize tomografi ve ultrasonografi ile ayrılır.

3) Cushing Sendromu

PCOS'a ek olarak 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı akşam geç plazma kortizol düzeyi ve tek doz deksametazon testi ile ayrılır.

4) Hiperprolaktinemi

PCOS da Hiperprolaktinemi %24 oranında görülür. Yüksek prolaktin düzeylerinde hipfiz tümör olasılığında düşünülmelidir.

5) Hipertekozis

LH seviyeleri normal veya düşüktür. LH/FSH oranı normaldir. Histolojik olarak PCOS la aynıdır. Daha persistan anovilasyon ve hirsütizm vardır.

6) Tiroid Sorunları (Hipertroidizm ve hipotroidide de anovilasyon görülür. TSH ve tiroid hormonları ile Ayırıcı tanı yapılır. (10)

TEDAVİ

PCOS 'da Tedavide Amaçlar Şöyle Özetlenebilir(28)

- A) Anormal uterin kanamaların tedavisi
- B) Uzun dönem risklerinin önlenmesi
- C).Hirsutismus ve/veya Akne tedavisi
- D-)İnfertilite şikayeti olanlarda gebelik elde edilmesi.

Bu amaçlara yönelik olarak aşağıdaki tedavi yöntemleri uygulanır.

1-)Kilokaybı:

Vücut ağırlığının %15 inden fazlasının kaybı ile PCOS lu olgularda Androjen düzeyi düşer ve spontan ovulasyon sağlanır. Kilo kaybını takiben SHBG yükselir bazal insülin düşer ve spontan ovulasyon ve gebelik sağlanır.(38) Amaç vucüt kitle endeksinin 25 nin altında indirilmesidir.

2-)Metroksi Progesteron Asetat

Tipik PCOS ta anovulasyon ile birlikte düzensiz menstrasyon veya progesteron testine cevap veren bir amenore mevcuttur.Gebe kalmak istemeyen ve hirsutismus şikayeti olmayan ancak anovulasyon ve düzensiz kanama şikayeti olan hastalara öncelikle yüksek östrojenin endometrium üzerinde düzensiz etkileri göz önünde bulundurularak endometrium biopsisi yapılmalı takiben hiperplazi ve atipinin engellenmesi açısından metroksi progesteron asetat enaz 10 gün 10 mg/gün kullanılmalıdır.(28)

3-)Hirsutismus tedavisinde kullanılan ajanlar

- Oral Kontraseptifler.
- Siproteron asetat
- Gnrh agonistleri

-Spiranolaktan

-Ketokonazol

-Simetidin

-Flutamit

-Progesteron

İlaçların etki mekanizmaları;

Oral Kontraseptifler.

Hirsutismus tedavisinde en sık kombine östrojeni baskın gestagen ve androjeni zayıf oral kontraseptifler tercih edilir.Etki mekanizmaları :

a-)LH baskılanır

b-)SHBG seviyesi yükselir.Böylece serbest testosteron düzeyi azalır.

c-)DHEA-S düzeyi düşer.

Oral kontraseptifler ile sonuc almak için tedaviye 9 - 12 ay devam edilelidir. Belirgin etki 6'cı aydan itibaren gözlenir. Gestagenler arasında androjenik etkinliği en fazla olan levenorgestral , en az androjenik etkinliği olan ise dezogestraldır.

-Siproteron asetat

Kimyasal açıdan hidrosiprogestron derivesidir.Antigonatropik glukokortikoid benzeri progestesyonal etki ve antiandrojenik etkisi vardır.Anti androjenik etkisini receptör düzeyinde dolaşımdaki androjenleri azaltarak ve dolaylı olarak 5 α redüktası azaltarak yapar.Optimal etki tedavinin 9'uncu ayında ortaya çıkar.Disfonksiyonal uterin kanamalara yol açma riskinden dolayı tedavi genelde estrojenlerle kombine edilerek düzenlenmelidir.

-Ketokonazol

400 - 1200 mg/gün arası dozlarda kullanılmalıdır. P 450'ye bağı tüm enzimleri bloke ederek androen yapımını azaltır. En önemli yan etkisi hepatotoksitedir.

-Spiranolaktan

Teropatik dozda 5 α redüktazı bloke ederek testosterondan dihidrotestosteron oluşumunu bloke eder. Yüksek dozda ise p450 'e bağı enzimleri inhibe eder. En önemli yan etki potasyum kaybıdır.

Günlük doz 50 - 200 mg dir.

-Flutamit

Antiandrojendir. Esas olarak prostat kanseri tedavisinde kullanılır. Hirsutizmde 500 - 750 mg/gün dozunda kullanılır.

-GnRH agonistleri

1. Hirsutizm tedavisinde 100micgr/gün yeterlidir. Hipoestrojenizm ve osteoporoz riski vardır. Ovaryen androjen üretimini gonatropinleri baskılayarak azaltırlar. Androjen kökenli hirsutizmde etkisizdirler. SHBG seviyesini değıştirmezler.

OVULASYON İNDÜKSİYONU

A. Medikal Ovulasyon İndüksiyonu

PCOS'lu olgularda kullanılan ajanlardan ilk tecih klomefen sitirattır. Klomefen sitirat ile %80 ovulasyon % 40 -50 gebelik oluşur.Çoğul gebelik riski %6 - 17 dir.Fetalkonjentalanomalı ve dış gebelik oranı artmaz.(39) Klomifen'e dirençli olgularda gonotropinler kullanılır.Human menopozal gonatropin (HMG) ampullerinde 75 iü FSH 75iü LH vardır.Üriner human FSH larda 75 iu FSH ve 0.7 IU dan az LH vardır.Rekombinan human FSH da ise saf FSH vardır.(40) Tedavi öncesi mutlaka olguların FSH,LH ve E2 değerlerini ölçmek gerekir. HMG ile ovulasyon indüksiyonu klomifene dirençli olgularda ortalama 2 - 4 siklus sonrası başarı oranı %58 dir.Şiddetli hipersitilasyon riski %2 dir.Çoğul gebelik oranı ise %25 - 30 dur. (40) Klomifene dirençli olgularda uriner human FSH ile indüksiyonda step-up ve step-down indüksiyon teknikleri uygulanır.her ik tekniktde gebelik oranı %50 mutiple gebelik oranı %40 tır.(40)

Rekombinan DNA tekniği ile elde edilen saf FSH ise klinik kullanım olarak henüz yaygın değildir.PCOS'lu hiperprolaktinematik kadınlarda ise tedaviye ya tek başına yada klomifen ile kombine 1.25-2.5 mg/gün bromokriptin eklenmelidir.

B. Cerrahi Ovulasyon İndüksiyonu

B.1. Wedge Rezeksiyonu ile Ovulasyon Endüksiyonu

B.2. Laparoskopik unipolar koterle Ovaryen Drilling

B..3 Lazerle Ovaryen Driling

B.1. Wedge Rezeksiyonu ile Ovulasyon İndüksiyonu :

Wedge Rezeksiyonu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhall tarafından amenore etyolojisini araştırmak için yedi hastaya uygulanmıştır. Bu hastaların tamamı 6 gün içerisinde adet görmüştür.

Muteakip Siklüslerde ikisi infertil olmak üzere üç hasta gebe kalmıştır. Başlangıçta Stein ve Leventhall tarafından bu teknik menstrasyonları geri getirdiği için önerilmiştir. Daha sonraki yıllarda Wedge rezeksiyonu ovulasyon ediksiyonu için önerilmiştir. Ovulasyon ve gebelik oranları sırası ile % 70 - 56 olmasına rağmen Wedge Rezeksiyonu sonrası oluşan periovaryan peritubal adezyonların infertiliteyi ağırlaştırması nedeni ile bugün için teknik terkedilmiştir. (42)

B.2. Laparoskopik Unipolar Koterle Ovaryen Drilling

PCOS da laparoskopik cerrahi endiksiyon ilk olarak 1967 yılında Parmel ve Debrux tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar Multiple over biopsiler ile %60 ovulasyon ve %20 gebelik oranı elde etmişlerdir. (42) Cohen 1977 de 149 hastada yaptığı folikül drillingini takiben %75 oranında gebelik elde etmiştir. (43) 1984 te Gjonnaes over kapsülüne unipolar koter ile 2-4 sn süre ile toplam 4 - 10 noktada drilling uygulamış %92 ovulasyon %70 gebelik elde etmiştir. (3)

Cohen laparoskopik teknik kullanarak mümkün oldukça çok sayıda subkortikal folikülün fiziksel olarak tahrip edilmesi ile lokal ve sistemik androjen ve östrojen düzeylerinin yanısıra inhibininde azaldığını göstermiştir. Cohen'e göre bu hormonlardaki azalma hipotalamo hipofizer sistemin overden gelen uyarılara karşı eski duyarlılığına ulaşmasını sağlayarak düzenli ovulasyon ve menstrasyon gerçekleşmesini sağlar. Hatta kistlerden boşalan inhibin sayesinde over korteksinin yumuşayıp inceleyeceğini ve ovulasyon şansının artacağını öne sürmüştür. (43) 1984 yılında Gjonnaess in laparoskopik koterizasyon tekniği ile bildirdiği yüksek oranda ovulasyon ve gebelik oranından sonra tüm dünyadaki araştırmacılar Gjonnaess'in

teknikini uygulayarak eşdeğer oranda başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.(44)Bu konudaki araştırmacılar bütün teknikleri her durumda denediler .Cerahhi tekniklerin birbirlerine üstünlüklerini gösteremediler.Bazı araştırmacılar lazer ışınının over dokusunda daha derinlere penetre olabileceğinden hareketle daha avantajlı bir teknik olduğunu ileri sürmüşlerdir.(45)PCOS'da kozmetik sorunların geriletilmesi amacı ile laparaskopik overyan drilling önerilmemektedir.(46)PCOS'de endoklinolojik değişiklikler postoperatif akut olarak başlarGreenblatt ve arkadaşları androsetenedion testosteron östradiol ve LH nın postoperatif üçüncü dördüncü günde en düşük seviyeye indiğini göstermişlerdir.(44)Bazı araştırmacılar ise LH düzeyinin postoperatif 1. Günde önce yükseldiğini daha sonraki ginlerde ise giderek azaldığını FSH'da ise gidererek kalıcı bir yükselme olduğunu göstermişleridir.(45,47).

Günümüze kadar uygulanan cerrahi ovilasyon indüksiyon yöntemleri tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo 1-) PCOS'da Literatürde Yer Alan Cerrahi İndiksiyon Yöntemleri. (48)

ARAŞTIRMACI	YIL	HASTA SAYI	CERRAHİ TEKNİK	SONUÇ OVULASYON ORANI(%)	SONUÇ GEBELİK ORANI(%)
Palmer	1967		Unipolar Koter	60	20
Neurwirth	1972		Unipolar Koter	100	100
Campo	1983		Unipolar Koter	45	41
Gjonnaes	1984		Unipolar Koter	92	69
Katz	1984		Unipolar Koter	95	75
Aquoop	1985		Unipolar Koter	72	45
Greenblatt	1987		Unipolar Koter	83	67
Sumioki	1988		Punch Biopsi	86	57
Daniel	1989		Lazer	71	58
Amor	1990		Diaterni	81	52
Abdelgadir	1990		Unipolar Koter	71	34
Gürkan	1991		Unipolar Koter	71	47
Kovacs	1991		Unipolar	90	40
Rossmann	1991		nd:YAG	72	36
Naethe	1993		Unipolar	100	70
Campo	1993		Biopsi	61	56
Greenblatt	1993		Unipolar	100	88

MATERYAL METOD

Bu çalışma 1 ağustos 1995 ile 31 Mart 1997 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine infertilite şikayeti ile başvuran klinik laboratuvar ve ultrasonografik olarak polikistikover sendromu konulan 20 hastada laparoskopik unipolar koter ile cerrahi indüksiyonunun etkinliği ovulasyon ve gebelik oranları açısından değerlendirildi. Bu çalışma aşağıda yazılı şartları taşıyan hastalarda yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 20 - 40 yaş arası infertil hastalar
2. Ultrasonografik olarak Polikistikover tanısı alanlar (Etrafı su kapsülleri kistlerle çevrili ortası yoğun sahalar)
3. Menstruasyon düzensizliği olanlar
4. Serum LH ve Androjen Düzeyleri yüksek olanlar
5. SHBG seviyesi düşük olanlar
6. Anovulasyon, luteal faz defekti gösterilenler (Midluteal progesteron 5ng/ml az olanlar ve en az iki günlük faz dışı endometrium biopsisi olanlar)
7. Diğer infertilite nedenleri saptanamıyanlar (Hipotroidi, Hipertroidi, endometriosis, PID, vb....)
8. En az iki yıllık infertilite ve diğer medikal ovulasyon indüksiyon ajanlarına cevap alınamamış vakalar.
9. İdeal vucut kilosunun %20 üzerinde olanlar veya vucüt kitle indeksine göre 30 kg/m^2 üstünde olan vakalar.

Çalışmaya alınmama kriterleri

1. 20 yaş altında ve 40 yaş üzerinde infertil hastalar
2. 2'yıldan daha kısa infertilite şikayeti olanlar ve daha önce klomifensitrat ve HMG kullanmamış hastalar
3. Sigara içen infertil ve polikistikover tanısı alanlar
4. Bilinen diğer infertilite şikayeti olan hastalar (Hipotroidi, Hipertroidi, endometriosis, PID ve erkek faktörü olan hastalar)
5. Ovulatuvar olan hastalar
6. Sekonder İnfertilite tanısı alan hastalar
7. Klinik ve labaratuvar olarak tam olarak polikistikover tanısı konulamayanlar

Laproskopik cerrahi indüksiyon amacı ile yukarıda yazılı şartları taşıyan 20 hasta preoperatif pie medikal ultrason ile 7.5 Mhz abdominal proba sonografik olarak polikistikover tanısı kesinleştirildi.(Subkapsüler kistlerle çevrili ortası yoğun sahalar).Preoperatif ve post operatif 1. Gün ve ilk bir ayda her hafta (total testosteron, LH, FSH, Progesteron, dehirotestosteron, DHEA-S, Androstenedion, SHBG ve E2 ölçüldü.Daha sonraki iki ayda ise sadece progesteron midluteal fazda ölçüldü.)

Cerrahi indüksiyon sonrası siklusun 5-9'uncu günleri arası klomifensitrat 100 mg/gün per oral, postoperatif 12 siklus boyunca gebelik elde edilinceye kadar vermeye çalışıldı.Gebelik elde edilince progesteron kesildi.Gerektiğinde ise HMG, HCG saf FSH veya GNLH analogları ilede desteklendi.Vakalar operasyondan sonraki 1 yılda ovulasyon ve kümülatif gebelik oranları açısından takip edildi.Araştırmada kullanılan hormon analizleri İnönü Üniveristesi Tıp Fakültesi laboratuvarında ölçüldü.Total testosteron RIA elisa yöntemi ile , diğer hormonlardan

E2, Progesteron , SHBG, Dihidrotestosteron, Androstenedion, DHEA-S, LH, FSH, DPC imulit kitleri ile çalışıldı normal folükular faz değerleri olarak Ttestosteron 0.3 - 3 nmol/Lt, SHBG 40 - 100 nmol/Lt, E2 40 - 266 pgr/ml, FSH 2-10 iu/Lt, DHEA-S 2-10 nmol/Lt, LH 2 - 12 iu/Lt , dehirotestosteron 0.35 - 1 nmol/Lt, androstenedion 1 - 6 nmol/Lt,progesteron ise 3 nmol/Lt den daha düşük değerler olmak üzere kabul edildi.

LAPAROSKOPİ TEKNİĞİ:

Hasta uyuduktan sonra batın antiseptik solüsyon ,ile temizlendi trokarın sokulacağı intra umblikal bölge yarım ay şeklinde kesildi.Herhangi bir komplikasyona meydan vermemek için batının alt kısmı kaldırılarak batın içine sokuldu dakikada bir litre CO2 (karbondioksit) gidecek şekilde 2-4 litre CO2 gazı verilmesini takiben hasta 10-15 derecelik trendelenburg pozisyonuna alındı.10 mm.lik trokar batın içine sokuldu.Trokardan optik ışık kaynağı geçirildi.Batın içi organlar gözlendi.İkinci trokar giriş yerinin damarsız alanda tespit için batın içindeki optik kaynak batın duvarına tutularak damar refleksi alınarak damardan uzak bir yerden kesi yapılarak batına girildi.Önce karaciğer safra kesesi gibi alanlar yani üst batın incelendi.Burada geçirilmiş enfeksiyonlar sonrası çıkan yapışıklıkların olup olmadığı araştırıldı.Sonra pelvis pelitonu ve genital organlar değerlendirildi .Önce uterus unönarka yüzüne bakıldı. Endometriozis, myom, pid, salpengitisismika nodoza gibi patolojiler araştırıldı steril metilen mavisi ile tüplerin açık olup olmadığı hidrosalpins ve peritubal adezyonların olup olmadığı araştırıldı.(50).Laparoskopik ovarian dirling yöntemi olarak Gjønnaes'in 1984'te bahsettiği teknik biraz modifiye edilerek uygulandı.Atravmatik grasprla ligamentum ovarii proprium tutulup unipolar iğneli koter ile over yüzeyine yumuşak bir basınçla yaklaşık bir saniye süre ile 2-4 mm.derinlikle3-5 mm. çapında 4-10 adet kist mezo ovaryuma en fazla 8-10 mm.yaklaşarak kuagüle edildi.

Böylece muhtemel kanama overyen beslenme bozukluğu ve termal hasar minimuma indirilmiş oldu. Post operatif muhtemel yapışıklığı önlemek için işlemten sonra batin heparinli mayi ile yıkandı ve erken mobilize edildi. Sonçlar ortalama (+,-) SD olarak verildi . Uygun olan yerde varyans analizi (ANOVA) student testi, Neuman Keuls ve Kikare testleri kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastada ortalama yaş 24 ± 2 idi. Hastalar vücut kitle indeksine göre 30 kg/m^2 den büyük veya ideal kiloların % 20 fazlası obezite(14) androjenlere duyarlı bölgelerde tüylenme artışına ve Ferriman Gallway'in skora göre 12 puan ve üstü hirsutismus olarak kabul edildi (22). Hastaların klinik özellikleri tablo ikide sunuldu buna göre toplam 20 hastadan 9 (%45) vakadan obezite 13 (%65) hirsutismus, 16 (%80) vakada dismenore, 17 (85) vakada anormal uterin kanama ki 17 vakadan 3 tanesinde, (%15) Amenore 12 tanesinde (%60) oligomenore 1 (%5) tanesinde hipomenore 1 (%5) tanesinde polimenore vardı. 20 hastanın 3 (%15) tanesinde adetleri düzenliydi. Ve hastaların tamamı 2 yıldan korunmadıkları halde infertil idi.

Hastanın Klinik Özellikleri Tablo 2'de sunuldu.

<u>Bulgular</u>	<u>Sayın</u>	<u>Yüzde (%)</u>
Obezite BMT>30 Kg/m ²	9	45
Hirsutizm	13	65
Dismenore	16	80
Infertilite	20	100
Adet düzensizliği	17	85

Tablo 2 Hastanın Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 20 PCOS'lu hastaların operasyon öncesi hormon seviyeleri

(ortalama $\pm$ SD) Tablo3'de sunuldu.I

	Hormon Seviyesi	Standart Sapma	Folikuler Faz (Normal Değerler)
Testosteron (nmol/l)	2,7	0,8	0,3-2,8
Androstenedion (nmol/l)	7.1	1,2	1-6
Dihidrotestosteron (nmol/l)	1.2	0,4	0.35-1
DHEA-S (mcmmol/l)	6.3	0,9	2-8.2
Progesteron (nmol/l)	2,4	0,2	>3
LH (IU/L)	16.7	3,3	2-12
FSH (IU/L)	6.2	1,0	2-10
SHBG (nmol/l)	34.4	5,2	40-100

Tablo 3- Hastaların ortalma Hormon Profili

Çalışmaya dahil edilen 20 PCOS'lu hastanın operasyon sonrası 1.gün ortalama $\pm$

SD hormon seviyeleri Tablo 4-de sunuldu.

	Hormon Seviyesi	Standart Sapma	Foliküler Faz (Normal Değerler)
Testosteron (nmol/l)	1,8,	0,3	0,3-2,8
Androstenedion (nmol/l)	4,7	1,7	1-6
Dihidrotestosteron (nmol/l)	0.9	0,08	0.35-1
DHEA-S (mcmol/l)	5.8	0,9	2-8.2
Progesteron (nmol/l)	2,7	0,3	>3
LH (IU/L)	19.0	2,7	2-12
FSH (IU/L)	9.4	1,1	2-10
SHBG (nmol/l)	34.1	7,8	40-100

Tablo 4- Post Operatif Birinci gün Ortalama Hormon Seviyeleri

Hormonal Bulgular

Beklenen adetten 6-7 gün önce midluteal fazda progesteron seviyeleri 10 nmol/lt nin üzeri ovulasyonun kesin göstergesi olarak kabul edildi.(51)Hastaların tamamında preoperatif LH 12 IU/L'den yüksek preoperatif 14 hastada (%70) LH/FSH oranı 2 den büyük idi. Preoperatif total testosteron 12 vakada (%60) 2,8 nmol/L den yüksek idi.DHEA-S vakaların 8'inde (%40) normalden yüksekti. Vakaların tamamında preoperatif dönemde midluteal faz pregesteron 5 nmol/lt den düşüktü.SHBG (%40) 8 vakada normalden düşüktü.FSH hastaların tamamında normal sınırdıydı.Androstenedion 9 vakada (%45) normalden yüksekti.Dihidrotestosteron 12 vakada (%60) normalden yüksekti.LH seviyesi postoperatif 1.gün artmıştır.Testosteron ve androstenedion seviyeleri postoperatif 1. Gün belirgin düşüş gösterdi. Çalışmaya katılan vakalar 20-34 yaş arasında idi. Ortalama 24 ± 1 yaş idi.Ortalama infertilite süresi 3 ± 0.2 yıld. 2-12 yıllık infertil idiler.

20 hastada ovarian driling sonrası ovulasyon oranları;Tablo-5de sunuldu;

	<u>Sayı (n)</u>	<u>Ovulasyon oranı (%)</u>
Gebelik veya Plazmaprogesteron>20 nmol/l	9	45
Plazmaprogesteron>10-20 nmol/l	7	35
Toplam Ovulasyon Gerçekleşen	16	80

Tablo 5-ovaryan'dirilig ovülasyon oranları

Ovarian driling ile gebelik oranları Tablo 6 da sunuldu.

<u>Geçen Süre (Ay)</u>	<u>Sayı (n)</u>	<u>Gebelik oranı (%)</u>
1 aydan kısa	1	5
1-3 ay	2	10
3-6 ay	5	25
6-12 ay	1	5
Toplam Gebelik	9	45

Tablo 6- ovaryan'dirilig sonrası gebelik oranları

Tablo 5 den de anlaşılaçağı gibi postoperatif 12 haftalık takipte plazma progesteron düzeyi 10 nmol/L den yüksek olma oranı % 80 dir. Tablo 6 den de anlaşılaçağı gibi 12 aylık takipte toplam 20 hastadan 9 tanesinde gebelik oluşmuştur.

TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonu amacı ile laparoskopik unipolar koterle ovarian dirilingi ilk olarak 1967 yılında palmer ve debrux yapmıştır. (36) Bu araştırmacılar %60 ovulasyon ve %20 gebelik elde etmiştir. Sağlıklı veriler alınamaması nedeni ile anovulasyonun cerrahi tedavisi 1984'de Gjønnaes'in laparoskopik ünipolar koterle ovarian drilingine kadar terk edilmiştir. Gjønnes 1984 de cerrahi indüksiyonla ovulasyon ve gebelik oranlarını sırasıyla % 92 ve % 70 olarak açıkladı.(3) Bundan sonra dünyanın her yerinden araştırmacılar ovulasyon oranını % 70-91 gebelik oranını % 40-70 olarak açıkladılar. (44)Bizim çalışmamızda da % 80 ovulasyon ve % 45 oranında gebelik elde ettik. Bu sonuçlar İngilizce literatürde yer alan 29 laparoskopik ovarian driling çalışması ile uyumludur.(49)Laparoskopik ovarian driling ile elde edilen ovulasyon ve gebelik oranlarını ovarian Wedge rezeksiyonla elde edilen sonuçlarla benzerdir. Wedge rezeksiyon sonrası ovulasyon oranı % 52 - % 86 gebelik oranı ise % 25 - 71 dir. (42)Wedge rezeksiyon ile laparoskopik driling arasındaki en önemli fark gelecekteki fertilité yeteneği ve adezyon oranıdır. Gürkan (55) ve arkadaşları laparoskopi sonrası hafif intraperitoneal adezyon oranını % 19-27 olarak belirtmişlerdir.Wedge rezeksiyon sonrası ise periovaryan yoğun yapışıklıklar % 30-35 dir. Bu nedenle cerrahi ovulasyon indüksiyon amacıyla wedge rezeksiyon bu gün için terk edilmiştir. (44)Laparoskopik unipolar ovarian drilingde olduğu gibi wedge rezeksiyon lazer tedavisi veya multipl punch biopsi sonrası da elde edilen endokrin sonuçlar benzerlik gösterir. (42,44,45)Biz laparoskopik dring ve wedge rezeksiyon sonrası 1. günde total testosteron seviyelerinde anlamlı bir düşüş bulduk. Rossmanith ve arkadaşları da (45) benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Daniel ve Miller (47) aynı sonuçları elde edemediklerini bildirmişlerdir. DHEA-S serum seviyeleri ovarien

drilingi takiben 1. gün farklılık göstermiştir. Armor (52) ve arkadaşları elektrokoter kullanarak Rossmanith (45) ve arkadaşları laser kullanarak DHA-E-S seviyelerinde hiçbir değişiklik tesbit edememişlerdir. Bizim çalışmamızda da operasyondan 24 saat sonra elde edilen DHEAS seviyeleri Weise (53) ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi belirgin olarak düştü. Wedge rezeksiyon (41) sonrası da ortalama DHEA-S seviyeleri de düşüş göstermiştir. Bazı yazarlar (44,45,47) elektrokoagulasyon ve lazer tedavisini takiben FSH seviyelerinde yükselme bulmalarına rağmen bazıları da (54) hiçbir değişiklik bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda postoperatif birinci gün ortalama FSH seviyesinde yükseliş görüldü. Greenblatt ve Casper (44) elektrokoter ile Rossmanith (45) laser ile Sumioki (54) ve arkadaşları da multiple punch rezeksiyonu ile ortalama LH seviyelerinde postoperatif 1. gün düşüş saptamışlardır. Biz çalışmamızda postop 1. gün ortalama LH seviyelerinde yükseliş saptadık. Naether (53) ve arkadaşları da postoperatif 1. gün LH seviyelerinde yükselme saptamışlardır. Greenblatt (44) ve arkadaşları androstenedion, total testosteron ve LH'nin ameliyat sonrası 3. ve 4. günde en düşük düzeye indiğini göstermiştir. Laparoskopik unipolar ovaryen driling sonrası oluşan adezyonlar minimal ya da hafif bulunmuştur. (13,21) Lazerle tedavi sonrası adneksiyal adezyon oranı %0-80 arasındadır (45). Unipolar koter ile %17-85 civarında bulunmuştur. (44) Laparoskopik driling lazer tedavisinden uygulanım olarak daha kolay ve ucuzdur. Postoperatif adneksiyel yapışıklık minimal ya da hafif düzeydedir. Elektrokoter ile belki daha fazla over dokusuna müdahale edildiğinden etkisi daha uzun sürer. (53) Bizim çalışmamızda da sezeryan ile doğurtulan bir hastada hiçbir yapışıklığın olmadığını gözledik. Çalışmamızda 12 haftalık postoperatif izlemde ovulasyon oranı % 80 idi. Plazma progesteron seviyesi postoperatif 2

hafta sonra artmaya başladı. Bu bulgu Gjonnaes (3) ve arkadaşlarının Asbjorn aakvaag (51) ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumludur.

Laparoskopik unipolar overyen drilingin kesin mekanizması bilinmemektedir. Gjonnaes (3) küçük kistler içeren over korteksine müdahale ile ovulasyonun oluştuğunu gözlemiştir.

Laparoskopik Cerrahi İndüksiyonun Muhtemel Ovulasyon Mekanizmaları: (49)

1- Yüksek androjen içeren polikistik over folükül sıvı drenajı akut olarak intraovaryan androjen ve inhibin seviyelerini düşürür.

2- Azalmış androjen ve inhibin Fibritik over kortexisinin yumuşamasına ve incelmesine yol açar, böylece preovulatuvar folliküllerin kortex yüzeyine göçü kolaylaşır.

3- Atretik folüküllerin koagulasyonu androjen üretimini belirgin olarak sınırlar.

4- Lokal androjen azalımı androjenlerin folükül maturasyonu engelleyici özelliği azaltır.

5- Azalmış androjen seviyeleri azalmış folüküler periferik androjen seviyelerine bu da azalmış ostrejen seviyelerine neden olur. Sonuçta (+) feedback ile LH üretiminin azalmasına neden olur.

6- Sekonder olarak azalmış ovarian inhibin de FSH da artışa neden olur. Sonuçta LH-FSH oranı normale döner.

İnfertilite şikayeti olan PCOS'lu olgularda ovulasyon indüksiyonu amacıyla ilk tercih Clomifen sitrattır. PCOS'ta Clomifen sitratla ovulasyon oranı %67-76, gebelik oranı ise %30-61 civarındadır. (39) Clomifen sitratla başarısızlık durumunda HMG, saf FSH

veya GnRh agonistleri ile indüksiyon denenir. Bizim çalışmamızda da iki yıldan fazla evli olan primer infertil çiftler cerrahi indüksiyon öncesi tüm yöntemleri denemiş ve başarısız olmuşlardır. Literatürde de bahsedildiği gibi cerrahi ovülasyon indüksiyonu Clomifen sitrata dirençli veya ovaryan multi folüküler hiperstimulasyon vakalarında önerilir. (49)

PCOS da LH seviyesi yüksek ($LH > 12 IU / lt$) olgularında LH seviyesi normal olgulara göre ovulasyon indüksiyonunda daha düşük ovulasyon ve gebelik oranları elde edilmiştir. Bu hastalarda abortus oranları da yüksektir. (56)HMG veya saf FSH ile yapılan medikal ovulasyon indüksiyonu ile ovarian drilingde de elde edilen ovulasyon oranları birbirine yakındır.(%58-67 civarındadır) Buna rağmen laparoskopik driling sonrası elde edilen gebeliklerde abortus oranı daha düşük doğum oranı daha yüksektir. Çoğul gebelik oranı artmamıştır. HMG veya FSH ile indüksiyon sonrası abortus oranı % 20 çoğul gebelik oranı % 15 - 20 civarındadır (41).Dabirashrafi (57) ve arkadaşları driling öncesi HMG resistan olan folüküllerin driling sonrası HMG'e sensitif hale dönüşmesini gözlemişlerdir. Hatta driling sonra daha düşük HMG ve daha kısa HMG indüksiyonuna ihtiyaç duymuşlardır. (62)Laparoskopik ovarian driling ve uzun dönem GnRh analoglarıyla tedavi sonuçları karşılaştırıldığında laparoskopik driling ve GnRh analogları farklı mekanizmalar üzerinden LH / FSH oranını düşürdüğü bulunmuştur. (49)Kovaks (59) ve arkadaşlarına göre laparoskopik cerrahi indüksiyon sonucu overler gonotropinlere daha hassastır. Daha kaliteli oosit elde edip endometrial reseptivite daha yüksektir. (63).

Sonuç olarak laparoskopik cerrahi indüksiyonun tıbbi ovulasyon indüksiyonuna göre üstünlükleri aşağıdaki gibi özetlenebilir (49):

- 1- Laparaskopik yaklaşımda çoğul gebelik oranında artış olmaz.

2- Bir tek müdahale ile birden fazla ovulatuvar sikluslar elde edilir.

3- Abortus oranı daha düşüktür.

4- Pahalı ilaçlar gerektirmez.

5- Monoovulatuvar sikluslar elde edilir.

6- Çok az takip ve moniterizasyon gerektirir.

7- Laparaskopi ile diğer infertilite faktörleri de (miyom, endometriozis, p.i.d. vb.) gözlenip yüksek doğum oranı elde edilir.Laparoskopik ovaryen drilingin muhtemel dezavantajı ise bu müdahale sonuçta bir cerrahidir ve driling sonrası ovaryen atrofi olabilir. (49)Çalışmamızda da kaydedilen 6 haftalık abortusta LH seviyesi 12 IU/lt den yüksekti.

Hiçbir vakada hipersitümülasyona rastlanmadı.Konjenital anomaliye rastlanmadı. İngilizce literatürde belirtilen diğer 29 laparoskopik cerrahi indüksiyonlarda da konjenital anomali oranında artışa rastlanmamıştır.Driling sonrası abortus oranını Gjonnes (3) 89 vakalık çalışmasında % 10 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda daha düşük oran (%5) çıkmasının nedeni yetersiz vaka sayısına bağlı olabilir.Miada ulaşan ve doğum yapan cerrahi indüksiyon vakalarının hiç birisinde gestasyonel diabet ve preeklamsiye rastlanmamıştır. Literatürde Abdulgadir (59) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel diabet ve preeklamsi oranında hafif artışa rastlanmıştır. Sırasıyla % 8 ve % 11.Postoperatif 1. Günde elde edilen SHBG seviyelerinde bizim çalışmamızda belirgin bir düşüş saptanmadı.Çalışmamıza katılan 20 hastanın 13 tanesinde belirgin hirsutizm şikayeti vardı. Postoperatif 1 yıl takipe bu vakalardan 4 tanesi gebelikle sonuçlandı. Diğer 9 hastada hirsutismus şikayetinde azalma olmadı.Gjonnes(3), Daniell ve Miller'in (47) ovulasyon indüksiyonu amacıyla ovaryan driling uyguladığı vakalarda aknenin zaman içinde

hafiflediğini ama hirsutizmin almadığını gözlemişlerdir. Bu nedenle günümüzde tek başına ovarian drillingin hirsutismus tedavisinde yeri yoktur.(43)Çalışmaya alınan 20 hastadan menstrasyonu düzenli olan 3 hasta ve ilk üç ayda gebe kalan 3 hasta dışarıda tutulmak şartıyla 14 hastadan 6 tanesinin menstrosyan düzeni normale döndü bu oran % 40 dır. Ovaryan drilling uygulanan ve ingilizce literatürde yer alan 29 çalışmada menstrel sikluslerin ortalama düzelme oranı % 52 dir. (49)LH / FS > 3 olma oranı PCOS teşhisinde mutlak kriter değildir. Çalışmamızda 14 hastada preoperatif dönemde LH / FS oranı 3 ün üzerindeydi. Postoperatif 4. Haftada LH / FSH oranı vakaların % 60 'ında normale döndü. Literatürde PCOS teşhisinde LH/FSH > 3 olma oranı % 60 - 80 dir. (28)Bizim çalışmamızda androjenlerin yüksekliği genel olarak % 55 dir. DHEA-S yüksekliğini % 40 vakada tesbit ettik. Literatürde bu oran % 50 dir. Total testosteron ve androstenedion % 60 vakada yüksek bulundu. Literatürde bu oran % 55 - 74 civarındadır. (28)Grafik 3,4,5 de görüldüğü gibi PCOS'lu olgularda postoperatif total testosteron ve androstenodion seviyeleri anlamlı derecede düşüş göstermiştir .($P < 0,05$). Serum LH seviyeleri ise anlamlı derecede düşüş göstermedi. ($P > 0,05$).Bizim çalışmamıza benzer sonuçları Aagvaag (51) ve arkadaşları Greenblatt(44), Gjønnaes(3) vb. araştırmacılar da elde etmişlerdir.Grafik 1 ve 2 de görüldüğü gibi postoperatif üçüncü haftada progesteron belirgin artış kaydetti. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır.($P < 0,05$). Gjønnes ve Sumuoki de progesteronu 2. Haftadan itibaren artmış olarak bulmuşlardır.Tablo III de de görüldüğü gibi postoperatif 12 haftalık izlemde ovulasyon oranı % 80 dir. Bu oran operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlıdır. ($P < 0,05$). Gjønnaes, Greenblatt, Katz, Daniel de % 70 - 100 oranında bulmuştur. (3,44,47)Tablo IV den de görüldüğü gibi gebelik oranımız % 45 dir. Campo, Amor ve Abdülgadir de gebelik oranını % 34 - 75 arasında bulmuşlardır. (48)Elektrokoter

ile ovulasyon indüksiyonunu hormonal tedaviyle başarısızlık durumunda, hiperstimülasyon veya çoğul gebelik riski olduğunda önerilmelidir. Sonuç olarak yaptığımız çalışma sonuçlarının daha önce yapılmış çalışmalarla birlikte değerlendirecek laparoskopik ovaryan dirilingin uygun seçilmiş vakalarda, özellikle iki yıl medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda düşünülmesi gerektiğini öneriyorsuz.

SONUÇLAR

Primer infertilite olarak kabul edilen PCOS lu olgulara uygulanan cerrahi indüksiyon ile plazma progesteron seviyesi postoperatif ikinci haftada operasyon öncesine göre anlamlı derecede yüksekti. ($P < 0,05$). Grafik I-II'de gösterildi.

Operasyon sonrası birinci günde plazma testosteron ve serum androstenedion seviyelerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. ($P < 0,05$). Grafik III-IV'de gösterildi.

Dehidrotestosteron DHEA-S seviyelerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($P > 0,05$). SHBG seviyesinde postoperatif birinci gündeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($P > 0,05$).

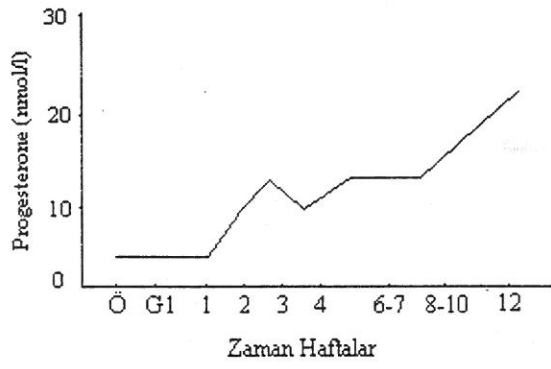
LH değerlerinde postoperatif birinci günde yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($P > 0,05$). Grafik V'de gösterildi.

FSH değerlerinde postoperatif birinci gündeki yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($P > 0,05$). Grafik VI 'da gösterildi.

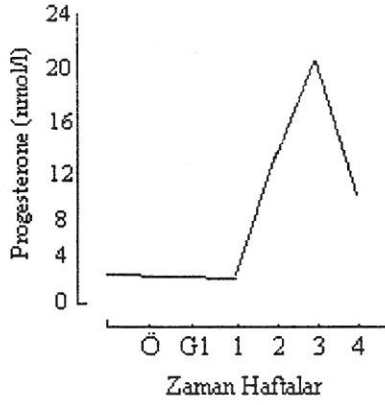
Postoperatif ikinci haftada LH değerleri normale döndü. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır. ($P < 0,05$). Grafik V'de gösterildi

Hiç bir vakada hiperstümilasyon gelişmedi. Bir gebelik 6 haftalık abortusla sonuçlandı. Hiç bir vaka çoğul gebelikle sonuçlanmadı. 12 aylık postoperatif takipte 9 gebelik oluştu. Hiç bir preterm ile posterm gebelik preeklamsi ve gestasyonel diyabet olgusana rastlanmadı. Sekiz gebeden yedi tanesi doğum yaptı. Dört erkek bebek 2900 - 3300 gr. Aralığında ortalama 3100 ± 100 gr. 3 kız bebek 3000 - 3450 gr. Aralığında ortalama 3150 ± 100 gr. Olarak doğurtuldu. Halen bir hasta 19 haftalık normal gebelik

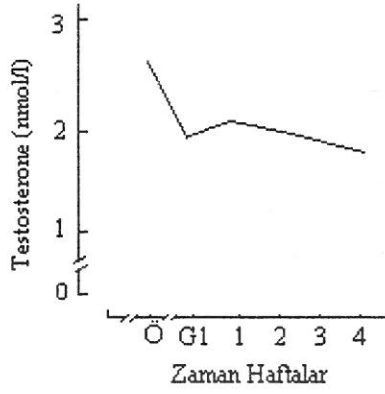
tanısı ile takip ediliyor. Bir hasta kıymeli bebek tanısı ile (12 yıllık infertil olgu). Doğrudan sezaryana alındı, diğer altı vaka vajinal yol sağ medioletaral epizyotomy ile doğurtuldu. 20 hastanın tamamında laparaskopi esnasında tüplerden steril metilen mavisi geçişi gözlendi. Hirsutismus şikayeti olan 13 hastanın hiç birinde hirsutismus şikayetinde azalma olmadı. Dismenore şikayeti olan 16 hastadan 4 tanesinde postoperatif dismonere şikayetinde azalma gözlendi. Cerrahi müdahale öncesi adet düzensizliği olan 17 hastadan 6 tanesinde menstrasyon düzeni normale döndü. Bu orana postoperatif ilk 3 ayda gebe kalan üç vaka dahil edilmedi.



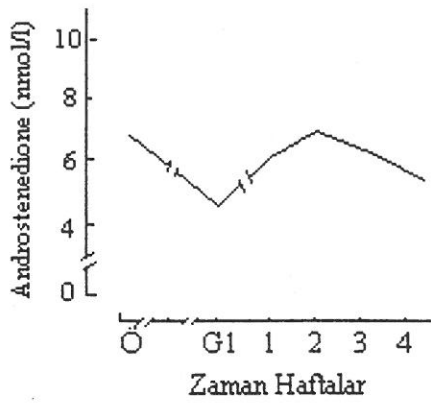
Grafik I



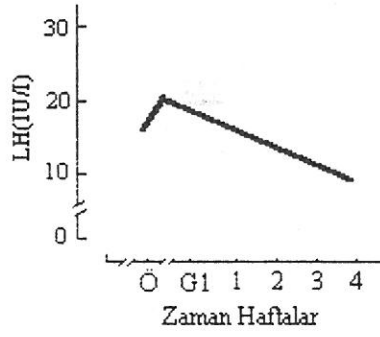
Grafik II



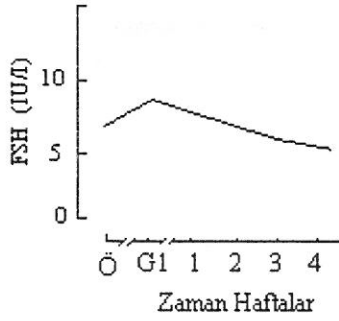
Grafik III



Grafik IV



Grafik V



Grafik VI

Grafik I-VI 20PCOS'lu sendromlu olgunun ortalama serum progesteron, testosteron, androstenedion, folikül stimule hormon, lüteize hormon seviyeleridir. Ö, ameliyat öncesini gösterir. D₁ ameliyat sonrası 1'inci gün ve mütakip haftalık aralıkları gösterir.

ÖZET

Bu çalışma Ağustos 1995 ile Mart 1997 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, en az 2 yıldan beri korunmadığı ve medikal ovulasyon indüksiyonu yöntemlerini uyguladığı halde gebe kalamayan 20 infertil PCOS'lu olgu üzerinde yapıldı.

Laparoskopik unipolar ovaryan drilling yöntemi olarak Gjonnaess tekniği uygulandı. Olgular postoperatif 1 yıl ovulasyon ve gebelik oranları açısından izlendi. Drilling sonrası ilk 3 ayda 16 hastada ovulasyon gerçekleşti. Dokuz gebelik, 1 abortus gözlemlendi. Hiperstimülasyon ve çoğul gebeliğe rastlanmadı. Postoperatif birinci gün total testosteron ve androstenedion düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). Postoperatif 2. haftada serum progesteron düzeylerinin yüksekliği istatistiksel açıdan anlamlıydı. ($p < 0.05$).

Bu sonuçlara göre medikal ovulasyon indüksiyonu yöntemlerine cevap alınamayan infertil PCOS'lu olgulara cerrahi ovulasyon indüksiyonunu öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- 1 - Stein I.F. Levandhal ML; Amenore associated with bilateral polycystic ovaries Am J Obstet Gynecology 1935;29:181-189.
- 2 - Goldzieher JW, Axelrod Jr: Clinical and biochemikal features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1963; 14: 631-3.
- 3 - Gjonnaes H, Nowmon N: Endocrine effects of ovarian electrocautery in patients with polycystic ovarian disease Br J obstet Gynecol. 1987; 94: 779-81.
- 4 - Polson DW, Wadsworth J, Adoms J, Frank S; polycystic ovaries: a common finding in normal woman. Lancet 1988; 2: 870-3.
- 5 - 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 1993; 57:505-8 .
- 6 - Clayton RN, Ogden V et al: How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. Clin Endocrinol 1992; 37: 127-30.
- 7 - Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, et al: Most women with acne have polycystic ovaries. Br J Dermatol 1989;121: 675 - 680.
- 8 - Azziz R, Dewailly D et al: Non - classical adrenal Hyperplasia: Current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 810-3.
- 9 - Saverbrei EE et al: Medical Implications of ultrasonographically detected polycystic ovaries. Clin Ultrasound 1981; 9:219-21.
- 10 - Yen SSC, Velamuri et al: Inappropriate secretion of follicle stimulating hormone and Luteinizing hormone in polycystic ovarian disease J.Clin Endocrinol metab 1970; 30:345-360.
- 11 - Adams J, Polson DW et al: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J 1986; 293:355-7.

- 12 - Ehrmann DA, Rosenfield RL: An endocrinologic approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1,120-3.
- 13 - Coulam CB, Annegers JF: Breast cancer and chronic anovulation syndrome and associated neoplasia, *Obstet Gynecol* 1983;61: 403-5.
- 14 - Barnes RB, Rosenfield RL et al: Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559.-61.
- 15 - Duanif A, Scully RE, Andersan RN, Chapin DS, Crowley WF: The effects of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in women: Evidence from a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 59: 389 -94 .
- 16 - Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, McConnell TG, Malin LR: Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil. Steril.* 1991; 55: 486-90.
- 17 - Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ: The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil. Steril* 1988; 50: 197-212.
- 18 - Elkind-Hirsch KE, Valdes CT et al: Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normally cycling women. *Fertil. Steril.* 1992; 55:486-88.
- 19 - Smith S, Ravniar V A et al: Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil. Steril.* 1987; 48:72.-74.
- 20 - Kiddy DS, Hamilton-Fairley D et al: Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: Correlation with serum insulin and insulin-like growth factor. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 757.-60.
- 21 - Barbieri RL, Makris A et al: Insulin stimulates androgen accumulations in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984; 64:735.-38.
- 22 - Ferriman D, Purdie AW: The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *J Clin. Endocrinol.* 1979, 11: 291-7.

- 23 - Herbert CM, Hill GA, Diamond MP: The use of the intravenous glucose tolerance test to evaluate nonobese hyperandrogenemic women. *Fertil. Steril.* 1990; 33: 647-50.
- 24 - Erickson Gf, Magoffin DA, Dyer CA: The ovarian androgen producing cells: A review of structure/function relationships. *Endocr Rev* 1985; 6:371-74.
- 25 - Imse V, Holzapfel G et al: Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassay. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 1053.-55.
- 26 - Quigley ME, Rahaff JS, Yen SCC: Increased LH sensitivity to dopamine inhibition in PCOS. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1981; 652: 231-235.
- 27 - Selfer DB, Collins RL: Current concepts of beta endorphin physiology in female reproductive dysfunction. *Fertil. Steril.* 1990; 54: 757-60.
- 28 - Speraff L, Glass RH, Kase NG (Eds): The ovary from conception to senescence, anovulation, hirsutism, obesity, induction of avulation, clinical assays. In 'clinical Gynecologic Endocrinology and infertility' Williams Wilkins Comp. Baltimore USA, 1989; P. 121-164, 225-232, 233-264, 445-460, 583-610, 621-649.
- 29 - Ciaroldi TP, El Roely A, Madar 2 et al: Cellular mechanisms of insulin resistance in PCOS: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 577-80.
- 30 - Bergh C, Carlsson B et al: Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor 1 and insulin. *Fertil. Steril.* 1993; 59: 323.-26.
- 31 - Toscano V: Hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 153-56.
- 32 - Chetkowski R, Chang J, De Fazio J et al: Origin of serum progestins in PCOD. *Obstet. Gynecol*, 1984; 64: 27-30.
- 33 - Dahlgren E, Jhansson S 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.* 1992; 57:505.-10.

34 - Hauner H, Ditschuneit HH et al: Distribution of adipose tissue and complications of obesity in overweight women with and without hirsutism. *Disch. Med Wochenschr* 1987; 112: 709-15.

35 - Wild RA, Grubb B et al: Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil. Steril.* 1990; 54: 255.-57.

36 - Jackson RL, Dockerty MB: Stein-Leventhal syndrome: Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73: 161.-67.

37 - Di Carlo C, Shohom Z et al: Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil. Steril.* 1992; 57: 314.-20.

38 - Kiddy DS, Hamilton - Fairley D et al: Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol* 1992; 36 :105-110.

39 - Franks S, Adams J, Mason H, Polson D.
Ovulation disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet. Gynaecol.* 1985; 12 - 605 - 33.

40 - Cotonnec JY, Porthet HC, Beltrami V et al:

Clinical pharmacology of recombinant human FSH. *Fertil. Steril* 1994; 61: 669-75.

41 - Lunenfeld B, Blankestien J, Ron et al: Short and longterm survey of patients treated with HMG/HCG and follow-up of offspring. In Genazziani AR, Volpe A, Faechinette (eds).
Proceedings of the first international congress on gynecological endocrinology. *Lanc.* 1987; Parthenon : 459-61.

42 - Adashi EY, Rock JA et al: Fertility following bilateral ovarian wedge resection: A critical analysis of 90 consecutive cases of the polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 1981; 36: 320.-24.

43 - Cohan BM: Surgical management of infertility in the polycystic ovary syndrome. in: Givens JR, Anderson Rn (eds). The infertile Female. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago. 1979; 273 - 92.

44 - Greenblatt E, Casper RF, Endocrine changes after Laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. Am J. Obstet, Gynecol 1987; 156; 279 -85.

45 - Rossmanith WG, Keckstein J, Spatzier K, Lauritzench. The impact of laser surgery on the ganatiopin secretion in women with polycystic ovarian disease clin. Endocrinal. (oxf) 1991; 34 223 - 30.

46 - Goldzieher JW: Polycystic ovarian disease. Fertil. Steril. 1981; 35: 371 - 394 .

47: Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by Laparoscopic laser vaporisation Fertil. Steril. 1989; 51 232 - 6.

48 - Reproductive Endocrinology. Kamvan S. Moghissi MD, WB Sannders compy March 1992; 199.-203.

49 - Donesky MD. Eli YY. Adashi MD. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary sendrome wedge resection revisted inthe age of laparoscopy. Fertil. Steril 63 No:3 March 1995; 446 - 57.

50 - Qevleu D. Chapronch: Complication of gynecologic laparoskopik surgevy. current opinion in obstetric and gynecolgy 1995; 7 257 - 261.

51 Asbjron akvaag hormolnal response to electrocontery of the ovary the patients with polycystik ovarian disease. BR. Journ Obstet Gyno. December 1985; Vol 92 P 1259-65.

52 - Armar NA. MC Gorigle HHG. Honour J. Holawing P. Jocabs HS. Zachelin GCL. laparoskopik ovarian diatery in the management of anovulatory infertility in women with polycystik overles endocrine changes and clinical autcame. Fertil. Steril. 1990; 53: 45 - 9.

- 53 - Olaf GJ. Noether Laparoscopic electro coagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. *Ferti. Steril.* Vol 60 No:1 July 1993; 92-4.
- 54 - Sumioki H. Utsunomiya T, Matsuoka K. Korenaga M, Kadota T. The effects of laparoscopic multiple punch resection of the ovary on hypothalamic pituitary axis in polycystic ovary syndrome *Fertil. Steril.* 1988; 50 : 576-72.
- 55 - Gurgan T. Kisanisci H. Yaral H. Develioğlu O. Zeyneloğlu H. Aksu T. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 1991; 56: 1176 - 8.
- 56 - Hamburg R. Armor NA. Eshel A. Adams J. Jacobs HS. Influence of serum luteinizing hormone concentration on ovulation, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome *Br. Med.* 1988; 97: 1024 - 6.
- 57 - Dabira shrafi N. Mohamad K. Behjatnia Y. Moohodami Tabrizi N. Adhesion formation after ovarian electrocauterization on patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 1991; 55 - 1200- 1.
- 58 - Kovacs G. Buckler H, Bongah M, Outch K, Burger H, Healy D et al: Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery *Br. J. Obstet Gynaecol* 1991; 98: 30 - 5.
- 59 - Abtel Gadir A, Mowafi Rs, Alaser HMI, Alrashid AH, Alonezi Om, Show RW. Ovarian electrocautery versus human menopausal gonadotropins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of polycystic ovarian disease *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1990; 33: 585 - 92.