

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

141742

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
LAPAROSKOPIK OVARYAN MULTINEEDLE INTERVENTION
(LOMNI) YÖNTEMİNİN HİRSUTİZM, ADET DÜZENİ VE
HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. SEYİT ALİ KÖSE

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hakan KAYA**

141742

ISPARTA - 2004

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, çalışmalarımda ve tezim süresince benden destek ve yardımlarını esirgemeyen, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanım, bana her zaman bir hocadan ziyade abi gibi olan Sayın Doç. Dr. Hakan KAYA'ya, Sn. Doç. Dr. Baha ORAL' a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Okan ÖZKAYA' ya, Sn Yrd. Doç. Dr. Mekin SEZİK' e, değerli arkadaşlarım, Dr. Mehmet Karcı, Dr. Ali Rıza AYDIN, Dr. Hasan ŞAHİNER, Dr. Evrim ARSLANOĞLU, Dr. Raziye DESDİCİOĞLU, Dr. Ümmühan D. TOROS, Dr. Fuat DEMİR'e;

Değerli eşim Ayşe KÖSE, kızım Hasibe N. KÖSE ve oğlum İsmail M. KÖSE' ye;

Süleyman Demirel Üniversitesi'ndeki tüm hocalarıma, doktor arkadaşlarıma ve diğer mesai arkadaşlarıma;

En içten teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Seyit Ali KÖSE

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Polikistik Over Sendromunun Tanımı	2
2.2. Polikistik Over Sendromunun Prevalansı	4
2.3. Polikistik Over Sendromunun Klinik Önemi	5
2.4. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi	6
2.5. Polikistik Over Sendromunda Tanısal Yaklaşım	10
2.6. İnsülin Rezistansı-Hiperinsülinemi ve Polikistik Over Sendromu	12
2.7. Obezite ve Polikistik Over Sendromu	13
2.8. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönemde Riskleri	15
2.9. Polikistik Over Sendromunun Tedavisi	17
2.10. Polikistik Over Sendromunun Cerrahi Tedavisi	24
2.11. Wedge (kama) rezeksiyon	24
2.12. Laparoskopik ovaryan drilling	25
2.12.1. Laparoskopik ovaryan drillingin mekanizması	29
2.12.2. Laparoskopik ovaryan drilling sonrasında gebelik	30
3. MATERYAL VE METOT	33
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
ÖZET	44
ABSTRACT	45
KAYNAKLAR	46

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların önemli bir endokrin bozukluğudur. Polikistik over sendromu tanısı konulmuş kadınlarda kronik anovulasyon ve başka bir nedene bağlanamayan androjen fazlalığı mevcuttur. PKOS üreme çağındaki kadınların % 6-10'unu, infertil kadınların ise % 35-40'ını etkileyen heterojen ve sık görülen bir durumdur. Üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, yaşam kalitesine olumsuz tesiri olan fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir hastalıktır.

PKOS'da insülin rezistansı, hiperandrojenizm, gonadotropin seviyelerinde ve dinamiklerinde olan dengesizlikler tipik bulgulardır. Polikistik over sendromu, düzensiz ovulasyon ve subfertilite için başvuran kadınlardaki anovulasyonun en sık nedeni olarak bilinmektedir. Polikistik over sendromu olan kadınlar tipik olarak düzensiz kanama, kılınma artışı, ve/veya infertilite şikayetleri ile hekime başvururlar. Bu durumlar oral kontraseptifler, siproteron asetat, flutamid, finasterid, spironolakton ve ovulasyon indüksiyonu ile tedavi edilebilir.

PKOS'da uygulanan cerrahi tedavi; menstrüel siklustaki düzensizliklerin ortadan kaldırılması, ovulasyonun başlaması ve klomifen sitrat tedavisine dirençli infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu tedavilerine olan ovaryan direncin kırılması amacıyla uzun yıllardır uygulanan bir yöntemdir. Cerrahi tedavi şekilleri farklı metotlarla yapılmaktadır. Bunlardan tarihi önemi en fazla olan ovaryan wedge (kama) rezeksiyon olup, günümüzde cerrahi tedavi yöntemleri, laparoskopik ovaryan drilling (LOD) başlığı altında toplanmıştır. LOD'de tedavide amaçlanan; ovaryan lokal etkilerin ortadan kaldırılmasıyla (ovaryan stromanın azaltılması, fazla miktardaki ovaryan kistlerin patlatılması) ovulasyonun tekrar başlaması, menstrüel döngünün düzenli olması ve infertilite tedavisinde problemin çözümüne yardımcıdır.

Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu tanısı konulmuş olan kadınlarda mevcut bilgilerden de faydalanarak laparoskopik over cerrahisi tedavilerine bir alternatif sunmak ve sonuçlarını değerlendirmektir. Yapılan cerrahi tedavi laparoskopik ovaryan multineedle intervention (LOMNI) olarak isimlendirildi. Tedavi metodu drilling yöntemleri ile benzerlik göstermektedir. Tedaviye cevapta en önemli kriter klinik ve hormonal dengesizliklerde düzelmedir. LOMNI işlemini

tanımlanan cerrahi tedavilerden farklı kılan ve PKOS'da uygulanan cerrahi tedavilere ilginin artarak devam etmesine gerekçe olacak yönün, cerrahi tedaviden beklenen sonuçların alınması ve en önemlisi de cerrahi tedavilerde en büyük sorun olan yan etki sıklığının LOMNI'de daha az olduğunun bulunmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromunun Tanımı

PKOS ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (1). Bu araştırmacılar tarafından polikistik over sendromu ile ilişkili klinik, biyokimyasal ve değişik histolojik bulgular tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal; (4'ü obez olmak üzere) amenore, şişmanlık, kıllanma artışı şikayetleri ve büyümüş polikistik overleri olan 7 olgu tanımlamışlardır. Hastaların tamamına bilateral ovaryan wedge rezeksiyon yaparak, ovulatuvar siklusu geri döndürmüşler ve wedge rezeksiyonun bu hastalığa uygun bir tedavi olduğunu yayınlamışlardır. Araştırmacılar kalınlaşmış over tunika tabakasının folliküllerin overin yüzeyine ulaşmalarına engel olduğu sonucuna varmışlardır. Stein – Leventhal sendromu terminolojisi günümüzde Polikistik Over Sendromu ile değiştirilmiştir (2). İlerleyen yıllarda bu cerrahi teknikten hastaların hepsinin yarar görmediği anlaşılmış ve sendromun birden fazla sebebinin olabileceği anlaşılmıştır. Polikistik over sendromunun tanı kriterleri günümüzde tartışmalıdır. Fakat tanıda peripubertal başlangıçlı menstrüel problemler, beraberinde klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm varlığı kriterdir. Ultrasonografik araştırmalarda polikistik over görünümünün olması tanı kriteri olarak kısmen tartışmalıdır. Polikistik overlerin tipik ultrasonografik görünümü; periferik yerleşimli 10 milimetreden daha küçük, 10 veya daha fazla sayıda kistlerin varlığıdır. Bu kistler inci tanesi şeklinde dizilim veya gerdanlık arazi olarak da isimlendirilmiştir. Overin santral stroması belirgin derecede artmıştır (4). Ultrasonografik bulgular subjektiftir. Ultrasonografide polikistik over görünümü olup menstrüel bozukluk veya hiperandrojenizm bulunmayabilir (5). Polikistik overli olan kadınların çoğunluğunda menstrüel düzensizlik belirtileri olmayabilir.

Hiperandrojenizm görülmez. Bu kadınlarda gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda hiperstimülasyon görülebilir (8).

National Institute of Child Health and Development (US-NIH) grubunun, 1990 yılında polikistik over sendromu tanı kriterleri için yapmış oldukları bir toplantıda; tanı kriterleri açısından katılımcıların çoğunluğu fikir birliğine varamamıştır (3). Bu toplantıda polikistik over sendromunun klinik ve laboratuvar bulguları hakkında konunun uzmanlarının görüşleri geniş olarak tartışılmış ve farklı bakış açıları ortaya konulmuştur. NIH tanı kriterleri olarak da bilinen bu kararlar PKOS tanısında en fazla kullanılan kriter durumundadır. Bu toplantıda verilen kararlar katılımcıların oranları da belirtilerek tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Araştırma Tanı Kriterleri (US-NIH, Nisan 1990)

Kesin veya Olasılıklı Kriterler	Muhtemel Kriterler
Hiperandrojenizm, % 64	İnsülin rezistansı, % 69
Dışlanmış diğer etiyolojiler, % 60	Perimenarş başlangıçlı, % 62
Menstrüel düzensizlik, % 52	Yükselmiş LH/FSH, % 55
Klinik hiperandrojenizm, % 48	USG’ de polikistik over görünümü, % 52
Dışlanmış konjenital adrenal hiperplazi, % 59	Klinik Hiperandrojenizm, % 52
	Menstrüel Düzensizlik, % 45

LH: luteinizan hormon; FSH: follikül stimülan hormon

Oranlar, referans katılımcıların çoğunluğunun hemfikir olduğu kriterlerdir (n=58).

PKOS tanımında kesin kriterlerin olmaması yıllar içinde bu sendromla ilişkili tanım ve tedavi değişikliklerinin oluşmasına yol açmıştır. Hollanda’da 2003 yılında yapılan ESHRE/ASRM sponsorluğundaki PKOS sempozyumunda tartışılan ve polikistik over sendromu tanısında kabul gören kriterler ayrıntılı olarak tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Polikistik over sendromu ve bununla ilişkili bozukluklar

US National Institutes of Health Kriterleri (3):

Polikistik over sendromu:

Menstrüel düzensizlik ve anovulasyon varlığı,
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi varlığı,
Hiperprolaktinemi veya tiroid hastalığının olmaması,
Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi olmaması,
Cushing sendromunun olmaması.

İdiopatik Hirsutizm:

Aşırı fazla kıl büyümesi varlığı,
Biyokimyasal hiperandrojenemi yokluğu.

*Önerilen Kriterler (European Society of Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine)**

Polikistik over sendromu tanısında aşağıdaki özelliklerden iki tanesi olmalıdır:

Ultrasonografik araştırmada polikistik overlerin varlığı,
Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm,
Menstrüel bozuklukla birlikte anovulasyon.

*Sonuçlar:ESHRE/ASRM-sponsored symposium on PCOS;1 Mayıs 2003 Rotterdam Hollanda

2.2. Polikistik Over Sendromunun Prevalansı

Polikistik over (PKO), polikistik over sendromuyla karıştırılmamalıdır. Polikistik overe herhangi bir klinik sendromda tanı konulabilir (6). Polikistik over sendromunda amenore, oligomenore, hirsutizm, anovulasyon, akne ve yağlı cilt gibi androjen fazlalığının diğer bulgularını da içeren semptom topluluğuna sahip kadınlarda polikistik overler bulunabilir. Ama toplumdaki bazı normal kadınlarda tesadüfi olarak polikistik değişikliklere rastlanabilmektedir. İlk prevalans çalışmaları başlıca hastane çalışanları ve tıp öğrencileri olan gönüllü grupta yapılmıştır (6). Bu grupta polikistik over prevalansı % 23 olarak bildirilmiştir. En iyi prevalans çalışması 1998 yılında Alabama'da yapılmıştır. 18-45 yaş arası rastgele seçilmiş 277 kadının katıldığı çalışmada öykü, fizik muayene ve hormonal değerler araştırılmış, PKOS prevalansı beyaz kadınlarda % 4-4.7, siyahlarda ise % 3.4 olarak bildirilmiştir. Tanı kriteri olarak da US-NIH kriterleri kullanılmıştır (7).

2.3. Polikistik Over Sendromunun Klinik Önemi

Klinik jinekoloji pratiğinde, polikistik over sendromu öncelikle menstrüel düzensizlik, androjen fazlalığı ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Tedavi büyük ölçüde doğrudan şikayetlere yönelik olmaktadır. Son çalışmalarda; kronik anovulasyonu ve hiperandrojenemesi olan kadınlarda diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin prevalansının arttığı gözlenmiştir. Özellikle polikistik over sendromu olan kadınlar da benzer durumla karşı karşıyadır. Metabolik kardiyovasküler sendrom (Sendrom X), koroner kalp hastalığı ile ilişkili durumlar özellikle de hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon polikistik over sendromlu hastalarda yaşamın ilerleyen yıllarında ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında polikistik over sendromu olan kadınlarda karşılanmamış östrojen nedeniyle endometrium kanseri riski artmıştır (9). Polikistik over sendromu, çoğu kadında oligomenore ve anovulasyondan sorumlu bir sendromdur. Amenorenin diğer sebepleri östrojen eksikliği sonucu oluşmakta ve bu da tanısal zorluklara yol açmaktadır. Progesteron çekilme kanaması büyük oranda yanlış pozitiflik gösterir (östrojen eksikliği olan bir çok kadında tek çekilme kanaması olabilir) (10). Hiperprolaktinemi varlığında polikistik overler ile polikistik over sendromu arasında ayrımı yapmak zordur. Yapılan çalışmalarda % 11 polikistik over sendromlu hastanın serum prolaktin seviyesi 70 IU/l üstünde bulunmuş ve bunların gonadotropin konsantrasyonları diğer polikistik over sendromlu hastalara göre daha düşük tespit edilmiştir (11). Polikistik over sendromunda semptomlar genellikle perimenarş döneminde başlar. Genellikle oligomenoresi olan yirmili yaşlardaki hastalara polikistik over sendromu tanısı konulmakta, otuzlu yaşlarda hirsutizm yakınması olanlara ise idiopatik hiperandrojenemi tanısı konulmaktadır. Erken yaşlarda daha çok menstrüel düzensizlikler görülmekte ve daha ileri yaşlarda hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır. Orta ve ileri derecede polikistik overleri olan bazı kadınlarda ovaryan fonksiyon bozukluğuna sebep olacak kadar yağ dokusu birikinceye kadar semptom görülmeyebilir. Polikistik overlerin belirgin olabilmesi için yeterli obeziteye ulaşmak yıllar alabilir. Obez kadınlarda hastalık zayıflara oranla daha geç ortaya çıkmaktadır. Polikistik over sendromunda anahtar bulgu, anovulasyon olup olguların % 50'sinde amenore, % 30'unda ise düzensiz şiddetli

kanama şeklinde kendini göstermektedir. Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların % 70'inde kozmetik açıdan rahatsız edici bir hirsutizm mevcuttur. Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, düzensiz menstrüel siklus, oligomenore ya da amenoreyi içermektedir. Polikistik over sendromunda menstrüel düzensizlik genellikle menarşla başlar (11). Polikistik over sendromunda kronik anovulasyonda anormal follikülogenezis olmaktadır. Nadiren bu sendromda spontan gebelik ve ovulasyon meydana gelebilmektedir (13-14).

Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları aşağıdaki maddeleri içermektedir (15):

1. İnfertilite,
2. Amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri,
3. Hirsutizm ve akne,
4. Endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış,
5. Hiperinsülinemi mevcut olan kadınlarda diyabet riskinde artış.

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, bu kadınlarda ayrıca sebore, akne ve alopesi (erkek tipi) görülebilir. Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebaseöz ünite üzerindeki etkisidir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla birlikte (ırk, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı) ortaya çıkmaktadır. Birincil olarak etkilenen bölgeler; yüz (çene, üst dudak, yanaklar) ve vücudun suprapubik alanıdır. Diğer alanlar; göğüs, bacak arası ve perinedir (16). Polikistik over sendromlu kadınlar diğerlerine göre daha obezdirler. Obezite ile polikistik over sendromunun kliniği kötüleşmektedir. Polikistik over sendromunda obezitenin artışı, serum total testosteron seviyelerinin yükselmesi, SHBG'de (seks hormon bağlayan globulin) düşme ve hirsutizm prevalansındaki artış ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi şişmanlık olsun olmasın menstrüel bozukluk ve akantozis nigrikans ile birlikte bulunabilir (11).

2.4. Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi

Polikistik over sendromu patogenezinde öne sürülen teoriler üç ana başlık altında toplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Polikistik over sendromu patogeneğinde öne sürülen teoriler (24).

Teori	Primer Defekt	Anormalliğin kaynağı	Mekanizma
Santral (LH) Hipotezi	LH pulse amplitüdü ve frekansında artış, LH/FSH oranında yükselme.	? GnRH pulsatilitesinde primer anormallik (hızlı pulse üretimi). ? GnRH reseptörlerinin endojen opioidlerce duyarlanması. ? LH salınımında dopaminerjik inhibisyonun azalması.	-LH sekresyonundaki artış hiperandrojenizme yol açar
Periferal (ovarian veya adrenal) hipotez	1. Ovarian veya adrenal intrensek defekt androjen üretiminde artışa yol açar ve anovulasyon oluşur. 2. İnhibin B eksikliği.	Ovarian teka hücre hipertrofisi. Granüloza hücrelerinde steroidojenik ve mitojenik anormallikler. İnhibin B granüloza hücrelerinde üretilir, lokal olarak folliküler gelişimi etkiler.	-Over ve adrenal bezde p450c17-alfa fonksiyonunda düzensizlik. Otokrin ve parakrin defekte bağlı FSH aktivitesinde over düzeyinde blokaj. -İnhibin eksikliği sonucu anovulasyon oluşur.
İnsülin/IGF hipotezi	İnsülin direnci ve hiperinsülinemi. Serbest IGF-I ve IGF-II artışı	İnsülin sinyalinde postreseptör defekt. Sistemik ve lokal serbest IGFs artışı	-Hiperinsülinemiye bağlı olarak SHBG sekresyonunda inhibisyon ve serbest androjen miktarında artış. -Hiperinsülinemiye bağlı olarak ovarian steroid yapımında direkt stimülasyon. -İnsülin ile LH'nın sinerjistik etkisine bağlı olarak teka hücrelerinin stimülasyonu ve sonrasında hiperandrojenizm ve büyük, kistik overler. -LH stimülasyonu bağlı olarak teka hücrelerinde androjen sentezinde potansiyel artış, -IGFBP-1 sentezinde süpresyon

PKOS patogeneğinde öne sürülen teoriler üç ana başlı altında toplanabilir:

- 1. Santral (LH) hipotezi:** Primer defekt LH pulse amplitüdü ve frekansında artış, LH/FSH oranında yükselmedir. GnRH pulsatilitesinde primer anormallik, GnRH reseptörlerinin endojen opioidlere duyarlanması ve LH salınımında dopaminerjik inhibisyonun azalması gibi nedenler LH salınımında artış ve hiperandrojenizme yol açmaktadır (19-107-108).
- 2. Periferal (ovarian veya adrenal) hipotez:** İntrensek ovarian veya adrenal defekt androjen üretiminde artışa yol açar ve anovulasyon oluşur. Overde teka hücre hipertrofisi, granüloza hücrelerinde steroidojenik veya mitojenik anormallikler bulunmaktadır. Over ve adrenal bezde sitokrom P-450-C17-alfa

eksikliğine bağlı olarak otokrin ve parakrin lokal defektler oluşmakta bu da overde FSH aktivitesinde blokaja neden olmaktadır (109-110). İnhibin B granüloza hücrelerinde üretilir ve lokal olarak folliküler gelişimi güçlendirir. İnhibin eksikliği anovulasyonla sonuçlanabilir (111).

- 3. İnsülin/insülin growth faktör (IGF) hipotezi:** İnsülin direnci ve hiperinsülinemi insülin sinyalinde postreseptör bir defekte bağlanmaktadır. Hiperinsülinemi SHBG salınımında azalmaya ve bundan dolayı da serbest testosteron oranında artışa yol açmaktadır (112). Hiperinsülinemi doğrudan ovarian steroid üretimini uyarmaktadır (113). Teka hücrelerine LH ve insülinin birlikte sinerjistik uyarıları, hiperandrojenizm ve genişlemiş kistik overlere neden olmaktadır (114-115). IGF-I ve IGF II artışı teka hücrelerinde LH'nın uyarılarına bağlı olarak androjen sentezini artırmakta ve insulin growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) sentezini baskılamaktadır (116). PKOS patogenezinde öne sürülen teoriler tablo 3'de özetlenmiştir.

Polikistik over dokusunun morfolojik ve histolojik araştırılması, normal kadınların overleri ile wedge (kama) rezeksiyon yapılan polikistik over sendromlu kadınların karşılaştırılması ile yapılmıştır (17). Araştırma her iki grupta primordiyal follikül sayısının aynı olduğunu, ama polikistik overlerde primer, sekonder ve tersiyer folliküllerin sayısında artış olduğunu göstermiştir. Polikistik overi olan kadınların 1/3'ünden fazlasında primer ve sekonder; % 80'inde ise erken tersiyer follikül sayısında artış olmuştur. Matür follikül sayısında azalma mevcuttur.

Polikistik overlerde erken tersiyer follikül gelişimi de dahil olmak üzere, erken follikülogeneziste follikül kurtarılmasında artış veya doğal atrezide azalma mevcuttur. Tersiyer folliküllerin atrezisinde normal kadınlara göre hızlanma ve takip eden follikül maturasyonunda engellenme vardır. Sekonder ve tersiyer folliküllerin atrezisi, fonksiyonel aktif tekal intersitisyel hücrelerin korunması ile sonuçlanır. Bu hücreler hipertrofik, aktif steroidojenik kapasiteli ve luteinizan hormon (LH) stimülasyonuna cevap veren hücrelerdir. Bu hücreler, polikistik over stromasındaki artışa katkıda bulunmakta ve androjen salgılamaktadırlar. Bir morfolojik çalışmada PKOS'lu kadınların overlerinde hiler interstisyel hücre konsantrasyonunda sıklıkla artış olduğu gösterilmiştir (14). Hiler hücreler Leydig hücrelere benzer ve puberte zamanında LH'a cevap olarak testosteron sekrete etmektedirler. Düzenli ovulatuvar

siklus; santral sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki kompleks etkileşmeye bağlıdır. Bu komponentlerden herhangi biri uygun zamanda uygun sinyali vermezse siklik fonksiyon bozulacaktır (15). Follikül stimulan hormonun (FSH) başlangıçta monotropik predominansı folliküler gelişim için esastır (18). FSH folliküler gelişimi stimüle etmekte, granüloza hücrelerinde LH (luteinizan hormon) reseptörlerini ve aromataz enzim sistemlerini indüklemektedir. Ovulatuvar LH piki, gonadotropin serbetleştirici hormon (GnRH) sıklığı ve amplitüdündeki artış ve artan serum östradiol kombinasyonuna bağlı olarak oluşan pozitif feedback ve her bir GnRH salınımına LH sekresyonunun artan cevabı ile olmaktadır. Yapılan araştırmalarda polikistik over sendromlu kadınlarda plazma LH seviyesinin genellikle yükseldiği, FSH'nın ise düşük folliküler faz sınırında olduğu sonucuna varılmıştır(15). Çalışmalar sonucunda, LH/FSH oranındaki artış polikistik over sendromunda bir marker olarak kullanılmıştır. Polikistik over sendromunda artmış serum LH'nın prevalansı % 30-90'dır (19). Taylor ve arkadaşları, klinik zeminde polikistik over sendromu tanısı alan anovulatuvar hastaların % 75'inde LH seviyesinin arttığını göstermişlerdir (20). GnRH'a artmış LH cevabı polikistik over sendromunun tipik bulgusudur (21). GnRH'a FSH cevabı ovulatuvar kontrol grubu ile aynıdır (19). Polikistik over sendromunda LH pulse sıklığının artması GnRH salınım sıklığının arttığını desteklemektedir. Yani normal ovulatuvar siklusta görülen GnRH'nın puls sıklığının folliküler fazda artması ve luteal fazda azalması, anovulatuvar polikistik over sendromunda oluşmamaktadır. Bu da GnRH salınımının düzenlenmesinde bozukluk olduğunu desteklemektedir. Polikistik over sendromu olan kadınların çoğunda hikayede, bozukluğun pubertenin hemen sonrasında belirginleştiği ve bunların bir çoğunda da düzenli ovulatuvar siklusun hiç olmadığı görülür. Hafif androjen fazlalığı olan adölesanlarda perimenarşiyal periyod boyunca, pulsatil LH, GnRH salınımlarının anormal olduğu ortaya çıkmıştır (22). Polikistik over sendromunda gonadotropin salınımında değişiklikler mevcuttur. LH salınımındaki anormalliklerin ve plazma LH ve FSH'daki siklik değişikliklerin yokluğunu açıklayan birçok mekanizma ortaya konmuştur. Polikistik over sendromunda klinik ve biyokimyasal olarak heterojen bir durum söz konusudur. Sendromun klasik tanımında, anovulasyon ile hiperandrojenizm birlikteği vurgulanmaktadır (3). Klasik sendromlu kadınlarda yüksek androjen konsantrasyonu

mevcut iken, hiç semptomu bulunmayan veya hafif semptom gösteren polikistik overli kadınlarda ortalama serum testosteron seviyesi, normal kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (23). Polikistik over sendromunda adrenal androjen sekresyonunun fazla olabileceği bildirilmişse de çalışmaların çoğunda hiperandrojeneminin ana kaynağı over olarak gösterilmiştir (23).

Serum insülin seviyelerinin plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ile orantılı olduğu bazı preliminer çalışmalarda saptanmıştır (25). PAI-1, overde kollejenazın preovulatar follikül duvarını yıkmasını engellemektedir. Eğer bu insülin/PAI-1 ilişkisi overde aktif rol alıyorsa artmış PAI-1 seviyeleri anovulasyon ile ilişkili olabilir.

2.5. Polikistik Over Sendromunda Tanısal Yaklaşım

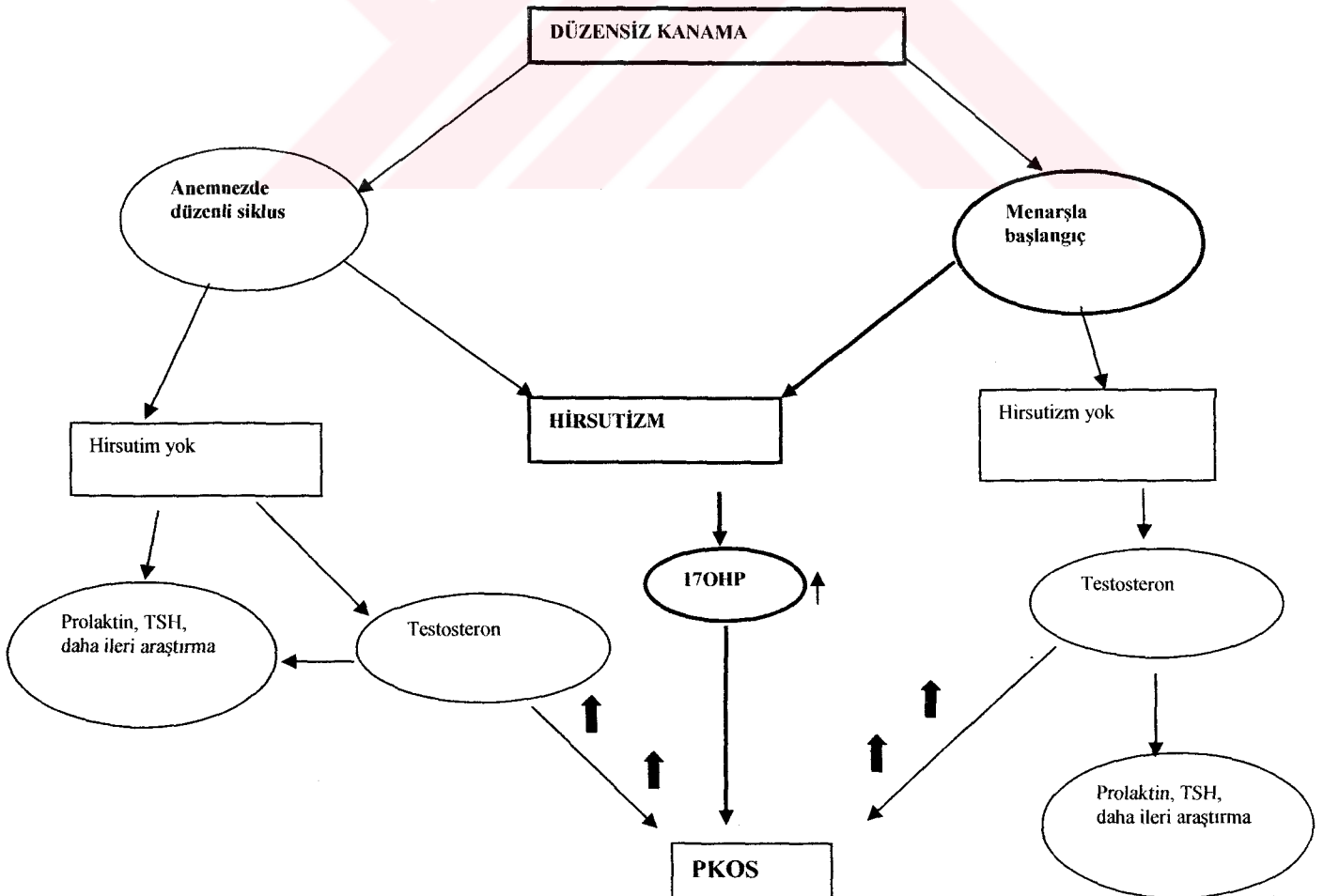
Polikistik over sendromlu kadınlar genellikle menarşla başlayan menstrüel düzensizlikten şikayetçidirler. Kural olarak senede 6 veya daha az spontan vajinal kanama öyküleri vardır. Eğer bir kadın düzenli menstrüel siklusa sahipken sekonder amenore gelişir ve androjen fazlalığı yoksa bu durum büyük olasılıkla polikistik over sendromu değildir. Bu kadında amenorenin diğer nedenleri araştırılmalıdır. Araştırmaya tiroid stimulan hormon, prolaktin ve FSH seviyelerine bakılması ile başlanabilir.

Yağlı cilt, akne androjen fazlalığının güç fark edilen işaretlerindedir. Hirsutizm ise polikistik over sendromunun androjen komponentini belli eden en önemli işarettir. Hirsutizm muayenede görülebilir ve derecelendirilebilir. Hirsutizm skorlaması için modifiye “Ferriman-Gallwey” skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlamada vücudun 9 bölgesindeki hirsutizmin şiddeti derecelendirilip toplanır. Bu bölgeler; dış genital bölge, uyluk iç kısımları, kalçalar, sırtın alt kısımları, sırtın üst kısımları, linea alba, meme başı, yüz ve göğüslerdir. Buradaki kıllanma derecesine göre 1-4 arası puan verilerek değerlendirilir. Sekiz puanın üstü hirsutizm olarak kabul edilir. Akne varsa şiddeti ve dağılımı incelenir. Erkek tipi kellik olup olmadığına bakılır. Şişmanlık açısından vücut kütle indeksi ve bel/kalça çevresi oranı hesaplanmaktadır. Bazı hastalarda akantozis nigrikans denilen cilt lezyonları olabilir. Akantozis nigrikans; meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen,

hiperpigmente verrüköz lezyonlardır. Bu lezyon, hiperkeratoz, papillamatozis ve artmış pigmentasyon ile karakterize mukokutanöz bir erupsiyondur. Polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık % 5'inde görülmektedir.

Genellikle polikistik over sendromlu kadınlar diğerlerine göre daha obezdirler. Obezite ile polikistik over sendromunun kötüleştiği klinisyenlerce bilinen bir gerçektir. Polikistik over sendromunda obezitenin artışı, serum total testosteron seviyelerinin yükselmesi, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG)'de düşme ve hirsutizm prevalansındaki artış ile ilişkilidir. Obezite insülin rezistansına sebep olmaktadır. Hiperinsülinemi obezite eşlik etsin etmesin, menstrüel bozukluk ve akantozis nigrikans ile birlikte bulunmaktadır (11). Hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve akantozis nigrikans hali HAİR-AN sendromu olarak isimlendirilmiştir. İnsülin fazlalığı ile oligomenorenin arasındaki ilişkinin sebebi androjen fazlalığının oluşturduğu anovulasyondur. PKOS'u araştırmak için başlangıçta bazı tanısal testler yapılmalıdır. Bu testler ve sıralama şekil 1'de özetlenmiştir (26).

Şekil 1. Polikistik over sendromunda tanısal yaklaşımda başlangıçta yapılması önerilen tetkikler.



PKOS'da Ayırıcı Tanı:

PKOS ayırıcı tanısı yapılırken; androjen yüksekliği ve anovulasyon ile birlikte olan klinik durumlar, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Dehidroepiandrostenodion sülfat ve dehidroepiandrostenodion düzeyleri androjen salgılayan tümörlerde çok yükselmektedir. Sürrenal tümör tanısı adrenal bezin manyetik rezonans görüntülemesi ile konulabilir. Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ayırıcı tanısında klinik tablo genelde polikistik over sendromuna benzer. Ayırıcı tanı periferik kanda 17-hidroksi progesteron düzeylerinin yüksekliğinin gösterilmesi ile yapılabilir. KAH'de en sık 21- hidroksilaz enzim eksikliği görülmektedir. İntrauterin dönemde kız bebeklerde iç genital organlar normal, dış genital organlar erkek yönünde değişiklik gösterir. Virilizasyon bulguları görülmez.

Hiperprolaktinemi, GnRH pulsasyonlarını değiştirerek gonadotropin salgısını etkiler. Östrojenin LH üzerine olan pozitif feedback etkisini engeller, adrenal kaynaklı androjenlerin salgısını uyarır. PKOS ile ayırıcı tanıda prolaktin seviyeleri önemlidir. PKOS'da % 3-12 oranında hafif, orta düzeyde prolaktin yüksekliği görülmektedir. Polikistik over sendromunda aşırı yüksek prolaktin düzeylerinde prolaktin sentezinin hipofizer patoloji kaynaklı olduğu düşünülür ayırıcı tanıda hipofiz görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır.

Cushing sendromu, devamlı olarak kortizol sekresyonu fazlalığıdır. Bu, beş farklı şekilde oluşabilir: hipofizer ACTH (adrenokortikotropik hormon) fazlalığı (Cushing hastalığı), tümör kaynaklı ektopik ACTH fazlalığı, otonom olarak kortizol salgılayan adrenal veya nadiren over tümörleri ve sonuncu olarak nadir görülen kortikotropin releasing hormon sekresyonudur. Klinisyen öncelikle, etiyojolojiyi düşünmeden Cushing sendromu (aşırı kortizol sekresyonu) tanısını koymalıdır. Cushing sendromu tanısını koymak için bazal şartlarda en faydalı ölçümler yirmi dört saatlik idrarda kortizol miktarı (10-90 ug=28-50 nmol) ve gece plazma kortizol düzeyidir (< 15 ug/dl=420 nmol/L) (117).

2.6. İnsülin Rezistansı-Hiperinsülinemi ve Polikistik Over Sendromu

Günümüzde polikistik over sendromu ile insülin rezistansı arasındaki ilişki artık iyi bilinen bir gerçektir. İnsülin tarafından uyarılmış, hücre içi glukoz alımına rezistans oldukça sık rastlanan bir durumdur (27). İnsüline bağımlı olmayan diyabet hastalarının çoğunluğunda periferik bir insülin rezistansı mevcuttur. Kronik hiperinsülinemi, hedef dokudaki problemin kompensasyonuna yönelik bir çaba sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar sırasında plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonlarında da değişiklikler oluşmaktadır. İnsülin düzeyleri serbest yağ asitleri düzeyini baskılayacak miktara erişemediği takdirde artmış yağ asitleri karaciğerde glikoz yapımının artmasına ve dolayısıyla hiperglisemiye yol açmaktadır (15). İnsülin rezistansı gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır: periferik hedef dokunun rezistansı, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artması (23). İnsülin rezistansı mevcut olan hastalarda (glukoz toleransında bozukluk veya diyabetes mellitus varlığında) klinik bulgular hedef dokudaki insülin rezistansının pankreas tarafından kompanse edilip edilemediğine göre değişmektedir. Plazma insülin düzeyleri ile kan basıncı arasında doğrudan bir ilişki mevcut olduğundan bu kompensatuvar hiperinsülinemi hipertansiyona yol açmaktadır. İnsülin rezistansı ile birlikte trigliseritlerde artış ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalma da olmaktadır (28). Polikistik over sendromlu kadınlarda periferik insülin rezistansının reseptör kinazın aktivasyonundan sonraki etapta bir defekte bağlı olduğunu düşündüren deneysel bulgular mevcuttur (29).

Polikistik over sendromunda hiperinsülinizm varlığı şişmanlıktan bağımsızdır. 1980'li yılların ortalarında polikistik over sendromunda selektif insülin rezistansı olduğu ileri sürülmüş ve 1987'den sonra oral glukoz tolerans testi (OGTT) bu hastalara tarama testi olarak önerilmiştir (36). Polikistik over sendromunda GnRH analogları ile tonik LH salınımının baskılanmasının androjen düzeylerini tamamen baskılamaması; androjen sentezini etkileyen başka faktörler olduğunu düşündürmüştür (23). PKOS'da glukoz intoleransı tüm yaş grubundaki hastalar ele alındığında, % 10 civarında bir sıklıkta saptanmaktadır. Polikistik over sendromunda insülin rezistansı ve hiperinsülineminin tam mekanizması bilinmemekle birlikte; postreseptör defekt, beta hücre disfonksiyonu ve birkaç mekanizmanın birlikte

olabileceği düşünülmüştür (23). Polikistik over sendromunda insülin rezistansı ile açıklanmaya çalışılan klinik tablolar vardır. Androjen sentezi ile insülin rezistansı arasındaki ilişkide dikkat çeken nokta androjen yüksekliği insülin rezistansına neden olabilir (23). İnsülin overden östrojen, androjen, progesteron sentezini artırır. Androjenlere olan etkisini IGF-1 (insülin-like growth faktör-1) üzerinden yaptığı düşünülmektedir. IGF-1 teka hücrelerinin LH'ya cevabını artırır. IGF-1 reseptörlerinin aktive olması androjen sentezini artırır. Yüksek insülin düzeylerinin IGFBP-1 (insülin-like growth faktör binding protein-1) düzeyini azaltması da IGF-1'in etkinliğini artırır. İnsülin duyarlılığını artırıcı ilaçların androjenleri azalttığına dair fazla bulgu yoktur. İnsülin SHBG seviyesini azaltarak serbest androjen miktarını artırır. Hiperinsülinizmin androjen sentezini artırdığına dair bazı klinik bulgu ve araştırmalar şunlardır: polikistik over sendromu olan kadınlara insülin verilince androjenler artar. Hiperandrojenizmi olan kadınlara glukoz verilince insülin ve androjenler artar. Kilo kaybı insülin ve androjenleri azaltır, insülin invitro olarak androjen sentezini artırır, polikistik over sendromu olan kadınlarda insülin seviyeleri azalınca androjenler de azalmaktadır (30). İnsülin rezistansı tanısını koymak zordur. İnsülin duyarlılığında kişisel farklılıklar olması ve ölçüm yöntemlerinin net sonuç vermemesi bu zorluğun nedenidir. En çok kullanılan testlerden biri öglisemik klemp tekniğidir. Bu teknikte glukoz infüzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu sabit normal glukoz düzeyi sağlanana kadar kullanılan insülin miktarı ile karşılaştırılır. Fazla insülin kullanımında periferik insülin rezistansından söz edilir (23).

2.7. Obezite ve Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu üzerinde ailesel, genetik ve çevresel faktörler bir arada etki etmektedir. Bu faktörlerin etkileşiminden de menstrüel ve metabolik bozuklular ortaya çıkar. Polikistik over sendromunda tedaviye başlamadan önce hastalığa neden olabilecek çevresel faktörleri gidermek gerekmektedir. Bunlar zayıflamak, diyet değişimi ve egzersizdir. Bunlar arasında en önemlisi zayıflamadır.

Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişiklikler düzelebilmektedir. Bu değişiklikler şunlardır: periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu, serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına

neden olan seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde azalma ve overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış. Polikistik over sendromu olan kadınlarda vücut kütle indeksi normal kabul edilen sınırın genelde üzerindedir. Şişmanlık genelde santral obezite şeklindedir (31). Santral obezitede bel/kalça oranı fazladır. Bel kalça oranının belirlenmesi, vücudun üst bölümünün alt bölümüne oranı hakkında fikir edinebilmenin bir yoludur. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülmektedir. Kadınlarda 0.8 ve altındaki değerler normal kabul edilir. Vücut kitle indeksi; ağırlık (kg)/(boy)² olarak hesaplanır. Vücut kütle indeksi < 18 olanlar zayıf, 19-25 olanlar normal, 26-30 olanlar fazla kilolu, 31-40 olanlar şişman, > 40 olanlar çok şişman olarak gruplandırılır. İnsülin rezistansı obezitede daha da artar. Kilo artışı ve santral yağ dağılımı kalp-damar hastalıkları, tip II diyabet, endometrium kanseri, meme kanseri gibi pek çok bozuklukla ilişkilidir. Obez polikistik over sendromlularında spontan ve tedavi ile olan gebelik şansları da azalmıştır. Gebelikte ise spontan abortus, fetal anomali, hipertansif ve diabetik gebelik komplikasyonları artmıştır (32). Kısa dönemde kilo kaybı (4-6 ay); insülin rezistansını, serum insülinini, abdominal yağ birikimini, androjenleri azaltır ve lipid profiline olumlu katkıları olur (33). Şişman PKOS kadınlarda metformin tedavisi uygulandığında ve insülin seviyesi düşürüldüğünde, sitokrom P450c17alfa kompleksinde aktiviteyi ve hiperandrojenemiye azalttığı tespit edilmiş ve bu kadınların adet görebildikleri ve fertilitenin sağlandığı bildirilmiştir (118).

2.8. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönemde Riskleri

PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm ve obesite nedeni ile dislipidemi, disfibrinojenemi gelişebilir ve bundan dolayı koroner arter hastalığı riski artar. İnsülin rezistansı da dislipidemiye katkıda bulunur. HDL/LDL oranı azalır, trigliseritler artar. Çalışmalarda polikistik over sendromu olan kadınların yaklaşık % 70'inde lipid düzeylerinin sınırdan yüksek olduğu bulunmuştur (23). PKOS'da fibrinolitik aktivite bozulur, PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör 1) seviyesi artar. Bu artış insülin direncine bağlıdır. Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar

PAI-1 seviyesini azaltır (25). Talbott ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre PKOS tanısı alanlarda subklinik aterosklerozun 45 yaş üzerinde arttığını bildirmişlerdir (34). Düzenli egzersiz ve kilo kaybı kardiyovasküler morbiditeyi azaltır (26).

Polikistik over sendromlu kadınlarda hipertansiyon sıklığı artmıştır. İnsülin rezistansının hipertansiyona da neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle sistolik kan basıncı artar. Yaşları 20-40 olan hastalarda 24 saat kan basıncı takibi ile kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu ve sol ventrikül duvar kalınlığının arttığı bulunmuştur (35). 1987 yılında Dunaif ve arkadaşları polikistik over sendromu olan kadınlarda glukoz intoleransının daha fazla olduğunu bildirdiler (36). Daha sonraki retrospektif çalışmalarda bu kadınlarda % 15 diyabet riski olduğu bildirilmiştir. Bu oran toplumda % 2-3'tür. Tüm çalışmalardan çıkan sonuç, etnik köken farkı olmaksızın polikistik over sendromlu kadınlarda tip II diyabet riskinin kilo ve yaş kontrollü gruba göre 5-10 kat arttığıdır (37).

İnfertilite, çeşitli jinekolojik kanserler için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Eldeki veriler; polikistik over sendromlu ve anovulasyonu olan hastaların da aralarında bulunduğu infertil olgularda kanser riskinin artmış olduğunu göstermektedir (38). Son zamanlarda hiperinsülinemi endometrial kanser için olası bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (39). Polikistik over sendromunun meme kanserinde bir risk faktörü olduğuna dair kesin bulgu yoktur. Epidemiyolojik çalışmalar; hiperandrojenik kadınlarda (plazma SHBG seviyesinde azalma ve serum testosteron ve serbest östrojenlerde artmayla) meme kanseri riskinin aratabileceği yolundadır. Son zamanlarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı meme kanseri için olası bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (39). Fakat Gammon ve Thompson (1991) çok merkezli bir çalışmada polikistik over sendromu ve meme kanseri sıklığı arasında ters bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (40). Polikistik over sendromu ve over kanseri birbiri ile ilişkili olabilir (35). Dörtüzyirmialtı kanser vakası ve 4081 kontrol üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada polikistik over sendromlu kadınlarda epitelyal over kanserinin 2.5 kat arttığı saptanmıştır (41). PKOS tanısı almış ve takip edilen hastalarda klinik spektrum ve sekeller tablo 4'de özetlenmiştir

Tablo 4: Polikistik over sendromunda klinik spektrum

Semptomlar	Eşlik eden endokrin bulgular	Muhtemel geç sekeller
Obezite	Androjenlerde artma	Diyabetes mellitus
Menstrüel bozukluk	LH' da artma	Kardiyovasküler hastalık
Hiperandrojenizm	LH/FSH oranında artma	Hiperinsülinemi
İnfertilite	E2' de artma	Düşük HDL
Asemptomatik	Açlık insülininde artma	Endometriyal Karsinom
	Prolaktinde artma	Hipertansiyon
	SHBG' de azalma	

2.9. Polikistik Over Sendromunun Tıbbi Tedavisi

Tedaviyi yönlendirmede infertilitenin olup olmaması ana faktördür. PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonunun herhangi bir yöntemi uygulanmadan önce infertilite araştırma testleri (semen analizi dahil) yapılarak histerosalpingografi (HSG) veya sonohisterografi (SHG) ile tubal geçiş mutlaka test edilmelidir.

Kilo Verme: Vücut kütle indeksi yüksekliği, artmış hirsutizm, siklus düzensizliği ve infertilite ile birliktedir. Hafif şiddetteki obezite bile ovulasyon şansını belirgin olarak azaltmaktadır. Bel/kalça oranındaki artış, kilo ağırlığından daha önemli olduğu için obez kadınlar ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) kilo vermeye teşvik edilmelidir. Kilo kaybı ve düzelmiş endokrin profil ile ovulasyon ve sağlıklı bir gebelik ihtimali artacaktır. Mevcut kilonun % 10 kadarı verilmelidir. Kilo kaybı ile periferde androjenlerin östrojene dönüşme oranı azalar, SHBG seviyeleri artar. İnsülin seviyelerinde azalma olur. Clark ve arkadaşları iki yıl süreyle anovulatuvar infertilite hikayesi olan, klomifen sitrat rezistans ve vücut/kütle indeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$ olan kadınlarda kilo kaybı ve egzersizin etkilerini araştırmışlar; çalışmada altı aydan daha fazla sürede egzersiz ve diyet programına uyan kadınlarda, kilo kaybının endokrin fonksiyonu anlamlı şekilde etkilediğini ve 13 kadının 12'sinde ovulasyonun tekrar başladığını, 11 kadının ise (5'i spontan) gebe kaldığını bildirmişlerdir (33).

Patogenezde endokrin bozukluk ve moleküler genetik ile ilişkili olarak polikistik over sendromu ve hiperinsülinemi arasında yakın ilişki mevcuttur. Çalışmalarda; insülin düşürücü ilaçlar (biguanidler ve thiazolidinedionlar) kullanılarak insülin duyarlılığını artırıp, dolaşan insülin seviyelerinin azaltılmasının hiperandrojenemiyi düzeltip, ovulasyonu tekrar sağladığı bildirilmiştir.

Metformin: Oral antihiperlipidemik ajandır. Hepatik glukoz üretimini inhibe etmekte ve periferik dokuların insüline duyarlılığını artırarak, insülin üretimini azaltmaktadır. Asıl etki mekanizması karaciğerdeki glukoz üretimini azaltmasıdır (119). Böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluklarında, metformin allerjisinde veya metabolik asidoz durumunda kullanımı kontrendikedir. En önemli yan etkisi laktik asidoza neden olabilmesidir. Bulantı, karında şişkinlik, ishal ve iştahsızlık yapabilir. PKOS'lu hastalarda, metformin tedavisi insülin duyarlılığını artırır ve insülin seviyesini azaltır.

Metforminin polikistik over sendromunda kullanımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Metformin PKOS'da hem metabolik hem de endokrinolojik yönden faydalar sağlamaktadır. Hiperstimülasyon ve çoğul gebelik risklerini arttırmadan normal endojen ovulatuvar fonksiyonların yeniden kazanılmasını sağlar. İnsüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus ve karyovasküler hastalıkların ileri dönemlerde yol açabilecek riskleri azaltır. Klomifen sitrat veya gonadotropinlerle kombine olarak da kullanılmıştır. 1500 mg/gün tek doz veya 2000 mg/gün ikiye bölünmüş doz olarak alınır. Üç-altı ay kullanımda % 60 hastada düzenli siklus ve ovulasyonu sağlar (42). Metforminin kullanım endikasyonları; obezite, klomifene yanıtızsızlık, yüksek androjen seviyeleri, polikistik over görünümü olarak özetlenebilir.

Metforminle tedaviye başlamadan önce karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri bakılmalıdır. Metformin tedavisi sonucu polikistik over sendromunda görülen endokrin bozukluklar sekiz hafta sonra normal değerlere gerileyebilmektedir. Metformin tedavisi ile saç kaybındaki azalma geriler. Kan basıncı normale döner, vücut kıllanması azalır ve menstrüasyon düzene girer (43). Metforminin teratojen etkisi hakkında kesin bilgiler yoktur. B kategorisinde bir ilaçtır (43).

Thiazolidinedionlar: Peroksizom proliferasyon aktivatör reseptör agonistidirler. Postreseptör mekanizma ile insülin duyarlılığını artırır. Troglitazon ile yapılan randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada ovulasyon ve hirsutizm üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ve buna bağlı olarak androjenleri azaltarak etki yaptığı düşünülmektedir (43).

Oral kontraseptifler: Polikistik over sendromunda uzun dönem kontrol için kullanılır. Menstrüel siklusu düzenler ve endometriyumu koruyucu etkisi vardır. Oral

kontraseptifler LH'yi baskılayıp androjen düzeyini azaltırlar; SHBG seviyesini artırırklar. Oral kontraseptiflerin oral glikoz tolerans testini bozduğu bazı çalışmalarda iddia edilmiştir (44). Oral kontraseptifler düzensiz kanamaları önleyerek polikistik over sendromlu kadınlarda belirgin derecede fayda sağlayan ilaç durumundadırlar. Çekilme kanaması oluştururlar, endometrial hiperplazi ve karşılanmamış östrojene bağlı endometriyum kanseri riskini azaltırlar; LH seviyesinin azalmasına bağlı overde androjen üretimi azalır. Oral kontraseptif ajanlar kullanılmaya başlandıktan sonraki aylarda (6 ay ve daha fazla) kılınmanın artışı da durmaktadır (45).

Spirolakton: Diüretik ve aldosteron antagonistidir. Hirsutizm tedavisinde spironolaktonun, androjenlerin ovaryan ve adrenal biyosentezinin inhibisyonu, kıl follikülünde androjen reseptörü için yarışma ve doğrudan 5 alfa redüktaz aktivitesinin baskılanması gibi pek çok etkisi vardır (46). Spirolakton idiopatik hirsutizm üzerinde de etkili bir ilaçtır. Diğer ilaçlarla kombine edildiğinde androjen fazlalığına bağlı kıl büyümelerinin yavaşlatılmasında da yararlıdır (47). Tedavide dozun mümkün olduğunca yüksek tutulması gerekir. Günde 200 mg ile iyi sonuçlar alınabilir. Günlük 25 mg ile başlanıp 3 haftalık bir sürede bu doza ulaşıldığı takdirde yan etkiler en aza indirilmiş olur. Etki mekanizmaları birbirlerinden farklı olduğu için daha dramatik bir cevap oluşturmak amacıyla spironolakton ile oral kontraseptifleri birlikte kullanmak oldukça mantıklı gözükmektedir (48).

Siproteron asetat: Kuvvetli bir progestasyonel ajandır ve hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder. Hirsutizmin ters ardışık tedavisinde siproteron asetat 5-14. Günlerde 100 mg/gün olarak, etinil östradiol ise 5-25. Günlerde 30-50 mcg olarak verilir (120). (Diane 35 drj[®] adlı kontraseptif ajan içerisinde kullanılmıştır (2 mg siproteron asetat ve 50 mcg etinil estradiol). Diane ve yüksek doz siproteron asetat tedavisi karşılaştırıldığında, yüksek doz kullanımında terapotik etki daha fazladır (klinik olarak belirgin fark yoktur) ve her iki tedavi şeklinde de yan etki sıklığı birbirine yakındır. En sık rastlanan yan etkiler; halsizlik hissi, dem, libido kaybı, vücut ağırlığında artma ve mastalji olarak sayılabilir. Hirsutizmde belirgin iyileşme tedavinin üçüncü ayında görülür.

GnRH Agonistleri: Ovaryan androjen sentezi LH etkisi ile olduğundan, kronik GnRH agonistleri tedavisi ile hipofiz baskılanması hirsutizmin gerilemesini

sağlar. Ovaryan androjen baskılanması için gereken GnRH dozu östradiol sekresyonunun baskılanması için gerekenden daha yüksektir. Leuprolid ayda 3.75 mg dozda etkili olmaktadır. Östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkabilecek sorunlardan kaçınabilmek için, uzun etkili GnRH agonisti tedavisini uzun süre kullanma sonrasında östrojen ve progestin eklenmelidir.

Flutamid: Nonsteroid yapıda bir antiandrojendir. Günde 3 defa 250 mg dozda verilebilir (26). Günlük 250-500 mg'lı dozlarda hirsutizm için etkili bir tedavi sağlar. Karaciğer enzimlerinin yükselmesine, idrarın yeşilimsi bir renk almasına, cildin ve saçların aşırı kurumasına, bitkinliğe neden olabilir. Teratojenik potansiyeli olduğundan bir kontraseptif yöntem ile kombine edilmelidir.

Finasteride: Beş alfa-redüktaz enzim inhibitörüdür (121). Günlük 5 mg dozunda hirsutizm tedavisi için yararlı olabilir. Gebelikte kullanımı güvenli değildir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Rezidüel idrar hacmini artırabilir.

Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Ovulasyon İndüksiyonu

İnfertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu 35 yılı aşkın bir süredir klinik kullanımdadır. 1961'de Greenblatt ve arkadaşlar klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapmışlardır. 1969'da Brown ve arkadaşları gonadotropinler kullanıldığında oluşan hiperstimülasyona dikkati çekerek klomifen sitratın ovulasyon indüksiyonunda ilk basamak tedavisi olmasını ve klomifen sitratın etkisiz kaldığı hastalarda gonadotropinlerin kullanılmasını önermişlerdir.

Klomifen sitrat: Selektif östrojen modülatörleri içerisinde trifeniletillen grubunda yer alan bir ajandır. Farklı dokularda farklı etkiler (östrojenik veya antiöstrojenik) gösterebilir. Hipotalamus seviyesinde östrojen reseptörlerine bağlanması sonucunda hipoöstrojenemi uyarısı ile GnRH salınımını, buna bağlı olarak da gonadotropin salınımını arttırmaktadır. Klomifen sitrat (KS) hipofizin GnRH'ya duyarlılığını arttırmaktadır. Önerilen doz şeması menstruasyonun 5. ve 10. günler arası 5 gün süre ile 50-150 mg/gün dozunda kullanılır. Tedavide hedef unifoliküller veya bifoliküler gelişim elde etmektir. Anovulatuvar PKOS hastalarında klomifen sitrat uygulaması ile % 80 oranında ovulasyon ve % 35-40 oranında gebelik elde edilebilmektedir. Çoğul gebelik yaklaşık % 11, gebelik kaybı ise % 23 oranında görülebilmektedir. Klomifen sitrat etkisi ile servikal mukusta

kalınlaşma, sperm hareketliliğinde zorluk ve endometriyum üzerinde antiöstrojenik etkiler oluşabilmektedir. Klomifen sitrat ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 25'inde ovulasyon sağlanamamaktadır. Klomifen uygulaması sonrasında ateş basması (% 10), karında şişkinlik(% 5), bulantı-kusma (% 2), ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS), görme bozukluğu gibi yan etkiler görülebilir. KS tedavisi sonrasında çoklu follikül gelişimi olan olgularda çoğul gebelik ve OHSS açısından dikkatli olunmalıdır. Rossin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oniki aydan fazla klomifen sitrat tedavisi alanlarda over kanseri riskinin arttığını bildirmişlerdir. KS altı aydan daha fazla kullanılmamalıdır.

Gonadotropinler: Antiöstrojen tedavilerinde ovulasyon indüksiyonunda tekrarlayan başarısızlık durumunda kullanılabilir. Klomifen sitrat rezistans kadınlarda (200 mg/gün denendiği halde cevap alınamıyorsa) gonadotropin tedavisi kullanılabilir. PKOS kadınlarda normal veya artmış LH seviyesi fakat rölatif olarak düşük FSH seviyesi vardır. PKOS'lu kadınlarda gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyon tedavi protokolleri 5 ana başlık altında incelenebilir.

1. Konvansiyonel step-up: Siklusun 3-5. günlerinde 75 IU FSH ile tedaviye başlanır. 5-7. günlerde yapılan ultrasonografik takipte gerekirse doz artırılabilir. Doz artışları 5-7 günlük aralarla yapılır. En büyük follikül 16 mm ve daha üzerinde ise hCG yapılır. Çoğul follikül gelişen hastalarda OHSS yönünden dikkatli olunmalıdır. hCG yapılması planlanan gün periferik venöz kanda çalışılan östradiol değerleri OHSS açısından uyarıcı olabilir.

2. GnRH analogları ile down regülasyon + low-dose step-up: GnRH analogu verilerek pitüiter bez duyarsızlaştırılır ve hasta hipogonadotropik hale getirilmiş olur. GnRH'nın gonadotropinlerden önce verilmesi ile prematür LH piki engellenmiş olur.

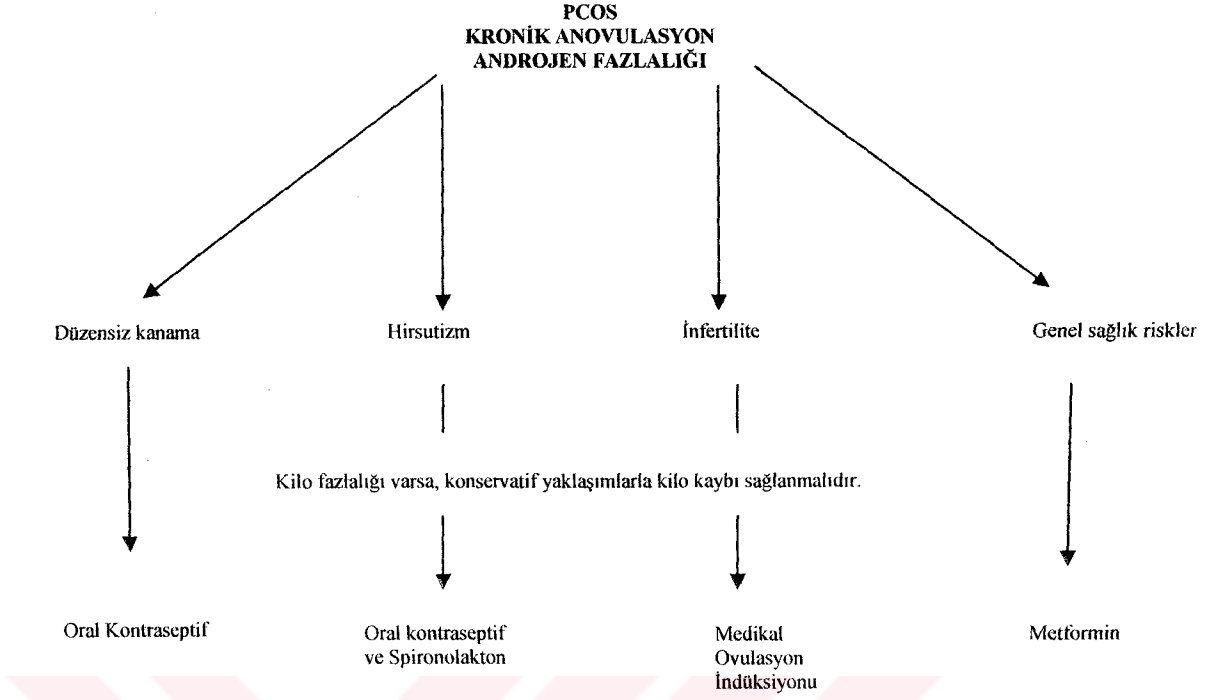
3. Step-down: Monofolliküler gelişim sağlamak ve OHSS riskini azaltmak için tercih edilebilecek bir tedavi protokolüdür. Tedaviye 150 IU FSH ile başlanıp 10 mm'den büyük dominant follikül görülene kadar tedaviye devam edilir. Daha sonra 112.5 IU FSH dozuna düşülerek tedaviye üç gün daha devam edilir. Dominant follikül 16mm'den büyük olana kadar 75 IU FSH ile tedaviye devam edilir. Bu tedavi yönteminde folliküler atrezi riski yüksektir.

4. GnRH analogları ile down regülasyon + low-dose step-down: Tedavi öncesi GnRH analogu yapılarak erken LH pikinden kaçınılmış olur. Bu protokol ile çoğul gebelik ve OHSS riski azaltılabilir.

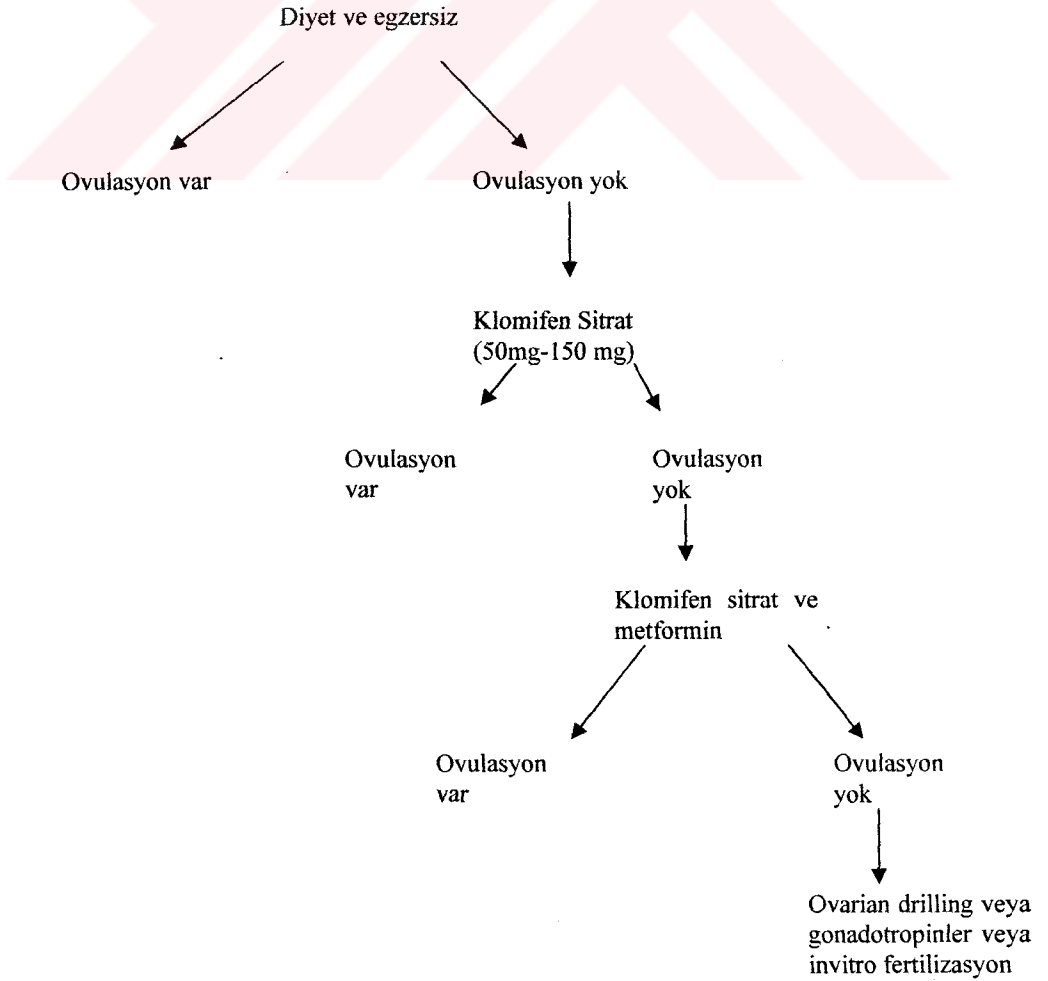
5. Low-dose: Overden unifoliküler gelişim elde edilebilmesi için gerekli en düşük FSH dozunun 37.5 IU olduğu bulunmuştur. Low-dose tedavi protokülünde amaç; çoğul follikül gelişimini engellemek, çoğul gebeliği ve OHSS riskini azaltmaktır. Düşük dozla ovulasyon indüksiyonu 18-35 yaş arası ve vücut/kütle indeksi 35'in altında olan kadınlarda uygulanmaktadır. Tedavi süresi uzun olmakla birlikte multifoliküler gelişim ve OHSS riski azalmaktadır. Siklusun 3-5. gününde 75 IU FSH ile tedaviye başlanılır, 7 gün süre ile tedavi aynen devam ettirilir, yedinci gün yapılan USG'de 10 mm'den büyük follikül gelişimi sağlanmışsa tedavi aynı şekilde 7 gün daha devam ettirilir. Cevabı zayıf olan kadınlarda doz ½ artırılıp 112.5 IU ile devam ettirilir. Yedi günlük aralarla takiplerde doz 37.5 IU artırılabilir. Tedavide 28-35 günde cevap alınamazsa tedavi iptal edilir.

6. Pulsatil GnRH ile ovulasyon indüksiyonu: Esas olarak hipotalamik amenore hastalarında kullanılır. Bu hastalardaki başarısından dolayı anovulatuvar bozuklukla giden PKOS'da da kullanılmıştır Pulsatil GnRH salgılayan pompalar kullanılır, GnRH 60-120 dakika aralıklarla salınmalıdır. Tedaviye düşük dozda başlanılıp yedi gün sonunda alınan cevaba göre doz ayarlanır. Bu hastalara luteal faz desteği uygulanmalıdır. PKOS kadınlarda genel tedavi algoritmi şekil 2'de, ovulasyon indüksiyonunda genel yaklaşım da şekil 3'de özetlenmiştir.

Şekil 2. Polikistik over sendromu olan kadınlarda tedavi algoritmi (26).



Şekil 3. PKOS olan kadınlarda ovulasyon indüksiyonuna yaklaşım (26).



2.10. Polikistik Over Sendromu'nun Cerrahi Tedavisi

2.10.1. Wedge (kama) Rezeksiyon:

Laparoskopik ovarian drilling tekniğinin öncüsü ovarian wedge (kama) rezeksiyondur. Kama rezeksiyon polikistik over sendromlu anovulatuvar kadınların tedavisinde 1935 yılında ilk defa Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Wedge rezeksiyon laparotomi ile overin yaklaşık 1/3'ünün çıkarılması işlemidir (1). Yüzsekiz hastanın katıldığı çalışmada yapılan bilateral ovarian wedge rezeksiyon, hastaların % 95'inde düzenli menstrüel siklus ve % 85'inde de gebelik sağlamıştır (49). Yıllar içinde bu işlemle ilişkili yapılan çalışmalarda başarı hızları ve faydaları doğrulanmıştır. Bununla birlikte wedge rezeksiyonun en büyük dezavantajı sıklıkla periadneksiyal adezyon ve laparatominin yan etkileridir (50-51).

Laparoskopik ovarian wedge rezeksiyon ile ilgili olarak bir çok çalışma bulunmaktadır. Yirmi beş hastalık bir seride % 60 gebelik hızı bildirilmiş, hastaların % 36'sında postoperatif adezyon gelişmiştir. Ovarian wedge rezeksiyon laparoskopik veya laparotomik yapılabilen, önemli doku kaybının olduğu bir işlemdir. Kama rezeksiyon tekniğinin adezyon oluşturma potansiyeli ve diğer muhtemel komplikasyonları ile ilgili olarak bir çok düşünce ortaya konulmuştur. Günümüzde ise wedge rezeksiyon prematür ovarian yetmezliğe yol açabilen modası geçmiş, popülaritesini yitirmiş bir işlem olarak tanımlanmaktadır (51). Bilateral ovarian wedge rezeksiyonda teknik özetle şu şekilde tanımlanmıştır; overin en kalın kısmına bistüri, lazer veya elektrocerrahi ile insizyon yapılmalı, kama rezeksiyon overin yaklaşık % 50'si veya daha azını meduller kısım içerecek şekilde yapılmalıdır. Ovarian defekt nonreaktif sütür materyali ile kapatılmalıdır. Son kalan tabaka ise ovaryan korteksi kapatacak şekilde internal sütürle kapatılmalıdır. Halbe ve arkadaşları kama rezeksiyon sırasında çıkarılacak olan over kitle miktarını standartlaştırmak için çalışmalar yapmışlar ve en iyi sonucun medullanın en az % 50'sinin çıkarıldığı grupta elde edildiğini bildirmişlerdir (49-50-51). Orijinal işlemin geliştirilmesinden sonra wedge rezeksiyona benzer girişimler bildirilmiştir. En iyi açıklanan çalışmalar Stein tarafından yayınlanmıştır (49). Bu çalışmada postoperatif

normal adet gören 108 PKOS'lu kadın bildirilmiş, bu hastaların 83'ü gebelik istemiş ve erkek faktör dışlandıktan sonra 72'si (% 86) bir veya daha fazla gebe kalmıştır. Judd ve arkadaşları wedge rezeksiyonu takiben dolaşımdaki androstenodion seviyelerinde geçici bir azalma olduğunu yayınlamışlardır. Tonaka ve arkadaşları postoperatif olarak LH seviyesinde azalmayı, Mahesh ve arkadaşları da wedge rezeksiyon sonrası LH ve FSH'da azalma olduğunu belirtmişlerdir. Wedge rezeksiyonun iatrojenik sonuçlarını ilk olarak Stein bildirmiş, bu bildiride işlem sonrasında gebelik oluşmamış 6 hastanın 4'ünde yapılan ikinci bir operasyonda yaygın adezyon oluştuğunu belirtilmiştir. Son kırk yılda mikrocerrahi tekniklerin, laparoskopinin, mikroelektrocerrahi gibi cerrahi prosedürlerin gelişmesi, laparoskopik ovulasyon indüksiyonuna bakış açısının değişmesine neden olmuştur. Postoperatif adezyon oluşumunu azaltmak için mikrocerrahi teknikle wedge rezeksiyon Eddy ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, wedge rezeksiyon yapılan resüs maymunlarındaki adezyon oluşumları karşılaştırılmıştır. Mikrocerrahi tekniğin adezyon oluşumunu azalttığını bulmuşlardır. Tablo 5'de farklı çalışmacıların yaptıkları klasik bilateral ovarian wedge rezeksiyon sonrası gebe kalma oranları özetlenmiştir.

Tablo 5. Bilateral ovarian wedge rezeksiyon sonrası gebe kalma oranları

Çalışmacılar	Yılı	Hasta sayısı	Gebelik sayı (%)
Meaker ve ark	1950	65	43 (66)
Stein ve ark.	1966	108	94 (86.7)
Adashi ve ark.	1981	90	43 (47.8)
Weinstain ve Polishuk	1975	57	38 (67)
Zaratç ve ark.	1971	54	16 (29.6)
Toplam		374	234 (62.5)

2.10.2. Laparoskopik Ovaryan Drilling (LOD):

Bu laparoskopik işlem ovarian wedge rezeksiyonun daha az invaziv olan modifiye halidir. İşlemden unipolar elektrot kullanılır. Gjonnaess'in 1984 yılında yapmış olduğu ilk LOD tanımlamasına göre, her iki over kapsülünde 2-4 mm derinliğinde 8-15 delik oluşturulmuş, hastaların % 92'sinde ovulasyon sağlanırken gebelik hızı % 58 olarak bildirilmiştir (52). Takiben Tulandi (124), Daniell ve Miller (125) tarafından Gjonnaess'in tekniğine benzer şekilde elektrokoagülasyon veya lazerle over yüzeyinde birden fazla delik açılması teknikleri tanımlanmıştır. LOD

teknğinde genel anestezi altında abdominal 3 delik açılır. 10 mm'lik umblikus altı delikten video-laparoskop girilir ve karın ön duvarının sağında ve solundaki 5 mm'lik deliklerden grasper tutucu ve diatermy iğnesi veya lazer fiberi girilir. Ovarian diatermi işlemi, 30-40 Watt, standart 8 mm derinliğe ulaşan, yalıtılmış monopolar iğne ve elektrokoagülasyon kullanılarak gerçekleştirilir. Otuz-kırk Watt enerji kullanılarak ovarian kapsül delinir ve her bir nokta 2-4 saniye süreyle koagüle edilir. Yapılan işlemin etkisi halen iyi bilinmemektedir. İşlem sonrası androjen seviyelerinin düşmesi beraberinde gonadotropin ve östrojen salınımında değişikliklere yol açmaktadır. Laparoskopik ovarian tahribat sonrasında ovarian stromada androjen üretiminin azalması ile ilgili birden çok teori öne sürülmüştür:

1. LOD sonrasında periferde aromatisasyonla östrojene dönüşecek substrat miktarı (androjen) azalmaktadır. Bu da feedback mekanizması ile hipotalamus-hipofiz-over aksını etkileyerek folliküler olgunlaşma ve ovulasyonun oluşmasını sağlamaktadır.
2. Overde androjenlerin azalması folliküler olgunlaşma ve ovulasyonun oluşmasına izin vermektedir.
3. İnhibinin azalmasına paralel olarak FSH seviyesi yükselmekte bununla birlikte lokal androjen seviyelerinin azalması folliküler büyüme ve ovulasyonu kolaylaştırmaktadır.
4. Isı hasarına (thermal-injury) cevap olarak overden IGF-1 gibi büyüme faktörleri salgılanmakta, bu da over dolaşımında FSH etkisine duyarlılığı artırarak sonuçta follikül olgunlaşması ve büyümesine katkı sağlamaktadır (60).

Laparoskopik ovaryan drilling (LOD) uygulaması amacı ile farklı laparoskopik teknikler tanımlanmıştır. Bir çok araştırmacı, ekseriyetle lazer veya elektrokoter ile over yüzeyinde çok sayıda delik oluşturmuştur. Bu teknikler genel olarak laparoskopik ovarian drilling (LOD) olarak bilinirler (53). Diğer isimlendirmeler işlemleri tanımlamada kullanılırlar. Laparoskopik ovarian elektrokoter, laparoskopik ovarian diatermy, laparoskopik ovarian elektrokoagülasyon. Ancak LOD terimi popüler ve geniş bir klinik kullanıma sahiptir.

Lazer tekniğinde, karbondioksit (CO₂), argon KTP ve Nd-YAG tipleri mevcut olup teknik elektrokoter tekniği ile benzerdir ve başarı oranları da pek farklılık göstermemektedir (54). Genelde laparoskopik ovarian drilling yöntemi ile menstrüel siklus ve ovulasyon % 80 oranında düzeltilmektedir (52-56-57-58).

Farklı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda elektrokoagülasyon ve lazerle yapılan LOD sonrası ovulasyon hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmemiştir. Tablo 6 ve 7'de elektrokoagülasyon ve lazer kullanılarak yapılan LOD sonrası 12 aylık dönemde ovulasyon ve gebelik hızlarının sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 6. Farklı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda elektrokoagülasyon kullanılarak yapılan LOD sonrası 12 aylık dönemde ovulasyon ve gebelik oranları

Araştırmacılar	Yıl	Teknik	Ovulasyon Oranı (%)	Gebelik Oranı (%)
Gjonnaess et al. (52)	1984	Elektrokoagülasyon	57/62 (92)	24/35 (80)
Greenblatt et al. (67)	1987	Elektrokoagülasyon	5/6 (83)	4/6 (66)
Armar et al (70)	1990	Elektrokoagülasyon	17/21 (81)	11/21 (52)
Gurgan et al. (88)	1991	Elektrokoagülasyon	5/7 (71)	4/7 (57)
Naether et al. (55)	1993	Elektrokoagülasyon	90/104 (86)	73/104 (70)
Merchant et al. (127)	1996	Elektrokoagülasyon	65/74 (88)	61/74 (84)
Pelosi and Pelosi (128)	1996	Elektrokoagülasyon	25/30 (83.3)	21/30 (70)
Tulandi et al. (99)	1997	Elektrokoagülasyon	30/34 (88.2)	24/34 (70)
Li et al. (56)	1998	Elektrokoagülasyon	88/11 (97)	62/111 (56)
Felemban et al. (60)	2000	Elektrokoagülasyon	82/112 (73.2)	61/112 (54)
Toplam		Elektrokoagülasyon	464/561 (82.7)	346/534 (64.8)

Tablo 7. Farklı araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda lazerle yapılan LOD sonrası 12 aylık dönemde ovulasyon ve gebelik oranları

Araştırmacılar	Yıl	Teknik	Ovulasyon Oranı (%)	Gebelik Oranı (%)
Huber et al. (129)	1988	Nd:YAG	5/8 (62)	0/8 (0)
Daniell and Miller. (71)	1989	CO ₂ +KTP	60/85 (71)	48/85 (56)
Kojima et al. (130)	1989	Nd:YAG	10/12 (83)	7/123 (58)
Yanagibori et al. (71)	1989	Nd:YAG		3/6 (50)

Keckstein et al. (62)	1990	CO ₂	15/19 (79)	7/19 (44)
Gurgan et al. (64)	1991	Nd:YAG	7/10 (70)	4/10 (40)
Rosmanith et al. (61)	1991	Nd:YAG	8/11 (73)	4/11 (36)
Gurgan et al. (132)	1992	Nd:YAG	34/39 (87)	20/39 (51)
Ostrzenski et al. (133)	1992	CO ₂	12/12 (100)	9/12 (75)
Heylen et al. (75)	1994	Argon	35/44 (80)	32/44 (73)
Toplam			186/240 (77.5)	134/246 (54.5)

Tablo 7'nin devamı

Farklı araştırmacıların çalışmalarında bulunan ortak sonuçlardan birisi LOD işleminin lazer veya koter ile yapılmasının ovulasyon oranlarına istatistiksel bir fark getirmediğidir (% 83-% 75). Bununla birlikte kümülatif gebelik oranları değerlendirildiğinde, koter kullanılan PKOS hastalarında lazer tedavisine göre daha fazla oranda gebelik elde edildiği bildirilmiştir (75). Ovulasyon ve gebelik oranlarını arasındaki farklılığa neden olan, lazerin over yüzeyinde oluşturduğu termal hasarın derinliğinin 2-4 mm'de kalmasıdır. Yüzeyde oluşan yıkıma bağlı olarak da adezyon riskinin elektrokoagülasyona göre lazerde daha fazla olduğu, lazer işleminde kullanılan karbondioksitin (CO₂) ise Nd:YAG lazere göre daha fazla adezyona neden olduğu bildirilmiştir (75).

Felemban ve Tulandi'nin yaptığı geniş çaplı bir değerlendirmede LOD sonrası "sekond look" cerrahi yapılan hastalarda elektrokoagülasyon kullanılan grupta, lazer kullanıllana göre daha az adezyon gözlendiği belirtilmiştir (60).

LOD'in yararlı etkisi, uzun dönemde ovulatuvar fonksiyonu açık şekilde korumasıdır (52-55-58). Gjonnaess, çalışmaya aldığı kadınların % 74'ünde cerrahi sonrası 20. yılda bile ovulasyonun devam ettiğini bildirmiştir. Laparoskopik ovarian drilling sonuçlarında önemli farklılıklar mevcuttur. Çünkü benzer çalışmalar da bile farklı teknikler kullanılmıştır. Bu farklılıkları azaltmak için, 1997 yılında standart bazı kurallar önerilmiştir (59). Bir başka çalışmada işlem tekniğinde yalıtılmış unipolar iğneleri olan elektrotlar kullanılmış ve iğneler dikey olarak her iki overe batırılmış, her overde toplam 10-15 delik açılmıştır. Bu işlem esnasında 40 Watt koter koagülasyon gücü kullanılmış ve her bir noktada 2 saniye tutulmuştur. Bu işlem sonrasında adezyon oluşumunun daha az olduğu öne sürülmüştür.(60).

Polikistik over sendromu nedeniyle anovulatuvar infertilite sorunu olan kadınlarda elektrokoagülasyon, diatermi veya lazer kullanılarak yapılan LOD tedavisi, günümüzde uygulanan ovulasyon indüksiyonu tedavileri içerisinde ikinci, üçüncü sırada seçilen bir tedavi metodudur. Büyük çoğunluğu kontrolsüz yapılmış olan 35 çalışmanın değerlendirilmesinde şu sonuçlar belirtilmiştir; toplam 947 hastanın % 82'sinde operasyonu takiben ovulasyonun oluştuğu, öyküde spontan veya tedavi ile ovulasyon olmayan hastaların % 63'ünde de ovulasyonun oluştuğu belirtilmiştir (122). Cochrane veri tabanı analizlerinde 6 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirilmesinde (54) çalışmaların çoğunluğunda LOD ile gonadotropin tedavileri karşılaştırılmıştır. LOD sonrası 6-12 aylık sürede ve 3-6 siklus gonadotropin tedavisi sonrası toplam gebelik hızı karşılaştırmalarında sonuçlarda benzer gebelik oranları bildirilmiştir (54). Yakın zamanda yapılan geniş, çok merkezli bir çalışmanın Cochrane analizlerinde ovarian drillingin asıl amacının, monofoliküler gelişim ve bundan dolayı da çoğul gebelik oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir. Gonadotropin tedavileri ile karşılaştırıldığında LOD de beklenen bir diğer avantaj düşük hızının azlığıdır (123). LOD bir kez yapılan, ilaç tedavilerine göre daha ucuz ve yüksek OHSS riskini azaltan, wedge rezeksiyondan daha az invaziv ve adezyon riski daha az olan bir tedavi şeklidir.

2.10.3. Laparoskopik Ovaryan Drillingin Mekanizması:

Laparoskopik ovaryan drilling mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Görünen yararlı etki androjen üreten over stromasının ortadan kaldırılması olabilir. Bunun sonucunda intraovaryen androjen üretimi ve periferik kanda dolaşan androjen seviyeleri azalmaktadır (61-62). Toplam ve serbest testosterondaki azalma yaklaşık olarak preoperatif değerlerin % 40- 50'sidir. LOD işlemini takiben ovaryan hacim geçici bir artışı takiben azalır. Serum LH değerleri cerrahiyi takiben hemen artmaktadır (63-64-65) ve sonrasında azalmaktadır (66-61-65). Bununla birlikte, her ne kadar LH frekansı değişmese de LH amplitüdü belirgin derecede azalmaktadır. GnRH stimülasyonuna pitüiter yanıt azalsa da beraberinde serum testosteron seviyeleri düşmektedir (68). Over stromasının tahribi pitüiter ovarian aksı dolaylı olarak etkilemektedir (61).

LOD sonrası LH konsantrasyonu azalırken bu prosedürün FSH üzerine etkisi değişken ve daha az belirgindir (66-69). FSH konsantrasyonu genellikle hızla artış gösterir ve sonrasında periyodik yükselmenin ispatı olarak ovulatuvar fonksiyonlar iyileşir. Normal inhibin pulsatilitesi geriye gelir ve bununla birlikte düzenli ovulatuvar fonksiyonlar başlar. Normal intraovarian parakrin sinyallerin yeniden başlaması bunun göstergesidir.

FSH sekresyonunun artışında normal LH/FSH oranı beklenir. Follikül havuzundan seçilme ve ovulasyon yeniden başlar. Sonrasında menstrüasyonlar düzelir ve ovulasyon kendiliğinden gerçekleşir, hiperandrojenemi geriler. Bu endokrin değişiklikler hızla ortaya çıkmakta (61,70,67,71) ve uzun dönemde devam etmektedir (55-72).

Serum LH konsantrasyonu tedaviye cevabın en iyi göstergesi olarak görülmektedir (73-66-69). Serum LH konsantrasyonları > 10 IU/ml olan kadınlar LOD den en iyi faydayı gören gruptur. Preoperatif LH > 10 IU/ml olan grupta postoperatif LH konsantrasyonunda düşme ve testosteron konsantrasyonunda azalma belirgin olmaktadır.

Vücut-kütle indeksi tedaviye cevapta etkilidir. Obez kadınlar, obez olmayanlara göre tedaviye daha az cevap verirler (74). Bununla birlikte çalışılan populasyondaki heterojenite sebebiyle ovaryan yanıt ve gebelik üzerinde obezitenin etkisi bilinmemektedir (63).

Mevcut tubal hastalık ve 3 yıldan daha fazla infertilite süresi laparoskopik ovarian drilling sonrasında beklenen gebelik hızının daha az olmasına yol açar (27-49-50).

2.10.4. Laparoskopik Ovaryan Drilling Sonrasında Gebelik:

Heylen ve arkadaşları argon lazer kullanılarak yaptıkları LOD sonrasında sırası 12, 18 ve 24. aylardaki gebelik hızlarını %68, % 73, % 73 olarak saptamışlardır (75). Bu çalışmadaki hasta sayısı kısmen azdır ve hastalar önceden klomifen sitrat tedavisi almamışlardır. Li ve arkadaşları kümülatif gebelik oranlarını 12, 18 ve 24 ay sonrasında sırasıyla % 54, % 62, % 68 olarak bildirmişlerdir (73). Bu çalışmaya toplam 111 hasta alınmış PKOS tanı kriterlerinin geniş tutulduğu (örneğin, bazı hastalarda sadece ultrasonografik olarak polikistik over görünümü mevcut olup

hiperandrojenizm olmadığı) anlaşılmaktadır. Yalıtılmış iğne elektrot kullanılarak LOD yapılan klomifen sitrat tedavisine dirençli 112 kadında (PCOS-bağımlı anovulatuvar infertilitesi olan) gebelik hızları sırasıyla 6, 12, 18, 24 ay sonrasında %36, % 54, % 68, % 82 olarak saptanmıştır(60).

LOD avantajı klomifen sitrat tedavisine dirençli hastalarda işlem sonrasında tıbbi tedaviye cevabın sağlanabilmesidir (70-76). Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda laparoskopik ovaryan drilling yönteminin klomifen sitrat ve gonadotropinlere duyarlılığı artırdığı vurgulanmıştır (74-76-77-78-79). Laparoskopik ovaryan drilling yöntemi ile birlikte gonadotropinlerin kullanıldığı hastalarda, daha kısa süreli stimülasyon süresi, daha az gonadotropin dozu ve daha yüksek gebelik hızları bildirilmiştir. Polikistik over sendromlu hastalarda IVF planlandığında tedavi öncesinde LOD yapılması üreme sonuçlarını iyileştirmekte ve beraberinde ovaryan hiperstimülasyon riskini azaltmaktadır. Ayrıca bu hastalarda, serum östradiol seviyeleri daha az artmakta ve siklus iptalleri azalmaktadır (80). Bundan dolayı LOD, öyküsünde ovaryan hiperstimülasyon sendromu olan hastalarda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir.

LH seviyesinin yüksekliği polikistik over sendromlu kadınlarda erken birinci trimester gebelik kayıplarında rol oynar. Düşüklerin insidansı polikistik over sendromlu kadınlarda % 30-50 oranında olup polikistik over sendromu olmayan kadınlardan daha fazladır (81-82). LOD sonrasında LH azaldığı için oosit kalitesinde iyileşme ve düşük hızında azalma görülebilmektedir (82).

Polikistik over sendromunda androjen konsantrasyonunda artış vardır. Mevcut androjenin baskın olarak kaynağı overdir. Overin teka hücrelerinden steroid yapımının artmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte hiperandrojeneminin kaynağı % 40-70 hastada adrenal bezdir. Bunun delili anormal “ACTH challenge test” cevabıdır. Hiperinsülinemi, karaciğerde SHBG üretimini inhibe ederek androjenin etkisini alevlendirebilir ve dolaşımdaki serbest testosteron miktarını artırabilir (83-84). LOD sonrasında birçok çalışmada kanda serbest testosteron konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Hiperandrojeneminin düzelmesinin androjen üretiminin ovaryan stromada azalması ve LH konsantrasyonunun azalmasına sekonder olduğu düşünülmektedir. Hiperandrojeneminin düzelmesini insülin sensitivitesinin düzelmesi takip eder. Yapılan 9 yıllık takip çalışmalarına göre

LOD hirsutizmi düzeltmektedir (73-58). LOD hiperinsülinemik kadınlarda adrenal fonksiyon üzerine fazla bir etki göstermemektedir (85).

Polikistik over sendromlu obez kadınların yaklaşık % 50'si ve polikistik over sendromlu zayıf kadınların değişen oranlarda bir kısmında (% 5-13) insülin rezistansı görülür (93). Normal beta hücre fonksiyonu varlığında kompensatuvar hiperinsülinemi hastalığın bir özelliğidir ve polikistik over sendromu patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin rezistansının, insülin reseptör değişimindeki defekte ikincil olduğuna inanılmaktadır; bu ise obeziteden bağımsızdır (94-95). Laparoskopik ovaryan drillingin insülin sensitivitesine etkisi birkaç çalışma ile araştırılmıştır. Tiitinen ve arkadaşları (96) laparoskopik ovaryan drilling sonrasındaki açlıkta insülin konsantrasyonunda değişim tesbit etmemişlerdir. Imran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise (59) LOD sonrası oral glikoz tolerans testine insülinin cevabının nasıl olduğu araştırılmış ve cerrahinin insülin sentivitesi üzerindeki etkisinin, hastanın preoperatif insülin seviyesine bağlı olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada LOD sonrasında insülin sentivitesinde veya lipoprotein profilinde belirgin bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (97). Özet olarak laparoskopik ovarian drilling, insülin sentivitesi ve lipoprotein profilleri üzerinde az etkili veya etkisiz görünmektedir

LOD'in bilinen yan etkileri; laparoskopi ve genel anestezinin bilinen riskleri yanında iki potansiyel komplikasyon; peridneksiyal adezyon ve prematür ovaryan yetmezliktir. Yapılan çalışmalarda postoperatif adezyon oluşumu değerlendirilmesinde sonuçlar % 19, % 43 (86-87) veya daha fazla oranda (% 82) bildirilmiştir (88). Bu komplikasyonlar; lazer kullanımında elektrokoagülasyon metodundan daha sık gözükmemektedir (89). Ayrıca adezyon bariyeri kullanımı adezyon riskini azaltmamaktadır. Bununla birlikte abdominal lavaj ve yalıtılmış iğne kullanımı adezyon oluşumunu azaltabilir (89-90). LOD over yetmezliği ile ilişkili olabilir. Aşırı yapılan drilling ve elektrokoagülasyon over hilusuna zarar verebilir (90). Adezyon oluşumu ve teorik olarak ovaryan yetmezlik gelişebileceği için, LOD klomifen sitrat tedavisine dirençli hastalarda ikincil sıra tedavi olarak uygulanmaktadır (91-92).

Cerrahi tedavi şu avantajlara sahiptir: Çoğul gebelik oranında yükselme olmamaktadır. Ovaryan hiperstimülasyon riski ortadan kalkmaktadır. Tek tedavi ile

çoğul ovulatuvar sikluslar elde edilebilmektedir; spontan abortusların oranını azaltmaktadır. “Rekombinan” gonadotropinler ile ovulasyon induksiyonu yapıldığındaki gibi yoğun bir monitorizasyona ihtiyaç göstermemektedir. Maliyet “rekombinan” gonadotropin tedavilerine göre daha düşük seviyede olmaktadır.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Ocak 2001- Haziran 2004 tarihleri arasında başvuran ve cerrahi tedavi önerilip kabul eden polikistik over sendromlu 14 hastayı kapsamaktadır.

Polikistik over sendromu tanısı koymak için hastalarda; peripubertal başlangıçlı oligo-amenore, kan LH/FSH oranının 3'ün üzerinde olması, periferik kanda androjen düzeylerinin yüksek olması (total testosteron > 60 ng/dl) veya androjen artışının klinik bulgularının gözlenmesi, (akne, yağlı cilt, hirsutizm) ultrasonografik bulgular (overlerin büyük, over periferinde çoğul 4-10 mm'lik folliküllerin olması, ovarian stromal hipertrofi) gerekli kriterler olarak kabul edildi.

Aşağıdaki özelliklere sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi:

1. Geçirilmiş ameliyat öyküsü,
2. Geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü,
3. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü.

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan olur onayı (etik kurul onay no: 30.03.2004 2/4) alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara işlem hakkında bilgi verildi. Laparoskopi ve laparoskopik ovaryan multineedle intervention (LOMNI) için risklerin yazılı olduğu metin imzalatıldı (Tablo 8. Laparoskopi ve LOMNI rıza formu).

Tablo 8. Laparoskopi ve LOMNI rıza formu

Laparoskopik Ameliyat Rıza Beyanı

Ben....., doktorlarım.....ve.....

Bana ameliyatımla ilgili aşağıdaki bilgileri verdiler.

Laparoskopi; Karından birkaç delik ile kamera ve aletler girilerek yapılan bir ameliyattır. Teşhis veya tedavi amacı ile laparoskopi yapılabilir.

Bana durumumla ilgili bazı genel terimler açıklandı ve ben bunları anladım.

Bana tüm ameliyatlarda aşağıda anlatılan durumların oluşabileceği anlatıldı.

Enfeksiyon, allerji, kötü görünen ameliyat izi, fazla kan kaybı, herhangi bir organ veya kol-bacak kaybı, felç, beyin hasarı, kalp durması ve ölüm olabileceği anlatıldı.

Bunlara ilaveten ameliyatıma özel riskler de olabileceği anlatıldı:

- 1-Damar, barsak, idrar kesesi, idrar borusu yaralanmaları ve yanıkları olabileceği,
- 2-Barsaklar, idrar torbası, idrar borusu ile hazne veya cilt arasında açıklık olabileceği ve bunların tamiri için tekrar ameliyat gerekebileceği,
- 3-Barsakların dışarı açılarak torba bağlanması gerekebileceği,
- 4-Pıhtılaşmış kan parçasının veya laparoskopide kullanılan gazın organlardan birinin damarını tıkayabileceği,
- 5-Ameliyat yerinde fitik olabileceği,
- 6-Hamile kalmama veya gebeliği sürdürmeme engel olabilecek şekilde rahim, rahim ağzı veya tüplerimde yaralanma olabileceği,
- 7-Ameliyat sırasında açık ameliyata geçilmesi gerekebileceği,
- 8-Fazla kan kaybı olursa kan verilebileceği ve kan ile AIDS veya hepatit gibi hastalıkların bulaşabileceği anlatıldı.
- 9- Ameliyat sırasında yumurtalıklarımda çok fazla miktarda küçük kistik yapı olması durumunda (polikistik over) yumurtalıklarına iğne yardımıyla müdahale edilebileceği, küçük kistlerin patlatılabileceği anlatıldı.

Bu ameliyatın sonunda başarı ihtimalleri: a) İyi b)Yetersiz c) Kötü

Yukarıda anlatılanları anladım ve ameliyat olmak istemiyorum ve tedavi seçeneği olarak ;

1-Hiçbirşey yapılmadan takip edilmek istiyorum

2-Açık ameliyat olmak istiyorum

3-İlaç tedavisi almak istiyorum

Alternatif tedaviler de anlatıldı ve ameliyat olmayı tercih ettim.

Bu formun tamamını okudum ve anladım içindekiler bana tamamen anlatıldı. Bana soru sorma fırsatı verildi ve sorularına tatmin edici açıklamalar yapıldı. Bu formu imzaladıktan sonra bu sorunlardan herhangi birisi ile karşılaşma halinde sorumluluğu kabul ediyorum.

Hastanın Adı- Soyadı:

Tarih:

İmza:

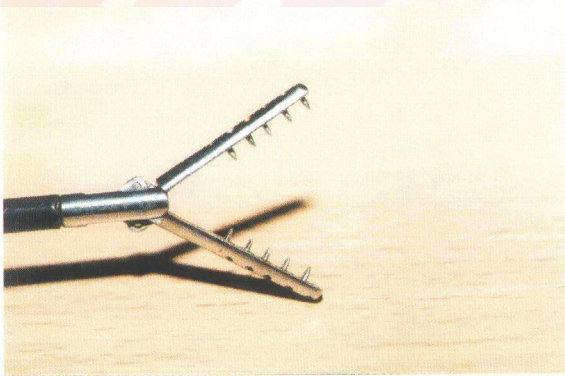
Tablo 8'in devamı

LOMNI işleminden önce hastalardan menstruasyonlarının üçüncü günü sabahı aç karnına venöz kan alındı. LH, FSH, östradiol, serbest testosteron, total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), 17-hidroksi (17-OH) progesteron, prolaktin, androstenodion düzeylerine bakıldı. Hastaların hepsine hirsutizm derecesinin tesbiti amacıyla Ferriman-Gallwey skorlama sistemi ile hirsutizm skorlaması yapıldı.

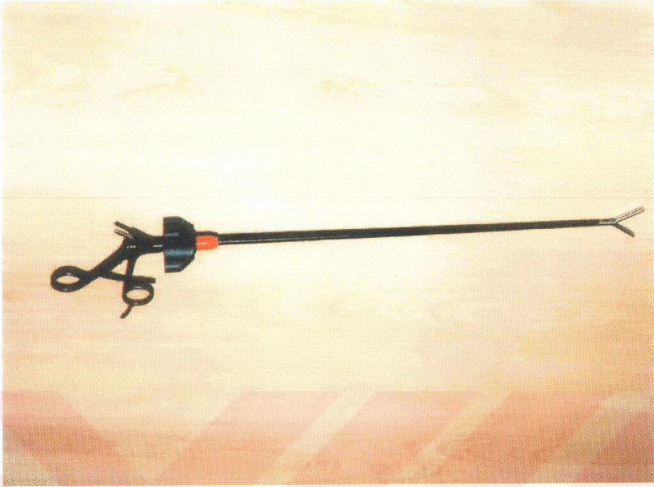
Hastaların ilk gördükleri adet bitiminden iki sonra LOMNI işlemi uygulandı. Ameliyat öncesi gördüğü adet üçüncü günü sabahı aç karnına (preoperatif), operasyon sonrası 1. gün, 21. gün, ameliyattan sonraki 1 ve 4. ay adet üçüncü günü sabahı aç karnına hormonal tetkik istemleri yukarıda tanımlanan şekilde tekrar edildi.

LOMNI işlemi için hastalar operasyon öncesi akşamı saat 24'ten sonra aç bırakıldı. Operasyon ameliyathane şartlarında yapıldı. Hastalar litotomi pozisyonunda hazırlandı. Anestezi için, indüksiyonda 2-3 mg/kg propofol (Propofol % 1 flakon, Fresenius Kabi, Hamburg, Almanya), 1 µg/kg fentanil citrate (Fentanil,

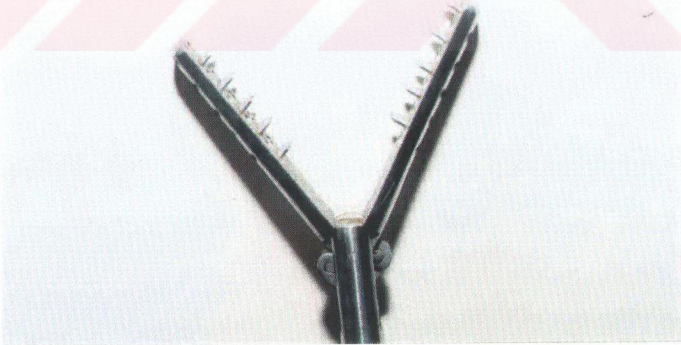
Abbott Laboratuvarları, North Chicago, ABD), 0.2 mg/kg cisatracurium besylate (Nimbex ampül, Glaxo-Smith Kline Laboratuvarları, Parma, İtalya); idamede ise % 100 oksijen ve sevoflurane (Sevorane, Abbott Laboratuvarları, İngiltere) kullanıldı. Batın 4 litre karbondioksit ile şişirilip yeterli distansiyon elde edildikten sonra, göbek altından ilk olarak 10 milimetre (mm) trokar girildi. Buradan optik sistem uygulandı. Sonra suprapubik bölgeden 5 mm trokar girildi. Hastaya tanısal laparoskopi yapıldı. Uterus, overler, tüpler ve batın içi diğer organlar endometriyozis, adezyon veya diğer patolojiler açısından değerlendirildi. Tubal açıklığı göstermek için 2 infertil hastaya metilen mavisi verildi. Bilateral tüp ve overler buldukları yerden atravmatik grasper ile mobilize edildi. Kullandığımız özel alet 5 mm'lik yardımcı trokardan karın içerisine sokuldu. Bu özel alet; 43 cm boyunda, uç tarafı grasper görünümünde, çatal şeklinde iki ucu olan, çatalın her bir ucu 25x5 mm, çatala bağlı olan 10 adet iğne şeklinde milimetrik dişleri (0.7 mm boyunda ve 0.1 mm çapında) olan bir aletti (Resim 1,2,3 aletin farklı açılardan fotoğrafları). Over dokusu yüzeyinden, bir kutbundan başlanarak aletin çatal şeklindeki uçlarının arasında yavaşça ezildi. Bu şekilde overin tüm yüzeyi sıkılarak içleri sıvı ile dolu kistler mekanik olarak patlatıldı. İşlem her iki overe de uygulandı. İşlem sonrasında iki hastada over yüzeyinde hafif kanama gelişti. Kanamalar bipolar koter ile kontrol altına alındı. İşlem sonrası 500 mililitre ringer laktat ile pelvise lavaj yapıldı. Elde edilen sonuçlar ve hastaların ilerleyen aylardaki durumları telefon ile sorularak kayıt altına alındı. Tüm veriler ortalama değer \pm standart deviasyon olarak belirtildi.



Resim 1. LOMNİ işleminde kullanılan alet



Resim 2. LOMNI işleminde kullanılan alet



Resim 3. LOMNI işleminde kullanılan alet

4. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı (\pm SD) 26.4 ± 4.5 olarak hesaplandı. Ortalama vücut/kitle indeksi (BMI) (\pm SD) 27.8 ± 4.1 olarak bulundu. Hastaların tamamında menstrüel düzensizlik mevcuttu. Hastaların preoperatif ve tedaviye başlamadan önceki alınan kan örnekleri, Ferriman Gallwey skorlaması ile hirsutizm skorlamaları, adet düzenleri (preoperatif), postoperatif 1. 21. günler ve 1 ve 4 ay sonraki değerlendirilmeleri ayrı ayrı kayıtlara alındı. Altı hasta (% 42) primer infertil olarak değerlendirildi. Bu hastaların hepsi anovulatuvar ve 1 yıldan daha fazla süredir infertilite tetkik ve tedavileri yapılmaktaydı. Sekiz hastanın ise infertilite sorunu yoktu. Hastaların hormon profilleri tablo 8'de gösterildi. Sekiz hastada (%57) Ferriman Gallwey skorlamasına göre hirsutizm mevcuttu.

LOMNI işlemi yapılan 14 hastanın 8'inde infertilite sorunu yoktu. Bu hastaların tamamında adet düzeni sağlandı. Bu hastalarda bizim beklentimiz adet düzeninin sağlanması, hirsutizmin ilerleyişinin durması şeklinde planlanmıştı. Beklentimiz olan adet düzeninin sağlanması bu hastalarda % 100 olarak gerçekleşti. Ferriman-Gallaway skorlamasına göre bu hastaların 4'ünde kılınma artışı durdu.

Çalışmamızda infertilite sorunu olan 6 hastanın 2'sinde LOMNI sonrasında adet düzeni sağlanmadı. Bu hastalar BMI >30 olan hastalardı. LOMNI işleminin fertiliteye etkisini ispatlamak için vaka sayımız istatistiksel analiz yapılacak düzeyde değildi.

Hastalarımızdan 1 tanesi spontan gebe kaldı. Diğer hastalardan ikisine yardımcı üreme tekniği ile gamet intrafallopian transfer (GİFT) işlemi uygulandı. GİFT işlemi esnasında periadneksiyal adezyon izlenmedi, over çapları ovulasyon indüksiyonu yapıldığı için normalden büyüktü. İnfertil hastalarımızın 3'ü (% 50) eve canlı çocuk götürdü. LOMNI sonrası gebe kalan polikistik over sendromlu hastalarımızın ikisinin gebeliği bizde sectio abdominalis ile sonlandırıldı. Sectio esnasında adneksiyal alanlarda adezyon izlenmedi. LOMNI öncesi periferik venöz kan LH değerleri 12.3 ± 1.5 , LOMNI sonrası 4. ayda 5.2 ± 2.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar literatürde bildirilen laparoskopik ovaryan drilling sonrası LH seviyesinde düşme ile korele sonuçlardır. LOMNI sonrası LH/FSH oranı 3.1 ± 1.25 'den 1.2 ± 1.1 seviyelerine gerilemiştir. Hastaların % 85'inde düzenli menstrüel

siklus sağlanmış ve ovulasyon başlamıştır. Operasyon öncesi testosteron değerleri 2.8 ± 0.2 pg/ml olarak ölçülen hastaların operasyon sonrasındaki 4. ayda değerler 2.1 ± 0.2 olarak bulundu. LH/ FSH oranlarındaki belirgin düzelme; operasyon öncesi 3.1 ± 1.25 olan değerler operasyon sonrası 4. ayda 1.2 ± 1.1 olarak ölçüldü. Literatürde, yapılan çalışmalarda LOD sonrasında beklenen en önemli fayda menstrüel siklustaki düzensizliğin iyileşmesi, ovulasyonun başlamasıdır. LOMNI operasyonu yapılan ve uzun süreli (iki yıl) takipleri düzenli olarak yapılan 8 hastada menstrüel siklusta düzensizlik şikayeti hiç olmadı. \pm

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların LOMNI öncesi ve sonrası hormon profil değerleri (n=14)

Değişken	LOMNI öncesi	LOMNI sonrası (1. gün)	LOMNI sonrası (21.gün)	LOMNI sonrası (1.ay)	LOMNI sonrası (4.ay)
LH (IU/L)	12.3 ± 1.5	10.2 ± 1.4	12.0 ± 1.8	7.2 ± 1.5	5.2 ± 2.4
FSH (IU/L)	3.9 ± 1.2	5.1 ± 2.1	6.3 ± 2.4	5.1 ± 1.4	4.1 ± 2.1
Testosterone (pml/L)	2.8 ± 0.2	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.2	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.2
DHEAS (nmol/L)	189.7 ± 36.8	160.4 ± 44.7	159.1 ± 31.6	158.3 ± 21.4	148.4 ± 12.4
17-OH Progesterone (nmol/l)	2.3 ± 1.3	3.29 ± 1.8	2.3 ± 0.9	2.2 ± 1.4	2.1 ± 0.7
Androstenodione (nmol/L)	2.9 ± 1.1	2.5 ± 0.8	2.6 ± 0.5	2.7 ± 1.2	2.3 ± 0.6
LH/FSH oranı	3.1 ± 1.25	2.0 ± 0.6	1.9 ± 0.7	1.4 ± 1.07	1.2 ± 1.1

Tablo 9. LOMNI sonrası 6. ay sonuçlar (n=14)

Sonuçlar	Hasta sayısı (%)
Menstrüel düzen	
Düzenli	12 (85.7)
Düzensiz	2 (14.3)
Ovulasyon Durumu	
Spontan ovulasyon	9 (64.2)

Klomifenle ovulasyon	2 (14.3)
Gonadotropinle ovulasyon	3 (21.5)
Gebelik	
Doğum	3 (50)
Düşük	0 (0)
Ektopik	0 (0)
Gebelik sayısı	3 (50)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Klomifen sitrat tedavisine dirençli infertil polikistik over sendromu olan kadınlarda laparoskopik olarak yapılan çoklu over punch biyopsisi, over elektrokoterizasyonu, lazer vaporizasyonu veya fotokoagülasyon ile başarı sağlanabilir (88). Laparoskopik ovaryan drilling (LOD) işlemi ile, 3-6 ay arasında gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar karşılaştırıldığında sonuçları benzerdir (54).

Laparoskopik ovaryan drilling işlemi sonrasında, serum vasküler endotelial growth faktör, insülin-like growth faktör, LH ve ovarian doppler kan akım hızı azalmıştır (98). Bununla birlikte adezyon oluşumu ve overde doku yıkımı laparoskopik ovaryan drilling işleminin istenmeyen en önemli yan etkileridir (72). LOD işlemi sonrasında uzun dönem takiplerde ortalama ovarian hacim belirgin derecede azalmaktadır. Over hacmi 11 mililitre (ml) iken LOD sonrası takiplerde 8.5 ml'ye inmekte 1-3 yıl bu şekilde kaldıktan sonra takiplerde de hep düşük (8.4 ml) seyretmektedir (98). Tulandi ve arkadaşlarının klomifen rezistans anovuluar kadınlarda yaptıkları LOD sonrasında, ovarian volümde değişiklik olduğunu, işlem sonrasında volümün geçici olarak arttığını, takiplerde ise azaldığını bildirmişlerdir. Polikistik over sendromlu kadınlarda over volümünde azalma over fonksiyonlarının normalleşmesinin bir işaretidir (99). LOD sekonder olarak fazla miktarda doku kaybı oluşmasına neden olmaktadır. Tulandi yaptığı çalışmada elektrokoterizasyon işlemi esnasında bir defada yaklaşık 0.4 ml'den daha fazla stromal doku yıkımının olduğunu tesbit etmişlerdir (99). Kaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada over hacmi ve ovarian rezerv arasında çok iyi bilinen bağıntı bildirilmiştir. (100). Laparoskopik ovaryan drilling işleminin yol açtığı en önemli durum adezyon

oluşumudur. Polikistik over sendromu olan kadınlarda elektrokoter ile yapılan drilling işlemi sonrasında hastaların % 85'i (6/7), ve lazerle drilling işlemi yapılan hastaların % 80'inde (8/10) "sekond look" laparoskopi işlemi sonrasında adezyon oluşumu görülmüştür (88).

LOD yıkıcı etkisinden dolayı kullanım sınırlandırılmasının önüne geçmek amacıyla düşük enerji kullanılarak drilling işlemi uygulanmış, bu işlem sonrasında da periadneksiyal adezyon gelişimi olduğu bildirilmiştir (101).

Ultrasonografik inceleme polikistik over sendromunun erken tanısı ve sonrasındaki takip için uygun bir metot olabilir. Genellikle over boyutları artmıştır (102). Mikrokistlerin sayısı arttıkça ve over hacmi büyüdükçe, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelir ve klinik daha da ağırlaşır. Bu düşünceden hareketle Atiomo ve arkadaşları yalnızca ultrasonografi kullanarak polikistik over sendromlu hastaların % 86'sına doğru tanı koyduklarını belirtmektedirler (103). Tulandi ve arkadaşları LOD öncesi ve sonrasında hastalarına üç boyutlu ultrasonografi yapmışlar ve over boyutlarının LOD sonrası, ilk 2 hafta içinde arttığını daha sonra önceki boyutundan daha fazla küçüldüğünü bildirmişlerdir (99).

Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların tümünde ultrasonografik olarak polikistik over görünümü mevcut olup over boyutları normalde gözlediğimiz overlerden daha büyüktü.

Gjonnaess 62 polikistik over sendromlu hastanın 51'inde (%86) ovaryan laparoskopik drilling işlemi uygulaması sonrasında düzenli siklus oluştuğunu bildirmiştir (52). Armar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 21 polikistik over sendromu tanısı konulmuş olan hastanın % 81'inde LOD sonrası düzenli sikluslar elde edildiği bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda ise LOMNI sonrası değerlendirilmelerde hastaların % 85'inde normal adet düzenine döndüğünü gördük. Bulgularımız literatürle uyumlu olup LOMNI işlemi, hastalarımızda adet düzenlenmesi açısından oldukça başarılı sonuç verdiğini göstermektedir.

Gjonnaess yaptığı çalışmalarda over yüzeyinde açmış olduğu delik sayısına göre ovulasyon oranlarını farklı bulmuştur. Over yüzeyine 6'dan az delik açıldığında ovulasyon % 66, 6-10 delik açıldığında % 92, 10 delikten fazla açıldığında ise % 96 ovulasyon sağlandığını belirtmiştir (52). Farquar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada over yüzeyinde açılan delik sayısının ve operasyon tekniğinin ovulasyon

oranını etkilemediği bildirilmiştir (54). Bizim çalışmamızda over özel alet ile yüzeyinden sıkıldı ve overde bulunan multibl küçük kistler patlatıldı ve bu sayede over volümü azaltılmış oldu.

LOD yapılmış olan polikistik over sendromlu kadınlarda ovulasyonu tetikleyen mekanizmanın overde lokalize olduğu düşünülmektedir. Stein ve Leventhal çalışmalarında wedge rezeksiyonun etkisinin over korteksindeki kistlerin çıkarılmasıyla olduğunu ileri sürmüşlerdir (1). Maymunlarda yapılan çalışmaların sonucunda, ovulasyon için yapılan bu tür işlemlerden sonra, ovulasyon mekanizmasının overlerce düzenlendiği belirtilmiştir (104). Çalışmamızdaki ana prensibi, ovulasyonu overe müdahale ile sağlayabileceğimiz şekilde düşünüp, ovulasyonu inhibe eden faktörün overe en az zarar verilebilecek bir yöntemle ortadan kaldırılabileceğini düşündük. Ovulasyon mekanizması ile ilgili olarak literatürün de ışığında androjenlerin, LH/FSH oranındaki düşmeyle birlikte, follikül gelişimi üzerindeki blokajının ortadan kalktığı ve ovulasyonun sağlandığıdır. Felemban ve Tulandi 112 klomifen sitrat tedavisine dirençli, polikistik over sendromu tanısı olan hastaya yalıtılmış iğne koter yardımıyla LOD işlemi uygulamışlar ve hastaların % 73.2'sinde spontan ovulasyon, 12-18-24 ay sonra sırasıyla kümülatif konssepsiyon oranını % 54, % 68, % 72 olarak bulmuşlardır Özellikle klomifen sitrat tedavisine dirençli hastalarda bu yöntemin başarı getireceğini belirtmişlerdir (60). Farquhar ve arkadaşları ise çoğul gebelik oranlarını hariçte tutarak yaptıkları meta-analizde LOD yönteminin medikal ovulasyon indüksiyonuna üstünlüğünü gösterecek bir sonuç bildirmemişlerdir (54). Overe yapılan delme işlemleri her nasıl olursa olsun mutlaka ovulasyonu sağlayacağı şeklinde iddialar olduğu gibi, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan medikal tedavilerin etkisini artıracığını, ovaryan hiperstimülasyon sendromu riskini azaltacağını, reproduktif performansa yararlı etkisinin olmadığını iddia edenler de vardır (54).

LOMNI işlemi yaptığımız 14 hastanın 8' inde infertilite sorunu yoktu. Bu hastaların tamamında adet düzeni sağlandı. Bu hastaların yapılan takiplerinde adet düzeninde bir bozulma olmadı. Bu hastalarda bizim beklentimiz adet düzeninin sağlanması, hirsutizmin ilerleyişinin durması şeklinde idi. Beklentimiz olan adet

düzeninin sağlanması bu hastalarda % 100 olarak gerçekleşti. Ferriman-Gallaway skorlamasına göre bu hastaların 4'ünde kıllanma artışı durdu.

Çalışmamızda infertilitesi olan 6 hastanın 2'sinde LOMNI sonrasında adet düzeni sağlanmadı. Bu hastalar BMI >30 olan hastalardı. LOMNI işleminin fertiliteye etkisini ispatlamak için vaka sayımız istatistiksel analiz yapılacak düzeyde değildi.

Overlere yapılan travma (wedge rezeksiyon, biyopsi, elektrokoterizasyon, lazerle vaporizasyon gibi) androjenlerin lokal üretimini bozabilir. Androjenlerin azalması periferde östrojene dönüşümü azaltmakta, östrojenin LH üzerindeki pozitif feed-back etkisini azaltmaktadır. Östrojenin FSH üzerindeki negatif feed-back etkisi de azalmakta ve FSH artmaktadır. Overe yapılan travma sonrasında inhibin salınımının azalmaktadır. Düşen LH düzeyleri stromal androjen üretimini azaltmakta, dolayısıyla FSH artarak follikül gelişimini sağlamakta ve sonuçta ovulasyon oluşmaktadır (67). Lemieux ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda polikistik over sendromlu hastalarda laparoskopik over yüzey elektrokoterizasyonunun androjen yüksekliğini düzelttiğini bildirmişlerdir (97). Gjonnaess 20 yıl boyunca takip ettiği LOD yapılan hastalarında SHBG düzeylerinin yükseldiğini; androjenlerdeki azalmanın ve ovulatuvar siklusların ortalama 18 yıl boyunca devam ettiğini belirtmiştir (105).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak FSH düzeylerinde yükselme, LH düzeylerinde düşme, testosteron düzeylerinde azalma gözlemlendi. Çalışmamızda gözlediğimiz en yararlı etki siklus düzeninin sağlanmasıdır.

Gjonnaess bir çalışmasında oral kontraseptifler ile polikistik over sendromlu hastaların tedavisinin androjen seviyelerini daha fazla düşürdüğünü bildirmiş, LOD yönteminin en önemli kullanım alanının fertiliteye katkı olduğunu iddia etmiştir (106).

LOD yönteminin hirsutizm tedavisindeki yerini gösteren geniş kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda hastalarımızın bir kısmında hirsutizmin durduğunu saptadık. Kıllanmadaki azalmanın uzun süreli sonuçları hakkında bilgi vermemiz şu aşamada imkansızdır.

Yapılan işlemin amacı fonksiyonu bilinen drilling prosedürleri gibidir. LOMNI'de kullandığımız yeni bir alet ile ovarian stromanın delinmesi ve over

kapstülünde bulunan milimetrik çok sayıdaki kistin patlatılması hastalarımızda adet düzeninin sağlanmasına ve ovulasyonun başlamasına yardımcı olur. Bu alet ve tekniğin birçok avantajları vardır. Elektrokoter, lazer ve kontrolsüz enerji kullanımı olmamıştır. Bundan dolayı adezyon oluşmamıştır.

Sonuç olarak LOMNI ucuz, etkili ve istenilmeyen etkiler olan adezyon oluşturucu etkiden uzak bir işlem olabilir. Yapılacak prospektif çalışmalarla bu yöntemin etki ve faydalarının daha iyi anlaşılacağını düşünüyoruz.



ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Laparoskopik Ovaryan Multineedle Intervention (LOMNI) Yönteminin Hirsutizm, Adet Düzeni ve Hormon Düzeylerine Etkisi

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınların % 3-4'ünü etkiler. Hirsutizm yakınması olanların % 70'inde polikistik over sendromu bulunmaktadır. Oligomenore de polikistik over sendromu hastalarında önemli bir sorundur.

Laparoskopik ovaryan drilling (LOD) polikistik over sendromunun tedavisinde yıllardır uygulana gelen ve hala gelecek vaat eden bir tedavi yöntemidir. LOD klomifen sitrat tedavisine dirençli anovulatuvar infertil hastalarda ikinci sırada tercih edilen tedavi şeklidir.

Yapılan çalışmaların meta-analizinde anovulatuvar polikistik sendromu olan hastalarda, LOD sonrası 6-12 aylık süre ve 3-6 siklus gonatotropinler ile ovulasyon indüksiyonu yapılanların karşılaştırılmasında kümülatif gebelik oranları arasında fark bulunamamıştır. Bununla birlikte LOD sonrasında çoğul gebelik riski azalmış beraberinde laparoskopik ovaryan yıkıcı prosedürlerde % 85 hastada postoperatif adezyon oluşumu potansiyel komplikasyon olarak görülmüştür.

Bu çalışmada tarafımızdan özel olarak tasarlanmış olan yeni bir laparoskopik aletin prelininer sonuçları sunulmaktadır. Elektrik akımının kullanılmadığı bu yeni teknikle anovulasyonu olan polikistik over sendromu hastaları daha az travma ve daha az postoperatif yapışıklık ile tedavi edilebilir. Çalışmada, polikistik over sendromu olan hastaların endokrin değişiklikleri ve bunların hirsutizm, adet düzeni gibi periferik yansımalarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Laparoskopik ovaryan drilling, Laparoskopik ovaryan multineedle intervention (LOMNI)

ABSTRACT

The Effect of Laparoscopic Ovarian Multineedle Intervention (LOMNI) Method on Hirsutism, Menstruation Cycle and Blood Hormon Levels in Patients With Polycystic Ovary Syndrome

Polycystic ovary syndrome affects about 3 – 4 % of the total women population in active reproductive period and this syndrome is also present in 70 % of people with hirsutism complaint. Oligomenorrhoea is another important problem in patients with polycystic ovary syndrome. Laparoscopic ovarian drilling method is still widely in use for years in polycystic ovary syndrome treatment and also promises for the future. This method is a secondary treatment modality in anovulatory infertile patients who are resistant to the clomifene citrate treatment. In meta – analysis of the conducted studies, there was no statistically significant difference after laparoscopic ovarian drilling between the 6 months and 3 cycles and 12 months and 6 cycles of gonadotropin treated ovulation induction groups by means of cumulative pregnancy rates. Multiparity possibility has been decreased after LOD treatment, however post – operative adhesion formation has been observed in 85 % of patients as a potential complication. In this study, we present the preliminary results of a new laparoscopic tool which has been specially designed by us. Anovulatory patients with polycystic ovary syndrome can be treated with less trauma and post – operative adhesion complication with this new method, in which the electricity is not used. In the present study, we aimed to evaluate the hormonal changes and other reflections of these changes like hirsutism and menstrual cycle disorders in patients with polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, laparoscopic ovarian drilling, laparoscopic ovarian multineedle intervention (LOMNI).

KAYNAKLAR

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 29:181-191,1935.
2. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertility and Sterility.* 70: 811-812, 1998.
3. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseletine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Boston (MA): Blackwell Scientific Publications, p. 377-84, 1992.
4. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res ED).* 293: 355-359, 1986.
5. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, et al. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 34: 67-72, 1994.
6. Polson, DW, Adams J, Wadsworth J, and Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women: *Lancet* 29: 181-182, 1988.
7. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller, Mi Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3078-3082, 1998.
8. Diamanti-Kandarakis Ei Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Grek Island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4006-4011, 1999.
9. Robert J Norman, Ruijin Wung and Marcin T Stankewicz. Practice Essentials polycystic ovary syndrome. *MJA* 180: 132-137, 2004.
10. Fox R, Corrigan E, Thomas PA & Hull MGR. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhea: predictive power of endocrine tests. *Clinical Endocrinolog.* 34: 127-131, 1991.
11. Conway GS, Honour JW, & Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clinical Endocrinology* 30: 459-470, 1989.
12. Yen SC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. In yen SCC, Jaffe RB, eds. *Reproductive endocrinology: physiology and clinical management.* Philadelphia: W.B Saunders: 462, 1986.
13. *Clinical Obstetrics and Gynecology Sep.* V:33 N:3, 1990.
14. Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 35: 371,1981
15. Speroff L, Glass RH, Nathan GK. Anovulasyon ve polikistik over. *Erk A. Çevirisi: Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.* 457-491, 1996.
16. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Barza JR, Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril.* 36:326, 1981
17. Hunghesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein Leventhal ovary and so-called hyperthecosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 65: 233-236, 1982.

18. Marshall JC, Dalkin A, Haisenleder DY, et al. Gonadotropin releasing hormone pulse: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res.* 47: 155,1991.
19. Rebar R, Judd HL, Yen SCC, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 57: 1320, 1976.
20. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 2248, 1997.
21. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF, et al. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the-polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med.*309: 1206, 1983.
22. Kelch RP, Marshall JC, Sauders SE, et al. Gonadotropin regulation during human puberty. In Reid RL (Eds). *Neuroendocrine aspects of Reproduction*, co 12. New York, Acedemic pres: p 229, 1983.
23. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clinical Endocrinology.* 31(1): 87-120, 1991.
24. Marzieh Salehi, Rafael Bravo-Vera, Arsalan Sheikh, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome. What is the Role of Obesity?. *Metabolism.* 53 (3): 358-376, 2004.
25. Curry TE, Dean DD, Sanders SL et al. The role of ovaryan proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids.* 54: 501-521, 1989.
26. David S Guzick. Polycystic ovary syndrome. *ACOG Bulletin.* 103 (1): 181-193, 2004.
27. Reavens GM. Role of insülin resistance in human disease. *Diabetes.* 37: 1595, 1988.
28. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, et al. Prospective analysis of the insülin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 41: 715,1992.
29. Ciaraldi TP, El Roeiy A, Madar Z et. al. Cellular mechanism of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 75: 577,1992.
30. Sanders EB, Aston CE, Ferrell RE. İnter and intrafamilial variability in premature pubarce and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 78: 473-478, 2002.
31. Plymate SR, Fariss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 52: 1246-1248, 1981.
32. Glueck JC, Philips H, Cameron D, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome apears to safety reduce firs trimester spontaneous abortion: apilot study. *Fertil-Steril.* 75: 46-52, 2001.
33. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction.* 13: 1502-1505, 1998.
34. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and prematuer carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol:* 20: 2414-2421, 2000.
35. Solomon CG. The epidemiolgy of polycystic ovary syndrome. Prevalance and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am:* 247-263, 1999.

36. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 65: 499-507, 1987.
37. Ovalle F, Azziz R, et al. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 77: 1095-1105, 2002.
38. Meirrow D, Schenker JG. The link between infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update.* 2(1): 63-75, 1996.
39. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject. *Gynecol Endocrinol.* 12 (4): 277-292, Aug 1998.
40. Gammon MD and Thompson WD, et al. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *American Journal of epidemiology.* 134(8): 818-824, 1991.
41. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology.* 88: 554-559, 1996.
42. Costello FM, Crei F, Eden AJ. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 79: 1-13, 2003.
43. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, resglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Sys Rev.* 3: CD003053, 2003.
44. Nader S, Raid-Gabriel MG, Saad M. The effect of desogestrel containing oral contraceptives on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 3074-3077, 1997.
45. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 85: 3161-3168, 2000.
46. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SSC. The treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA.* 247: 1295, 1982.
47. Moghetti P, Tosi F, Tosti A. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 85 (1): 89-94, 2000.
48. Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril.* 43: 878-882, 1985.
49. Stein IF. Duration of fertility following ovarian wedge resection. Stein-Leventhal syndrome. *West J Surg Obstet Gynecol.* 72: 237-242, 1964.
50. Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegria A. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy.* 16: 143-145, 1984.
51. Toaff R, Toaff ME, Peyser MR. Infertility following wedge resection of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 124: 92-96, 1976.
52. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril.* 4: 20-25, 1984.
53. Tulandi T, Al Took S. Surgical management of polycystic ovarian syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 12: 541-553, 1998.
54. Farquhar C, Vandekerckhove P, Arnot M, Lilford R. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Sys Rev.* CD001122, 2000.

55. Naether OGI, Baukloh V, Fischer R, Kowalczyk T. Long-term follow-up in 206 infertility patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic electrocautery of the ovarian surface. *Hum Reprod.* 9: 2342-2349, 1994.
56. Li TC, Saravelos H, Chow MS, Chisabingo R, Cooke ID. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *Br J Obstet Gynaecol.* 105: 338-344, 1998.
57. Farhi J, Soule S, Jacobs HS. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 64: 930-935, 1995.
58. Amer SA, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling. Clinical outcome. *Hum Reprod.* 17: 2035-2042, 2002.
59. Imran P, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is it time to relinquish the procedure?. *Fertility and Sterility.* 80 (2): 241-251, 2003.
60. Felemban A, Tan SL, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cautery: a reappraisal. *Fertility and Sterility.* 73 (2): 266-269, 2000.
61. Rossmanith WG, Keekstein J, Spatzier K, Lauritzen C. The impact of ovarian laser surgery on the gonadotrophin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 34: 223-230, 1991.
62. Keekstein J. Laparoscopic treatment of polycystic ovarian syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 3: 63-81, 1989.
63. Liguori G, Tolino A, Moccia G, Scognamiglio G, Nappi C. Laparoscopic ovarian treatment in infertile patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Endocrine changes and clinical outcome. *Gynecol Endocrinol.* 10: 257-264, 1996.
64. Aakvaag A, Gjønnaess H. Hormonal response to electrocautery of the ovary in patients with polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynaecol.* 92: 258-264, 1985.
65. Sakata M, Tasaka K, Kurachi H, Terakawa N. Changes of bioactive luteinizing hormone after laparoscopic ovarian cautery in patients polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 53: 10-13, 1990.
66. Alborzi S, Khodae R, Parsanejad ME. Ovarian size and response to laparoscopic ovarain electro-cauterization in polycystic ovarian disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 74: 269-274, 2001.
67. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 156: 79-85, 1987.
68. Swumioki H, Utsinomyiya T, Matsuoka K, et al. The effect of laparoscopic multible punch resection of the ovary on hypo-thalamo-pituitary axis in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 50: 567-572, 1988.
69. Abdel GA, Khatim MS, Alnaser HM, Mowafi RS, et al. Ovarian electrocautery. Responders versus non responders. *Gynecol Endocrinol.* 7: 43-48, 1993.
70. Armar NA, McGarrigle HG, Holownia P, Jacobs HS, Lacheline GCL. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril.* 53: 45-49, 1990.

71. Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril.* 51: 232-236, 1989.
72. Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling. *Endocrine and ultrasonographic outcomes.* *Hum Reprod.* 17: 851-857, 2002.
73. Li TC, Sravelos H, Chow MS, Chasabingo R, Cooke ID. Factors affecting the outcome laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *Br J Obstet Gynaecol.* 105: 257-264, 1998.
74. Gjönnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 73: 407-412, 1994.
75. Heylen SM, Putteman PJ, Brosens IA. Polycystic ovarian disease treated by laparoscopic argon laser capsule drilling: comparison of vaporization versus perforation technique. *Hum Reprod.* 9: 1038-1042, 1994.
76. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, Outch K, Burger H, et al. Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. *Br J Obstet Gynaecol.* 100: 161-164, 1993.
77. Gjönnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril.* 41: 20-25, 1984.
78. Farhi J, Soule S, Jacobs HS. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 64: 930-935, 1995.
79. Dabirashrafi H, Mohammed K, Behjatnia Y, Moghadami-Tabrizi N. Adhesion formation after ovarian electrocauterization on patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 55: 1200-1201, 1991.
80. Tozer AJ, Al Shawaf T, Zosmer A, et al. Does laparoscopic ovarian diathermy affect the outcome of IVF-embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome? A retrospective comparative study. *Hum Reprod.* 16: 91-95, 2001.
81. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod.* 8: 959-964, 1993.
82. Watson H, Kiddy DS, Hamilton Fairley D, Scanlon MJ, et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod.* 8: 829-833, 1993.
83. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-1) and insulin on the secretion of sex hormone-binding globulin and IGF-1 binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol.* 124: R1-R3, 1990.
84. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. 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: 83-89, 1991.
85. Saleh A, Morris D, Tan SL, Tulandi T. Effects of laparoscopic ovarian drilling on adrenal steroids in polycystic ovary syndrome patients with and without hyperinsulinemia. *Fertil Steril.* 75: 501-504, 2001.
86. Gurgan T, Urman B. Adhesions after ovarian drilling and intercede. *Fertil Steril.* 62: 424-426, 1994.

87. Saravelos H, Li TC. Post-operative adhesions after laparoscopic electrosurgical treatment for polycystic ovarian syndrome with application of Interceed to one ovary: a prospective randomized controlled study. *Hum Reprod.* 11: 992-997, 1991.
88. Gurgan T, Kisnisci H, Yaralı H, Develioğlu O, Zeyneloğlu H, Aksu T. Evaluation of adhesion formation after laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 56: 1176-1178, 1991.
89. Naether OGJ, Fischer R. Adhesion formation after laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in polycystic ovary patients. *Fertil Steril.* 60: 95-98, 1993.
90. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril.* 60: 766-770, 1993.
91. Abdel GA, Alnaser HM, Mowafi RS, Shaw RW. The response of patients with polycystic ovarian disease to human menopausal gonadotropin therapy after ovarian electrocautery or a luteinizing hormone releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 57: 309-313, 1992.
92. Naether OGJ, Fischer R, Weiser HC, et al. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 60: 88-94, 1993.
93. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 12: 177-207, 1980.
94. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 50: 13-16, 1980.
95. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 65: 499-507, 1987.
96. Tiitinen A, Tenhunen A, Seppala M. Ovarian electrocauterization causes L-II regulated but not insulin-regulated endocrine changes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 39: 181-184, 1993.
97. Lemieux S, Lewis GF, Ben Chetrit A. Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cautery in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 4278-4282, 1999.
98. Amin AF, Abd el-Aal DE, Derwish AM, Meki AR. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 79: 938-941, 2003.
99. Tulandi T, Watkin K, Tan SL. Reproductive performance and three-dimensional ultrasound volume determination of polycystic ovaries following laparoscopic ovarian drilling. *Int J Fertil Womens Med.* 42: 436-440, 1997.
100. Ozkaya O, Kaya H, Sezik M, Akyurek C, Ozbasar D. The value of laboratory tests and ultrasonography in evaluating ovarian response to ovulation induction treatment with low-dose recombinant follicle-stimulating hormone. *Int J Fertil Womens Med.* 49: 83-87, 2004.
101. Barisic D, Grizelj V, Corusic A. Pregnancy following the laparoscopic bipolar electrocoagulation of polycystic ovaries resistant to medicamentous

- ovulation induction: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 83: 225-226, 1999.
102. Farquhan Cm, Bidsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 34: 67-72, 1994.
 103. Atiomo WU, Pearson S, Shaw S, Pantice A, Dubbins P. Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ultrasound Med Biol.* 26 (6): 977-980, 2000.
 104. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril.* 38: 281, 1982.
 105. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 69(4): 697-701, 1998.
 106. Gjonnaess H. Comparison of ovarian electrocautery and oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 78(6): 530-533, 1999.
 107. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 28: 295-324, 1999.
 108. Barne RB. Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic inhibition. *J Clin Endocrinol Metab.* 61: 779-782, 1985.
 109. Rosenfald RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 53: 785-791, 1990.
 110. Ehrmann DA, Rosenfald RL Barnes RB, et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen axis. *N Eng J Med.* 327: 157-162, 1992.
 111. Welt CK, Taylor AE, Martin KA, et al. Serum inhibin B in polycystic ovary syndrome: Regulation by insulin and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 5559-5565, 2002.
 112. Poretsky L, Cataldo N, Rosenwaks Z, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 20: 535-582, 1999.
 113. Nestler JE, Jacobowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome p450c17-alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med.* 335: 617-623, 1996.
 114. Yen SSC: the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 12: 177-207, 1980.
 115. Poretsky L, Clemon J, Bogovich K. Hyperinsulinemia and human chorionic gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats. *Metabolism.* 41: 903-910, 1992.,
 116. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, et al. Insulin regulates the serum levels of molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 66: 266-272, 1988.
 117. Speroff L, Glass RH. , Nathan GK. Anovulasyon ve polikistik over. *Erk A. Çevirisi: Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite Nobel Tıp Kitabevi İstanbul,* 490-90, 1996.
 118. Dunaif A. İnsulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Endocrin Rev.* 18(6):774-774, 1997.
 119. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: un update. *Ann Intern Med,* 2137: 25-33, 2000.

120. Miller JA, Jacobs HS. Treatment of hirsutism and acne with cyproterone acetate, *Clin Endocrinol Metab.* 15: 373-374, 1986.
121. Rittmaster RS. Finasteride. *N Eng J Med.* 120: 330-330, 1994.
122. Donesky BW, Adashi EY. Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in polycystic ovary syndrome *Baillieres Clin Endocrinol Metab,* 10:293-310, 1996.
123. Abdel Gadir A, Mowafi RS, Alnaser HMI, Alonezi OM, Shaw RW. Ovarian electrocautery versus human gonadotrophins and pure follicle stimulating hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease *Clin Endocrinol,* 33:585-592, 1990.
124. Tulandi T, Tulandi T. Ed. *Atlas of Laparoscopic and Hysteroscopic Techniques for Gynecologists.* London. W.B. Saunders, 93-95, 1999.
125. Daniel JF, Miller W, Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril.* 51: 232-236, 1989.
126. Tulandi T, Saleh A, Payne N, Jacobs H, Tan SL. Effects of laparoscopic ovarian drilling on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and insulin responses to oral glucose tolerance test. *Fertil Steril.* 74: 585-588, 2000.
127. Merchant RN. Treatment of polycystic ovary disease with laparoscopic low-watt bipolar electrocoagulation of the ovaries. *J Am Assoc Gynecol Laparoscop.* 3: 503-508, 1996.
128. Pelosi MA, Pelosi MA. Laparoscopic electrosurgical furrowing technique for the treatment of polycystic ovaries. *J Am Assoc Gynecol Laparoscop.* 4: 57-60, 1996.
129. Huber J, Hosmann J, Spona J. Endoscopic laser incision of the polycystic ovary. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 49: 37-40, 1989.
130. Kojima E, Yanagibori A, Otaka K. Ovarian wedge resection with contact Nd: YAG laser irradiation used laparoscopically. *J Reprod Med.* 34: 444-446, 1989.
131. Yanagibori A, Kojima E, Ohtaka K, Morita M, Hirakawa S, Nd: YAG laser therapy for infertility with a contact-type probe. *J Reprod Med.* 34: 454-460, 1989.
132. Gurgan T, Urman B, Aksu T, Yarali H, Develioğlu H, Kişnişçi HA. The effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rate following Nd: YAG laser photo-coagulation of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol.* 80: 45-47, 1992.
133. Ostrzenski A. Endoscopic carbon dioxide laser ovarian wedge resistant polycystic ovarian disease. *Int J Fertil.* 37: 295-299, 1992.