

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

POLİKİSTİK OVER SENDROMU HASTALARINDA İKİ FARKLI  
ORAL KONTRASEPTİF TEDAVİNİN OVARYAN MORFOLOJİ  
ÜZERİNE ETKİSİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ

738644  
TEZ YÖNETMENİ RUSEN ATMACA

TEZ YÖNETMENİ  
Yrd. Doç. Dr. RUŞEN ATMACA

138644

UZMANLIK TEZİ  
Dr. ALANUR GÜVEN

MALATYA-2001

## TEŐEKKÜR

Tezimin konusunun seçimindeki ve tez çalışmalarım sırasındaki yardımları ve eğitimimdeki katkılarından dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Ruşen Atmaca'ya teőekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca ihtisas eğitimim süresince engin tecrübe ve bilgileri ile medikal ve paramedikal her konuda daima desteklerini hissettiğim hocalarım sayın Doç. Dr. Ayőe Kafkaslı'ya ve sayın Yrd. Doç. Dr. Remzi Gökdeniz'e, Yrd. Doç. Dr. Feza Burak'a, asistanlık yıllarımın değişik dönemlerinde birlikte çalıştığım kıdemlilerime ve diğer asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Beni bugünlere büyük destek ve sevgileriyle getiren sevgili anne ve babama , ayrıca her alanda daima sabırla yanımda bulunan saygıdeğer eşim Dr. Aytekin Güven'e minnet duygularımı ifadeyi görev sayarım.

Dr. Alanur Menekőe GÜVEN

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>31</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>42</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>43</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>

## KISALTMALAR

1- FSH	Folikül stimulan hormon
2- LH	Luteinizan hormon
3- T	Testosteron
4- A	Androstenedion
5- DHEA-S	Dehidroepiandrostenedion sülfat
6- PKOS	Polikistik over sendromu
7- IGF-1	Insulin - like growth factor 1
8- IGFBP	Insulin - like growth factor binding protein
9- SHBG	Sex hormon binding globulin
10- E2	Estradiol
11- USG	Ultrasonografi
12- L/S	Laparaskopi
13- MRI	Magnetic resonance imaging
14- GnRH	Gonadotropin releasing hormon
15- DM	Diabetes mellitus
16- MSS	Merkezi sinir sistemi
17- HMG	Human menoposal gonadotropin
18- HGH	Human growth hormon
19- r	Right (sağ)
20- l	Left (sol)

## GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez Stein ve Leventhal tarafından obesite, amenore ve hirsutizm triadı olarak tanımlanmıştır. O yıllardan bu yana premenopozal kadınların %5-7'sinde görülen bu hastalık için Stein-Leventhal sendromu, polikistik over sendromu, polikistik over hastalığı, hiperandrojenemik kronik anovuluar sendrom, fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm, hiperandrojenemik kronik anovulasyon gibi sinonimler kullanılmıştır.

PKOS'nun neden olduğu sürekli anovulasyonun sonucunda infertilite, disfonksiyonel uterin kanama, hirsutizm, endometrial kanser ve muhtemel meme kanseri riskinde ve hipertansiyon, kalp ve damar hastalıkları sıklığında artış gibi klinik problemler, PKOS'nun tedavi edilmesini zorunlu kılmıştır. Hastalığın tanısında çok değişik klinik, biyokimyasal ve radyolojik kriterler kullanılmıştır. Hormon analizlerinin yanı sıra ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), laparaskopi (L/S) kullanılan diğer yöntemlerdir.

PKOS tedavisinde amaç anormal uterin kanamaların tedavisi, uzun dönem risklerinin önlenmesi, hirsutizm-akne tedavisi, infertilite şikayeti olanlarda gebelik elde edilmesidir. Hirsutizm ve menstruel düzensizliği olanlarda düşük dozlu oral kontraseptifler etkin bir seçenektir.

Yapılan bu çalışmada, klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik olarak PKOS tanısı almış hastaların over korteks kalınlıklarının ve over volümlerinin MRI ile değerlendirilerek farklı doz içerikli iki östrojen-progesteron preparatına verdikleri yanıtın araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu Stein ve Leventhal tarafından ilk kez 1935 yılında anovulasyonla birlikte giden infertilite, sekonder amenore, oligomenore, hirsutizm ve obesite olarak tanımlandı (1). 1970'li ve 80'li yıllarda önce abdominal sonra transvaginal yolla yapılan pelvik USG'nin gelişmesi morfolojik olarak PKOS tanısını kolaylaştırmıştır. Ayrıca polikistik over (PKO) ve "polikistik over hastalığı tanımlaması" (PCOD) gündeme gelmiştir. Polikistik overin ultrasonografik (USG) tanımı; periferinde "inci tanesi dizisi" gibi 2-8 mm çaplı 10'un üzerinde follikül ve artmış over stroması ile karakterizedir. Ancak ultrasonografik teşhisin tek başına PKOS tanısında yeterli olmadığı ileri sürülmüştür (2). Oysa PKOS bir takım tanı kriterlerini kapsayan heterojen bir sendromdur (3). Hipotalamik-pituiter akstaki bozuklukların farkına varılması ile teşhis, artmış LH seviyeleri veya LH'nin FSH'ya oranı gibi endokrin kriterlere bağlı kılınmıştır (4-7). Polikistik over sendromu oldukça sık görülür ve en sık karşılaşılan endokrinopatidir. Oral kontraseptif kullanan kadınların %14'ünde, düzenli adet gören kadınların %22'sinde, obez kadınların %41'inde, amenoreik kadınların %85'inde, hirsutizimli kadınların %60'ında, geç başlayan adrenal hiperplazi vakalarının %40'ında, akne vulgarisi olan kadınların %83'ünde ultrasonografi ile polikistik over saptanmıştır (8-11). Tipik endokrin özellikleri olmayan normal ovulatuar bir kadında ultrasonografide polikistik over görülürse, PKO terimi yanlış olarak PKOS yerine kullanıldığından polikistik görünümlü over deyimi daha uygundur (12). Reprodüktif yaştaki kadınlarda %4-7 oranında görüldüğü sanılmaktadır (1,13-14). Ayrıca reprodüktif yıllar boyunca PKOS, artmış gebelik kaybı ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (15). Herhangi bir nedenle yapılan 12160 jinekolojik laparotomide, polikistik overler %1.4 oranında görülmüştür (17). Simmers ve Wadman çocuklar ve yaşlı kadınları da içeren 740 otopside, bilateral polikistik over varlığını %3.5 olarak tespit etmiştir (18). Geniş infertil gruplarda yapılan çalışmada PKOS prevalansı %0.6 ila %4.3 arasında bulunmuştur (19).

Her ne kadar hastalığın tanımlanmasında kesin görüş birliği bulunmasa da konjenital adrenal enzim bozuklukları ve tümörler gibi endokrin anomaliler ekarte edildikten sonra hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla başvuran kadında PKOS teşhisi konabilir.

Üç endokrin bulgunun PKOS'nu gösterdiği kabul edilir. Bunlar:

- 1-Artmış luteinizan hormon / follikül stimulan hormon oranı,
- 2-Anormal yüksek androjen seviyeleri (androstenedion ve/veya testosteron)
- 3-Persistan relatif olarak yüksek endojen östrojen üretimi (2,16)

Aşağıdaki tabloda PKOS'nun klinik tanı kriterleri verilmiştir (2).

Tablo 1.

### **Polikistik over sendromunda klinik tanı kriterleri**

- 1- Deri bulgularıyla veya olmaksızın hiperandrojenizm
- 2- Düzensiz adet görme (anovulasyon veya oligoovulasyon)
- 3- Diğer androjen metabolizma bozukluklarının ekartasyonu (adrenal hiperplazi veya tümör)
- 4- USG ile polikistik overlerin tespiti\*

\*Tanı için şart değildir ancak sıklıkla bulunur.

## **PATOFİZYOLOJİ**

### **1) Hipotalamus-Hipofiz-Over Aksındaki Değişiklikler**

Hipotalamus, diensefalonun bir parçasıdır. Beyin tabanında bulunur. Hipotalamusta serbestleştirici ve inhibe edici hormonları salgılayan hem nöron hem endokrin özellik taşıyan hücreler bulunur. Hipotalamustaki arkuat nükleus ve median emninsia GnRH salgılanmasında ortak rol oynarlar. Menstruel fizyolojide, gonadotropinlerin normal olarak salgılanabilmesi için GnRH'ın pulsatil biçimde salgılanması ve bu pulsalarının da belirli bir frekans ve amplitüde olması gerekir (Şekil 1) .

Gonadotropinler de GnRH gibi pulsatil tarzda salgılanır ve bu da GnRH pulsatilitesine bağlıdır (4). Dolayısıyla follikülün gönderdiği steroid

sinyallerine hipofizin normal ovulatuvar cevabı verebilmesi belli sınırlar içinde pulsatil GnRH salgısı olmasına bağlıdır. PKOS'lu kadınlarda midfolliküler dönemde LH (ve muhtemelen GnRH) puls frekansları ve amplitüdü normal kadınlara oranla daha yüksektir (20) (şekil 2). GnRH'ın pulsatil salgılanmasındaki artışın nedeninin progesteronun mevcut olmaması nedeniyle hipotalamik opioid inhibisyonda azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür (21). Normal kadınlardaki düzeylerle karşılaştırıldığında sürekli anovulasyon mevcut hastalarda daha yüksek ortalama LH konsantrasyonları fakat düşük veya normalin alt sınırında FSH düzeyleri vardır (22). LH miktarındaki artışın yanı sıra biyoaktif LH oranında da artış saptanmıştır. PKOS'da östradiol salgısında hiç artış olmamasına rağmen, SHBG'de önemli miktarda azalma olduğundan serbest östradiol düzeyleri yükselmektedir. LH/FSH oranının artmasına yol açan LH salgısındaki artış, serbest östradiol düzeyindeki yükselme ile pozitif bağıntılıdır (23). Daha düşük olan FSH düzeylerinin sebebi, serbest östradiolde ve androstenedionun periferde dönüştüğü östrondaki artışın FSH üzerinde oluşturduğu negatif feedback etkidir. Ayrıca GnRH salgının düzenindeki değişiklik de LH/FSH oranının bozulmasında etkindir (23). FSH düzeyleri tam baskılanmadığından sürekli olarak yeni follikül büyümesi uyarılmakta, ancak folliküller tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Tüm büyüme potansiyeli belirlenememesine rağmen folliküllerin yaşam süresi, 2-6mm çapında çok sayıda follikül kisti şeklinde birkaç aya uzayabilmektedir. Böylece polikistik overin, gelişmenin erken döneminde olan veya atreziye uğramış çok sayıda follikül ile yoğun stromal dokudan ibaret klasik görüntüsü ortaya çıkar.

## 2) Lokal Ovaryan Etkiler

Intrinsik over patolojisi PKOS'da suçlanan mekanizmalardan biridir (3). FSH uyarısıyla oluşan aromatzasyonda substrat görevi yapan androjenler, düşük konsantrasyonlarda aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini artırırılar. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise granüloza hücreleri androjenleri daha etkin olan ve östrojene çevrilemeyen 5 alfa türevlerine dönüştürürler, ilaveten aromataz aktivitesini ve FSH'ın LH reseptörlerini



uyarmasını inhibe edebilmektedirler. Böylece lokal androjen konsantrasyonu kritik bir sınırın üzerine çıkınca dominant follikül oluşumu engellenmekte ve follikül atreziye uğramaktadır (4).

PKOS'da bazı folliküller atreziye uğrarken, sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni folliküller bunların yerini almaktadır. Follikül atrezisi sonucu ortaya çıkan doku, overin stroma bölümüne katılır. Atrezi sırasında granüloza hücreleri dejenere olurken teka hücreleri varlığını sürdürürler. Bu yüzden bu stromal doku androstenedion ve testosteron salgılamaya devam eder. Artmış LH'a yanıt olarak da androjen salgısı hızlanır. Kısır bir döngü ile artan androjen düzeyleri periferde androjen östrojen dönüşümünü arttırırken SHBG sentezini baskılar, sonuçta östrojen düzeyleri artar. Artmış androjenler, normal folliküler gelişmeyi engeller, prematür atreziyi uyarırlar (4). İlâveten testosteron, hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde doğrudan inhibitör etki yapabilir (24).

İntrinsik over patolojisi olarak düşünölen bir diğer durum da intraovaryan enzimlerin fonksiyon eksikliğidir. Normal over fizyolojisinde teka hücrelerinde sentezlenen testosteron ve androstenedion, granüloza hücrelerinde aromataz enzimi ile östradiol ve östrona dönüşür. (Şekil 2) Granüloza hücrelerinde rölâtif aromataz enzim eksikliği hiperandrojenemi ile PKOS'a yol açar (25).

PKOS'da artmış intraovaryan androjen yapımınının 17 alfa hidroksilaz / 17 – 20 liyaz (desmolaz) enzimlerinin disregölasyonundan kaynaklandığı düşünölmüştür. Sitokrom p 450 C17 alfa olarak da bilinen bu enzim kompleksi, pregnenolonu, 17-hidroksipregnenolona ve sonra da dihidroepiandrosterona (DHEA) dönüştürür (Şekil 3). Bu enzim kompleksi aynı zamanda progesteronu, 17 hidroksiprogesteron ve sonra da androstenediona dönüştürür. Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmde bu enzim kompleksinin aktivitesi artmıştır (26). Ovaryan hiperandrojenizm, karaciğerde SHBG'nin üretimini azaltarak sonuçta biyoaktif androjenlerin artışına neden olmaktadır.

### 3) Genetik

Aynı aileden bireyler arasında PKOS'na daha sık rastlanması hastalığın genetik geçişini düşündürmüştür. Bugün için kabul edilen görüş hastalığın otozomal dominant geçiş gösteren genetik özellik taşımasıdır (27). PKOS'nun erkeklerdeki karşılığının prematür kellik olduğu düşünülmektedir (2).

### 4) Obezite

Obezite, vücutta yağ dokusu oranının artması sonucu ortaya çıkan bir tablodur. İdeal vücut kilosunun %20 üzerinde olması veya vücut kitle indeksi (VKİ)'in  $30 \text{ kg/m}^2$  üzerinde olması obezite olarak kabul edilir (28).

PKOS'lu kadınların %40-50'si obezdir (29,36) (Şekil 4). Artık iyi bilinmektedir ki, yağ dokusu kayda değer miktarda aromataz enzimi içerir ve bu enzim androjenleri östrojene çevirir (30). Artmış östrojen havuzu, MSS fonksiyonlarında tipik değişikliklere sebep olur, yapısal ve fonksiyonel olarak overlerde kısır bir döngü başlar. Obez kadınlarda LH seviyeleri çoğunlukla normal, LH pulse amplitüdüleri zayıflara göre daha düşüktür. Ayrıca hipofizer duyarlılığı ölçen ekzojen GnRH testinde obez olgularda LH yanıtı, zayıflara göre daha düşüktür (3).

Adipoz dokunun vücuttaki dağılımına göre 2 tip obezite vardır: jinekoid ve android tipler. Jinekoid obezitede yağ, gluteal ve femoral bölgede birikir. Android tipte obezitede ise, karın duvarında ve viseral mezenterik bölgelerde yağ toplanır. İki tip arasında ayırım bel/kalça oranıyla yapılır. Android tipte bu oran 0,85'ten fazladır. PKOS'da android tipte obezite görülür. Sex hormonu metabolizmasında etkin tip, android obezitedir. PKOS'da plazma testosteron seviyeleri bel/kalça oranıyla ilişkilidir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL 2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin bel/kalça oranı olduğu belirlenmiştir (31). Sonuç olarak android obezitede kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azalması bakımından önemlidir.

Android tip obez kadınlar insülin rezistansı geliştirip hiperinsülinemik olurlar. Hiperinsülinemi aşırı ovaryan androjen üretimine neden olur (32). Obez olmayan PKOS hastalarında da insülin rezistansı artar, bununla birlikte şişman PKOS'lu olgularda şişman olmayanlara göre insülin düzeyleri daha yüksek, LH, SHBG ve IGFBP-1 düzeyleri daha düşüktür (33,34). Android obezite ile hiperinsülinemi arasında en az üç mekanizma ile ilişki kurulabilir:

- 1- Android obezite metabolik açıdan daha aktiftir, sonuçta serbest yağ asidi konsantrasyonları yükselir. Bu artış hiperglisemiye yol açar.
- 2- Androjenler, karaciğerde ve periferde insülin etkisini inhibe ederler.
- 3- Androjenlerle birlikte serbest yağ asitlerindeki artış, karaciğerden insülin ekstraksiyonunu inhibe edebilir.

Bir çalışmada insülin rezistansı ile sonuçlanacak adiposit lipolizinde bozukluk olduğu saptanmıştır (35). Bu yüzden bu hastaların, tedavinin önemli bir parçası olan zayıflamada başarısızlıkları olabilir (2). Oysa sadece zayıflama ile obez hiperandrojenik olgularda menstrüel düzen ve androjenik deri değişikliklerinde önemli iyileşme sağlanabilir.

##### **5) Değişmiş Serum Lipid Profilleri ve Bozulmuş Fibrinoliz**

PKOS'lu kadınlar lipid ve lipoprotein profillerinde anormallikler gösterirler. Bunlar arasında artmış kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve apolipoprotein A-1 düzeyleri vardır (37,38). Bu bulgular vücut ağırlığı, diyet ve etnik duruma bağlıdır. Conway ve arkadaşları PKOS'da en karakteristik lipid değişikliğinin azalmış HDL 2 seviyelerinde olduğunu göstermişlerdir (39). Bu anomalilerde hiperandrojenizm muhtemelen rol oynamaktadır. Ancak hiperinsülinemi ve insülin rezistansının daha dominant bir etkisi vardır (40). Bazı otörler, PKOS'lu kadınlarda özellikle düşük HDL seviyeleri olmak üzere lipid

anormalliklerinin sık olduğunu ve rutin olarak kolesterol taraması yapılmasını önermişlerdir. 35 yaşın altında, etkilenmiş tüm kadınlarda kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid bakılmasını, normal sonuçları olanların her 3-5 yılda testlerinin tekrarlanmasını uygun görmüşlerdir (2).

PKOS'lu kadınlar sıklıkla bozulmuş fibrinolitik aktiviteye sahiptirler ve bu durum dolaşımdaki plazminojen aktiyator inhibitör seviyeleriyle belirlenir (41,42). Bu bulgu, insülin rezistansı ve vasküler lezyonlar için riskle yakından ilişkilidir (43).

## **6) Hiperinsülinemi, İnsülin Rezistansı ve Hiperandrojenemi**

PKOS'un çoğu geç komplikasyonunun insülin rezistansına bağlı olduğu düşünülmüştür (44). İlk kez Burghen ve arkadaşları bu gözlemi 1980'de bildirmişler ardından pek çok grup, bunun doğruluğuna katılmışlardır (45,46,47). Günümüzde polikistik overle insülin ve insülin rezistansında artış arasındaki ilişki artık çok iyi bilinen bir gerçektir. Hiperandrojenizm ve insülin rezistansında "Acanthosis nigricans"a da rastlanmaktadır (48). Acanthosis nigricans, insülin rezistansının bir belirtisi olan, boyunda, kasıklar ve koltuk altları gibi kıvrımlı bölgelerde gri-kahverengi renkte, bazen verrüköz özellik de gösterebilen kadifemsi cilt lezyonlarıdır. Acanthosis nigricans varlığı, hiperinsülineminin şiddetine bağlıdır (49). Ancak acanthosis nigricans, normal kadınlarda da görülebileceği için hiperandrojenizmin kesin bir bulgusu değildir. Acanthosis nigricansta olduğu gibi insülin rezistansı şiddetli olabilir. Ama çoğu hasta az veya orta derecede yükselmiş açlık serum insülin seviyeleri gösterir. Açlık glukozunun insüline oranı, insülin rezistansı teşhisi için genellikle yeterliyse de açlık glukoz intoleransı olan hastalarda çok değerli değildir. Hemen hemen tüm PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansının intravenöz glukoz tolerans testi gibi daha karmaşık tekniklerle saptanabileceği düşünülmektedir (50).

İnsülin rezistansı obeziteyle ilişkili olmakla beraber normal kilolu PKOS'lu hastalarda da bulunmaktadır (51,52,47).

İnsülin rezistansının patogenezi halen açıklık kazanmamıştır. İnsülin sekresyonu ve katabolizması ile ilgili pek çok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Bununla birlikte insülin reseptörünün aşırı serin fosforilasyonu, PKOS'lu kadınların en azından %50'sinde görülmekte ve insülin rezistansının bu duruma bağlı olabileceği düşünülmektedir (53). PKOS'lu kadınlarda, kendilerini tip 2 diabetes mellitusa yatkın kılan beta hücre disfonksiyonu da saptanmıştır (54). En son olarak da PKOS'lu kadınlarda, insülin sinyalizasyonunda önemli rolü olan Chiroinositol aktivitesinin azaldığı ve bazı hastaların D-Chiroinositol ile başarıyla tedavi edilebildiği gösterilmiştir (55).

Glukoz toleransında bozukluk veya diabetes mellitus gibi insülin rezistansı olan hastalardaki klinik bulgular, pankreasın kompanzasyonuna bağlıdır. İnsülin seviyesi, kan basıncıyla direkt ilişkilidir ve insülin artınca tansiyon da yükselir (4). Hiperandrojenizmle birlikte görülen periferik insülin rezistansı, hedef dokudaki insülin reseptörlerinde azalmaya neden olacak insülin reseptör genindeki mutasyonlar sonucu gelişebilmektedir (56). Ayrıca insülin reseptörlerine karşı otoantikolar olabilir veya insülin ile reseptör bağlandıktan sonra fonksiyonu engelleyen inhibitör maddeler var olabilir. Sonuç olarak periferdeki hedef dokularda insülin rezistansının nedenlerini üç katagoride sınıflayabiliriz:

- 1- İnsülin reseptörlerinin sayısında azalma
- 2- İnsülinin reseptöre bağlanmasında azalma
- 3- Reseptörle bağlandıktan sonra oluşan yetersizlikler (4).

PKOS'lu kadınlarda reseptörlerin sayısı veya fonksiyonunda anormallik olmadığı ancak reseptör kinazın aktivasyonundan sonraki etapta bir defektin bulunduğu düşünülmektedir (57).

PKOS'da sıklıkla karşımıza çıkan hiperinsülineminin, hiperandrojenemiye ikincil olarak gelişmediği tam aksine, hiperinsülinemi sonucunda androjen

seviyelerinin yükseldiği düşünölmektedir. Bu gözlemi destekleyen bulgular şöyledir:

- Polikistik overli kadınlarda deneysel olarak insölin düzeyleri azaltılınca, androjenler de azalmaktadır.
- Polikistik overli kadınlara insölin verilince dolaşımdaki androjen seviyeleri de yükselir (58).
- Hiperandrojenik kadınlara glukoz verilince dolaşımda hem insölin hem androjenler artar (59).
- Kilo kaybı hem insölin hem androjen düzeylerini azaltır (60).
- İnsölin, in vitro olarak teka hücrelerinde androjen sentezini arttırır (61,62).
- PKOS'lu olgulara GnRH analogu verildiği zaman, hiperandrojenemi normalize olduğu halde insölin rezistansı ve hiperinsölinizm sürer. Ayrıca erkeklerde androjen seviyelerinin hiperandrojenemik bayanlardan yüksek olduğu halde insölin rezistansı ve hiperinsölinemi yoktur (3).

Hiperinsölineminin derecesiyle hiperandrojenizm orantılıdır (63,64). Yüksek konsantrasyonlarda insölin, kendi reseptörleriyle aynı yapıdaki IGF-1 reseptörlerine bağlanır. İnsölin reseptörleri bloke veya sayıca az olduğuunda da insölin IGF-1 reseptörlerine bağlanır. IGF-1'in, teka hücrelerinin LH'a karşı androjen cevabını arttırıcı etkisi olduğundan, IGF-1 reseptörleri insölin tarafından aktive edilmesiyle teka hücrelerinde androjen sentezi artar (65) (Şekil 5). Artmış insölin seviyeleri ayrıca karaciğerde SHBG ve IGFBP-1 sentezini inhibe ederek de hiperandrojenizme katkıda bulunur (66).

İnvitro çalışmalarda hem insölin hem de IGF-1'in insan karaciğer hücrelerinde SHBG salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir (67,68). Vücut ağırlığıyla dolaşımdaki SHBG düzeyleri arasındaki ters orantının

mekanizmasının bu inhibisyon olduğu artık anlaşılmıştır. İlaveten kadınlarda vücut ağırlığı ve yağ dağılımına bakılmaksızın SHBG düzeylerindeki azalma insüline bağımlı olmayan diabet açısından başlı başına bir risk faktörüdür (69).

Yemek sonrası insülin artışı direk karaciğeri etkileyerek IGFBP-1 sentezini azaltır, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 düzeyi düşer (70). IGFBP-1 düzeyinin düşük olması sonucu IGF-1'in overdeki lokal etkinliği ve endometriumdaki etkinliği daha fazla olur. İnsülinin doğrudan IGF-1'in reseptörlerini uarması endometriumda kalınlaşmaya ve endometrial kanser riskinde artışa yol açmaktadır (Şekil 6).

## **7) Diğer Büyüme Faktörleri**

Gonadotropik stimülasyona ovaryan cevapta büyüme faktörlerinin rol oynadığı artık anlaşılmıştır. Homburg ve arkadaşları ovulasyon indüksiyonu için kullanılan human menapozal gonadotropinlere (HMG), büyüme hormonu (HGH) eklenmesinin ihtiyaç duyulacak gonadotropin miktarın azalttığını göstermişlerdir (71). Yine bir çalışmada panhipopitüitarizmlili hastaların ihtiyaç duydukları yüksek miktarlardaki gonadotropinlerin, eş zamanlı olarak büyüme hormonu ilavesiyle azaltılabileceği gösterilmiştir (72). Menashe ve arkadaşları, klonidin growth hormon rezerv testi ile saptanan azalmış büyüme hormonu rezervleri olan anovulatuvar kadınların folliküler maturasyonu ve ovulasyonu sağlamak için daha fazla miktarda gonadotropinlere ihtiyaç duyduklarını göstermişlerdir (73).

Urdl, PKOS'lu 33 kadının 18'de azalmış HGH seviyeleri ve artmış somatomedin C gözlemlemiştir (74). Ayrıca PKOS'da azalmış IGFBP-1 seviyeleri de ispatlanmıştır. Tüm bu gözlemler, büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörleri ve bağlayıcı proteinlerin PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir. (Şekil 7).



## 8) Nöroendokrinolojik Bulgular ve Diğer Patolojik Mekanizmalar

Nörohormon ve nöropeptitlerin bulunuşu, endokrin sistemi daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Artık çoğu nöronlarda iletinin elektronik değil kimyasal olduğu bilinmektedir. Bu işlemde kimyasal mesajcılar veya transmitter maddeler sinapslarda görev yapar. Beyin dokusunda östrojen reseptörlerinin bulunduğu bilinen bir gerçektir. Naftolin ve arkadaşları, östrojenin sinaptik dansite ve post-sinaptik membran yapısını fare arcuat nucleus dokusunda değiştirebildiklerini göstermişlerdir (75). Hayvan deneylerinde, östrojenin fetüste nörogenesis, perinatal ve yetişkin farelerde sinaptogenesis ve yetişkin rodentlerde sinaptik remodelingi dolayısıyla gonadotropin kontrolünü etkileyebildiği gösterilmiştir (76-78). Ayrıca beyin dokusunun androjenleri östrojenlere çevirebilme yeteneği vardır. Gonadotropin salınımındaki cinsiyete bağlı farklılıkların (erkeklerde tonik, kadınlarda siklik) oluşumundaki androjen etkisinin çoğu östrojenler tarafından ortaya çıkarılmaktadır. Böylece erkek tipi sinaptoloji, PKOS'dan sorumlu tutulur.

Pre veya peripubertal dönemde adrenal fonksiyonların artması, artmış androjen üretimine neden olur. Bu fazla miktardaki androjenlerin bir kısmı, yağ veya beyin dokusunda periferik konversiyonla östrojenlere dönüşür. Artmış östrojen seviyeleri sinaptoloji tipini ve arcuat nucleus ve diğer beyin merkezlerindeki post-sinaptik membran fonksiyonunu değiştirir. Bu durum, bozulmuş LH sekresyonu paterniyle sonuçlanır (Erkek tipi sinaptoloji). Anormal LH sekresyonu, overin tekal bölümünü androjen üretimi için uyarır. Bunun sonucunda periferik konversiyonla östrojen havuzu iyice dolarken diğer taraftan folliküler gelişim bozulur. Eğer bu kısır döngü yeterince uzun bir zaman devam ederse anormal gonadotropin salınımına anormal ovaryan cevap yerleşir ve tipik ovaryan yapısal değişiklikler karşımıza çıkar (Şekil 8).

## 9) Gonadotropin Surge Attenuating Faktör (GnSAF)

Hayvan deneyleri sonucunda, bazal FSH ve GnRH ile indüklenen, LH'ı inhibe eden, non-steroid bir faktörün varlığı tanımlanmıştır.



Gonadotropinlerle uyarılmış sikluslarda erken folliküler fazda yükselen E<sub>2</sub> seviyelerine rağmen LH salınımı olmamakta ve genellikle baskılanmaktadır. Bu baskılanmanın E<sub>2</sub> konsantrasyonu, preovulatuvar follikül sayısı ve total folliküler sıvı volümüne bağlı olduğu gösterilmiştir. Böylece folliküllerden salgılanan, hipofizin GnRH ile uyarılma eşiğini yükselten ve prematür LH surge'ünü önleyen bir faktörün varlığı kesinlik kazanmıştır. PKOS'lu olgularda bu faktörün (GnSAF) eksikliği düşünülmektedir (79).



## PKOS'DA KLİNİK

PKOS'nun klasik klinik tanımında dört semptom bulunur:

- 1) Hirsutizm
- 2) Oligomenore-amenore
- 3) İnfertilite
- 4) Obezite

Tüm PKOS'lu olgularda bu semptomların hepsi bir arada bulunmayabilir (80) (Tablo 2). Bunların yanı sıra hastaların klinik hikayesi alınırken disfonksiyonel uterin kanama, akne, kliteromegali ile birlikte maskülinazasyon veya virilizasyon mutlaka sorulmalıdır. PKOS'ta gebelik spontan oluşabilir, regüler ovulatuar mensler ve korpus luteum varlığı görülebilir. Klinik tablo yıllardan beri var olabilir ama hastayı doktora başvurmaya iten en çarpıcı özellik hirsutizm, akne gibi kozmetik nedenlerdir.

### 1-HİRSUTİZM- AKNE

PKOS'ta gerçek virilizasyon nadirdir. Ancak anovulatuar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız edici hirsutizm vardır. Hirsutizmin derecesi ırksal, etnik veya genetik faktörlerin yanı sıra androjen yapımıyla direkt ilişkili testosteron seviyeleriyle de ilgilidir (81,82). Orta şiddette hirsutizmde vücut tüylerinde genel bir artış vardır. Daha şiddetli vakalarda, erkek tipi tüylenme görülebilir, bacak içi, göğüs, karında kıllanma artar. Ancak bazı serilerde klinik PKOS tanısı almış hastalarda %30'lara varan oranlarda hirsutizmin olmadığı rapor edilmiştir. İrksal faktörler bu konuda etkilidir (83). Cilt yağlıdır. Değişen derecelerde akne görülebilir. Akne, artmış androjen aktivitesinin bir göstergesidir. Androjen düzeyi normal, akneli kadınların yaklaşık %60'da pilosebace ünitede 5-alfa redüktaz aktivitesinde artış gözlenmiştir (84).

Tüm PKOS'lu hastalarda androjen seviyeleri yükselmeyebilir. Serum testosteron seviyesi ovaryan hiperandrojenizm için en iyi gösterge iken, dehidroepiandrosteron sülfat en iyi adrenal göstergedir. Bunların ölçülmesi ayırıcı tanı olanağı da sağlar.

## **2- OLİGOMENORE-AMENORE**

PKOS'daki anovulasyon kroniktir .ve genellikle perimenarşial başlayan oligomenore veya amenore ile kendini gösterir. Ancak düzenli menstruel öykü de bulunabilir (Tablo 2). Bununla birlikte düzenli adet gören kadınlarda da anovulasyon görülebilir. Bir çalışmada hiperandrojenik ancak normal adeti olan kadınlarda %21 anovulasyon bulunmuştur (85). Etkilenmiş kadınlarda ovulasyon olabilir. PKOS'taki amenore, progesteronla tedaviye kanamayla yanıt verir.

## **3- İNFERTİLİTE**

PKOS, over kaynaklı infertilite nedenlerinden biridir. Kronik anovulasyon ve luteal faz defekti infertilitede suçlanan faktörlerdendir. PKOS'lu hastalarda gebelik oluşsa bile spontan abortus riski yüksektir (86,87). Buna yüksek LH düzeylerinin oosit için uygunsuz bir ortam oluşturması, prematür maturasyon ve ilk mayoz bölünmenin tamamlanması neden olarak düşünülmüştür. Bu yüzden ovulasyon indüksiyonundan önce yüksek LH düzeylerinin baskılanması düşünülmelidir.

## **4- OBEZİTE**

PKOS'lu kadınların %40-50'si obezdir (29,36). Obezite genellikle android tiptedir. Bel / kalça oranı artmıştır. Eğer hastalar obezse, insülin rezistansı artar, diabet ve kardiyovasküler hastalık riski çoğalır. PKOS'lu kadınların zayıflaması primer önleyici sağlık hizmetidir.

## **PKOS'LU HASTALARIN UZUN DÖNEM RİSKLERİ**

### **I- OBEZİTE**

Hiperandrojenemiden önce mi, yoksa daha sonra mı geliştiği net olarak açıklanamamıştır. Ancak PKOS'lu kadınların çoğunun puberte öncesinde de obez oldukları saptanmıştır.

### **II- BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE DİABETES MELLİTUS**

İnsülin rezistansından dolayı PKOS'lu tüm hastalar glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diabet yönünden artmış riske sahiptirler. Bir çalışmada; obez, reproduktif çağıdaki PKOS'lu kadınların %31'inin bozuk glukoz toleransı gösterdiği ve %7.5'inin aşikar diabetli olduğu bulunmuştur. PKOS'lu ancak obez olmayan kadınların %10.3 bozuk glukoz toleransına ve %1.5'inin diabete sahip olduğu ve bu değerlerin, genel popülasyondan üç kat fazla olduğu saptanmıştır (88). Başka bir çalışmada wedge rezeksiyonla tedavi edilen kadınların %16'sının perimenapozal dönemde tip 2 diabetes mellitus geliştirdikleri gözlenmiştir (89).

Diabetin bilinen uzun dönem morbiditesi yüzünden PKOS'lu kadınların bozulmuş glukoz toleransı ve diabet yönünden yakın takipleri gerekir.

### **III- KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR**

PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon sık değildir. Ancak perimenapoz döneminde prevalansı artar. Bir çalışmada bu artış yaklaşık %40 bulunmuştur ve hastaların teşhis anından itibaren yakın takibi gerektiği bildirilmiştir (89).

Risk faktörlerinin prevalansı yüzünden PKOS'lu kadınların artmış kardiyovasküler hastalık insidansına sahip oldukları düşünülür (90-92). PKOS'lu kadınlarda aterosklerozis daha sıktır (92). Kardiyovasküler hastalıklar için en önemli hazırlayıcı risk faktörünün disglisemi olabileceği düşünülmektedir. PKOS'lu kadınlarda kalp krizi riski yedi kat artmıştır (93). Son dönem çalışmalarından birinde PKOS'lu olgularda artmış kardiyak

risk profili olduğu ve bu riskin esas olarak insülin rezistansına bağlı olduğu gösterilmiştir (94). PKOS, kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir.

#### **IV- MALİGNİTE**

Sabit hormon salgısı sonucu karşılanmamış, kesintisiz östrojen etkisi hastanın endometrium ve muhtemelen de meme kanseri riskini arttırmaktadır (95,96). Uzun süreli anovulasyon düşünölen hastada endometrial biyopsi alınması önerilir. Karşılanmamış östrojene maruz kalma süresi ve hastanın yaşı, biyopsi kararında etkindir. Endometrium kanseri, PKOS'ta genellikle daha erken yaşlarda karşımıza çıkar.

#### **V- KEMİK KİTLESİNDE ARTIŞ**

PKOS'nun uzun dönemli sonuçları içinde tek olumlu faktördür. PKOS nedeniyle amenoreik hastalarda, başka nedenlerle amenoreik olan hastalardan daha yüksek kemik mineral dansitesi saptanmıştır (97). Genç kadınlarda endojen östrojenin yüksek olmasının trabeküler kemik dansitesini artırdığı bilinmektedir. Böylece PKOS'ta artmış androjen ve östrojenler kemik kitlesini arttırıcı etki yaparlar. Bir diğer faktör de insülin uyarısıyla IGF-1'deki artışın akromegalide görölenlere benzer kemik değişikliklerine yol açabilmesidir (98).

## **AYRICI TANI**

Bazı hiperandrojenik ve kronik anovulatuvar durumlar PKOS'daki gibi büyümüş overler ve multiple subkapsüller folliküllerle karşımıza çıkabilir (Tablo 3). Net bir ayırım baştan yapılmalıdır.

### **1- Overin Androjen Üreten Tümörleri**

Bu tip tümörlerde hirsutizm hızla ve kısa sürede gelişir. Total testosteron 200 ng/dl'nin üzerindedir. Yeterince büyüdüklerinde pelvik muayenede palpe edilen adneksiyel kitle vardır. Bazıları hormon aktif olmak üzere en sık polikistik overlerle ilişkili ovaryan tümörler; benign kistik teratomlar, arhenoblastomlar, tekomalara, papillomalar, granüloza hücreli tümörler adrenal rest tümörler, hilar hücreli tümörlerdir (102).

### **2- Cushing Sendromu**

Devamlı olarak kortizol fazla miktarda salgılanmaktadır. Tanısı için en yararlı ölçümler 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarı ve gece plazma kortizol düzeyidir. Gece tek doz deksametazon testinde yanlış sonuç oranı çok düşük olduğundan faydalıdır.

### **3- Adrenal Tümörler**

DHEA-S seviyeleri yüksektir. CT, USG gibi görüntüleme yöntemleriyle bilateral adrenal genişleme varlığında ACTH salgılayan tümörlerin tanısı güvenli olarak konabilir. Deksametazon supresyonuna cevap yoktur.

### **4- Hiperprolaktinemi**

PKOS'lu hastaların %20 kadarında artmış östrojen seviyeleri ve kronik anovulasyona bağlı hiperprolaktinemi bulunur (99). Hiperprolaktinemi kandaki androjenleri arttırır, dopamin agonisti kullanımı sonrası normale iner. Prolaktinin 200 ng/ml'nin üzerinde olması prolaktinoma düşündürür.

## **5- Konjenital Adrenal Hiperplazi**

Fazla androjen yapımına yol açan bir enzim defekti vardır. Otozomal resesif geçişlidir. Daha hafif formu ileri yaşlarda ortaya çıkar. (erişkin tip) En sık 21 hidroksilaz eksikliği vardır.

## **6- Hipertekozis**

Over stromasında dağınık şekilde yerleşmiş, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları vardır. PKOS'taki histolojik bulguların aynısını gösterir. Aşırı androjen sentezi vardır. LH düzeyleri daha düşüktür. Hipertekozisin de sürekli anovulasyonun bir sonucu olduğu ancak bu olayın hipertekoziste daha şiddetli seyrettiği söylenebilir (6).

## **7- Tiroid Disfonksiyonları**

Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde menstruel düzensizlik ve anovulasyon görülebilir. Ayırıcı tanı tiroid fonksiyon testleri ile yapılabilir (4).

## **TANI**

PKOS'ta tanı;

- Anamnez, klinik belirti ve bulgular
- Jinekolojik muayene
- Laboratuvar tetkikleri
- Görüntüleme yöntemleri
- Laparoskopi ile konulur.

## **ANAMNEZ-KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

Hastalar, kliniğe menarşi takiben başlayan oligomenore veya amenore periyodları, hirsutizm, obezite, infertilite yakınmalarıyla başvurur. Daha az sıklıkta olmak üzere disfonksiyonel uterin kanama, akne, maskulinizasyon veya virilizasyonla da gelebilirler. Aile hikayesi pozitif olabilir.

## **FİZİK-PELVİK MUAYENE**

Hastada erkek tipi kıllanma olabilir. Cilt yağlı, akneli olabilir. Göğüs gelişimi normal veya artmış bile bulunabilir. Meme muayenesinde galaktore mutlaka incelenmelidir.

Pelvik muayenede, kliteromegali nadirdir. PKOS ile ilişkili belli bir vajinal patoloji bildirilmemiştir. %60-80 hastada overler büyümüştür. Ancak obezite nedeniyle sadece yarısında palpe edilebilir. Unilateral ovaryan büyüme nadirdir (83).

## **LABORATUAR TESTLERİ**

PKOS'un endokrinolojisinde kesin olan iki durum vardır: Hiperandrojenemi ve uygunsuz gonadotropin sekresyonu. Bu yüzden önemli laboratuvar bulguları artmış testosteron ve/veya androstenedion ve artmış LH/FSH oranıdır. Bunların yanı sıra yapılabilecek pek çok laboratuvar çalışması



vardır. LH, FSH, testosteron, DHEA, DHEA-S, androstenedion, dihidrotestosteron, 17-OH progesteron, prolaktin, E<sub>2</sub>, glukoz tolerans testi, troid fonksiyonları, SHBG, üriner 17-hidroksi ve ketosteroidler bunlardandır.

Kadınlardaki testosteronun çoğu ovaryan orijinlidir. Adrenal yapımı ve periferik dönüşüm ancak %25-30'dan azını sağlar. Androstenedion, overler ve adrenallerden eşit salgılanır. PKOS'ta hem testosteron, hem androstenedion birlikte veya tek tek yükselmiş olabilecekleri gibi normal de olabilirler.

Normal testosteronla birlikte yüksek DHEA-S bulunursa hirsutizm ve anovulasyon için adrenal kaynaklı bir sebep düşünülmelidir. Hem serum DHEA-S hem de 24 saatlik üriner 17 -ketostreoid seviyeleri adrenal DHEA üretiminin indikatörü olarak kullanılabilir. Ancak; PKOS'lu hastaların çoğunluğunda artmış serum androjenleri varken, %20'den azında DHEA-S'ın yükseldiği vurgulanmaktadır (100,101).

PKOS'da diğer önemli tanısal karakteristik, kronik, LH yükselmesine bağlı LH/FSH oranının artmasıdır. FSH normal veya hafif azalmış olabilir. Bu durum PKOS'lu vakaların yaklaşık %70 mevcuttur (83). Oranın 2-3 veya daha fazla olması tanısaldır.

PKOS tanısı almış hastaların %20-27'de hiperprolaktinemi vardır (99,102). 17-OH progesteron, 21 hidroksilaz eksikliği görülen konjenital adrenal hiperplazide artar insülin rezistansı androjen seviyeleri ile iyi koreledir. Artmış E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub> oranının PKOS için tanısal değeri çok fazla değildir. Dihidrotestosteron 1/3 PKOS'lu vakada anormal bulunabilir.

## **GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ**

### **ULTRASONOGRAFİ**

Önceleri transabdominal yolla sınırlı olan USG, transvajinal problemlerin kullanımıyla çok daha rahat ve ön hazırlıksız bir tanı yöntemi olmuştur. Her iki yöntem de ovaryan anatomisinin incelenmesi için çok iyi fırsat sunmaktadır.

Ultrasonografik muayenede, tipik polikistik overler, multiple kistik yapılar içeren büyümüş overler veya küçük kistler görülemediği durumlarda izlenen curvilinear ekolar olarak bulunur. Bu ekolar, subkapsüler folliküllerinin duvarlarını belirler ve her vakada alışlagelmiş kist görüntüsünün olmayabileceğinin bir göstergesidir (83). Eğer varsa kistlerin görünümü “inci dizisi” gibidir ve hastaların %80’de görülebilir (99).

Vajinal probun kullanımı ile, obez hastalarda bile iyi bir ovaryan görüntü sağlanabilir. USG’nin sağladığı bilgiler klinik ve laboratuvar bulgularıyla korele edilmelidir. USG ile PKOS tanısı koymak için pek çok kriterler belirlenmiştir. Ancak henüz bu kriterlerin pratiğe tam uygulaması yapılamamıştır. USG’nin bir diğer kullanımı, overin boyut ve görünümünün tedavi boyunca izlenmesidir. Ayrıca infertil PKOS’lu vakaların ovulasyon indüksiyonu da izlenebilir. Ayrıca çok genç hastalarda bile kullanılabilir. Stanhope, yaşları 6 ay ile 14 yaş arasında 40 premenarşial kızda USG ile çalışmış ve en gencinde bile follikül görebilmiştir. Idiopatik prekoks puberte olgularında megalokistik overler bulunmuş ve tedaviyle gerilemeleri izlenmiştir (103).

### **MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**

Yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonu ve multiplanar kesit alma kapasitesi nedeniyle jinekolojik tümörlerin incelenmesinde MR temel yöntemlerden biridir. Benign pelvik kitlelerde USG, over kanserlerinde

bilgisayarlı tomografi (BT), endometrial, servikal ve vajinal kanserlerde de MRI temel tanı yöntemleri konumundadırlar.

Overler T1'de düşük veya orta sinyal intensitesinde, T2'de yağ dokusundan daha intens görülürler. Normal overler kontrast tutar. Bu özelliği ile kistler daha iyi demonstre edilir. Over karsinomlarının evrelendirilmesinde BT, MRI'dan daha değerli bir yöntemdir.

PKOS'lu hastaların MRI'da karakteristik görünümleri vardır: multiple, minik, hiperintens periferik kistler, çok hipointens santral stromayı çevrelerler. Ancak bu MRI görüntüsü PKOS için spesifik değildir (104). Ayrıca MRI normal olan ancak, endojen veya eksojen hormon stimülasyonunda olan pek çok hasta saptanmıştır. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKOS'da MRI'nın USG'ye üstünlüğü yadsınamaz. USG ile belirlenemeyen patolojiler MRI tarafından görüntülenebilir. Ancak MRI'nın daha pahalı bir metod olması kullanımını kısıtlamaktadır.

## **LAPARASKOPİ**

PKOS, her hastada aynı klinik, morfolojik ve endokrinolojik karakterde karşımıza çıkmadığı için laparaskopinin tanıdaki etkinliği çok fazla olmamaktadır. Yine de infertilite araştırmasında laparaskopi yerini korumaktadır ve menstruel düzensizliği olan infertil hastaların çoğunda PKOS saptanmaktadır. Ayrıca medikal ovulasyon indüksiyonuna cevap vermeyen hastalarda elektrokoterle veya lazerle subkapsüler folliküllerin delinmesinin (ovaryan drilling) tedavide etkinliği tartışmalıdır (83).

## TEDAVİ

PKOS'un tedavisi hastanın başvuru şikayeti ve gelecekle ilgili planlarına bağlıdır. Unutulmaması gereken bir gerçek vardır: PKOS'ta tedavi seçenekleri, diğer bütün endokrinopatilerde olduğu gibi ampiriktir. Bu yüzden de tedavi, uzun dönemli kullanılmalıdır.

PKOS'un tedavisindeki amaçlar şöyle özetlenebilir:

- 1) İnfertilite şikayeti olan hastalarda gebelik sağlanması
- 2) Menstruel siklusun düzenlenmesi
- 3) Hirsutizm ve varsa aknenin tedavisi
- 4) Uzun dönem risklerinin önlenmesi

1- Gebelik isteyen hastalarda ovulasyon induksiyonuna klomifen sitratla başlanır. Hasta amenoreik ise bir çekilme kanaması oluşturulur ve adet 4 veya 5. günü 5 gün süreyle klomifen kullanılır. 50 mg ile ovulasyon sağlanamazsa 250 mg'a kadar çıkılabilir (99). Artırılan dozlarla %80 olguda ovulasyon %35 olguda gebelik elde edilir (105). 6 ovulatuvar sıklusa rağmen gebelik elde edilememiş ve başka faktörler ekarte edilmişse ekzojen gonadotropin tedavisine geçilir. Ekzojen gonadotropinler, human menapozal gonadotropin (hMG), pureFSH (pFSH), rekombinant FSH (recFSH)tır. Bunlarla siklus başına %90 ovulasyon %15-20 gebelik sağlanır. 6 ay içinde kümülatif gebelik oranı %40-50'lerdedir. Bunların haricinde ovaryan drilling operasyonları da yapılabilir. Bu operasyonla androjen seviyeleri düşer. Ancak adezyon formasyonu ve uzun dönemli etkilerinin bilinmemesi dezavantajlarıdır. Tüm bu yöntemler başarısız olursa hastalar invitro fertilizasyona (IVF) gönderilebilirler.

2- Gebelik istemeyen hastalar periyodik progestin çekilmesiyle tedavi edilebilirler, çünkü karşılanmayan östrojen etkisi ile endometrial hiperplazi riski vardır. İki basit yaklaşım kullanılabilir; birincisi düşük doz oral kontraseptifler, diğeri oral medroksi progesteron asetat (MPA) ile

periyodik çekilme kanamalarının sağlanmasıdır. Ayda bir veya iki ayda bir 10-12 gün boyunca 10 mg/gün MPA verilmesi ile hiperplazi önlenir.

Ancak gebelik istemeyen PKOS'lu hastalarda ilk yaklaşım yani kombine oral kontraseptif kullanımı daha yaygındır. Bu tedavi rejiminin LH'ı normal veya daha düşük seviyelere düşürmede yeterli etkinliği olduğu düşünülmektedir (110). Kontraseptif kullanımının terapötik faydaları şunlardır.

a- Aşırı LH üretimi normale iner.

b- Overlerin aşırı stimülasyonu durur, sonuçta folliküler atrezi ve kist oluşumu oararı düşer, stromal hiperplazi ve hiperstimülasyon azalır. Ovaryan androjen üretimi düşer.

c- Plazma androjen seviyelerinin düşüşü akne, sebore, hirsutizm gibi androjenik etkilerin azalmasını sağlar. Ayrıca OKS'in içindeki östrojen komponenti, plazma SHBG düzeylerini artırarak androjenlerin biyolojik aktivitesini azaltır.

d- OKS'lerdeki östrojen, testosteronun deride daha aktif olan 5 alfa dihidrotestosterona dönüşünü sağlayan enzimi inhibe eder.

e- OKS'ler adrenal kortikal aktivite ve buradan olan androjenik salgı üzerine inhibitör etkileri vardır.

f- OKS'ler endometriuma uygun stimülasyon yaparak siklik kanama sağlarlar ve uzun dönem PKOS risklerinden olan endometrial hiperplaziye karşı proflaktiktirler (111).

3- Fazla kilolu, hiperandrojenik ve hiperinsülinemik, anovuluar kadınlarda daha sonraki yaşamlarında diyabete yakalanma riski fazladır. Çocuk istesin veya istemesin bu tip hastalarda bilinen en etkin tedavi zayıflamadır. Ağırlığının en az %5'ini kaybeden hastalarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm azalmaktadır (106). Zayıflama ile SHBG artar. Menstruel fonksiyonların düzelmesi, insülin düzeylerinin ve serbest

testosteron düzeylerinin azalması için zayıflamada hedef, vücut kitle indeksinin 27'nin altına indirilmesidir. Vücut kitle indeksi 27'nin altında olan hastalarda insülin rezistansının mevcut olmadığı gösterilmiştir (107). İnsülin rezistansı yönünden çalışılan bir ilaç da metformindir. Metformin, glukoz transportunu artırarak hiperinsülinemik, hiperandrojenik olgularda serum insülin seviyesini dolayısıyla da serum androjen seviyelerini düşürmektedir. Ancak yan etkileri kullanımını sınırlar.

4- Hirsutizmde tedavi;

Çok çeşitli tedavi yöntemleri vardır. Bunlar;

#### Hormonal supresyon

- 1) Oral kontraseptifler
- 2) Medroksiprogesteron asetat
- 3) Deksametazon
- 4) GnRH analogları
- 5) Zayıflama
- 6) Cerrahi

Steroidogenik enzim inhibitörleri

Ketokanazol

5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri

Finasterid

Antiandrojenler

- 1- Spirinolakton
- 2- Siproteron asetat

3- Flutamid

4- Simetidin

Mekanik

Geçici ve kalıcı

### **\*ORAL KONTRASEPTİFLER**

Düşük doz kombine oral kontraseptifler hirsutizmin tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Serbest testosteron düzeyindeki baskılayıcı etkileri yüksek dozlarla elde edilen sonuçlara benzer.

İdeal OKS; östrojen dominant olmalı ve içindeki progestinin androjenik etkisi minimal olmalıdır. Desogestrel, gestoden ve norgestimate içeren formüllerin SHBG düzeyindeki artırıcı dolayısıyla da serbest testosteron düzeyini azaltıcı etkisi daha yüksektir. Levonorgestrel ise en çok antiandrojenik etkiye sahip progestindir. Noretindron, noretindron asetat ve norgestrel en androjen dominant progestinlerdir.

OKS'lerin kontrasepsiyon etkisi, disfonksiyonel uterin kanamaların düzeltilmesi ve PKOS'ta uzun dönem risklerinden olan endometrial hiperplazinin önlenmesi yönünden de faydaları mevcuttur (3,4) (Şekil 9).

Hastaya, OKS başlanmadan önce hirsutizm ile ilgili bilgi verilmesi gerekir. Kıl gelişim siklusu nedeni ile tedaviye yanıt yavaştır. Kıl büyümesinde gözlenebilir bir azalma izlenmeden önce hormonal süpresyon gerektiren tedavinin en az 6 ay sürdürülmesi gerektiği söylenmelidir. Yeni kıl follikülleri artık stimüle edilmeyecek ancak daha önceden oluşmuş kıllar sadece hormon tedavisi ile kaybolmayacaktır.

### **\* MEDROKSİPROGESTERON ASETAT**

Direkt olarak hipotalamohipofizer ekseninde GnRH üretimini ve gonadotropinlerin salınımını azaltarak testosteron ve östrojen seviyelerini düşürür. SHBG'deki düşüğe rağmen total ve serbest androjen seviyeleri bariz azalır. Oral yoldan 20-40 mg/gün veya 3 ayda bir depo formunda intramüsküler olarak 150 mg dozda kullanılır.

### **\* DEKSAMETAZON**

Adrenal veya hem adrenal hem ovaryan kaynaklı PKOS'lu hastaların tedavisinde kullanılır. DHEA-S konsantrasyonlarını 400 ng/ml altına düşürebilmek için her gece veya iki gecede bir 0.25 mg gibi düşük dozda kullanılır. Yan etkilerinden dolayı 0.50 mg/gün aşılmamalıdır. Alternatif olarak prednizon 5 mg oral kullanılabilir.

### **\*GnRH ANALOGLARI**

İlk etki olarak gonadotropin sekresyonunu artırırken, sürekli verildiğinde GnRH reseptörlerinde desensitizasyon ile gonadotropin sekresyonlarında ve ovaryan steroid sentezinde supresyona neden olurlar. Subkutan, nazal sprey, aylık depo enjeksiyon gibi formları vardır. Uzun süreli kullanımda tedaviye "add back" rejimi ile OKS veya östrojen-progesteron replasmanının eklenmesi; osteoporoz, sıcak basması, genital atrofi, kalp hastalığı riski gibi yan etkileri önler. GnRH analogları pahalı oldukları için diğer tedavilere yanıtı az çok ağır olmayan hiperandrojenizm, hipertekozis ve hiperinsülinemi vakalarında kullanımı tercih edilmelidir.

### **\*KETOKONAZOL**

Antifungal özelliklerinin yanı sıra ketokonazol, sürrenal bezde ve overde sitokrom p 450'a bağlı 17-20 desmolaz, 17 alfa hidroksilaz, 11 beta hidroksilaz enzimlerini inhibe etmektedir. Hirsutizm tedavisinde 400-1200 mg/gün dozda 3-6 ay süre ile kullanılır. Hepatotoksisite, gastrointestinal şikayetler ve cilt kuruması gibi yan etkileri bulunur.



## **\*FİNASTERİD**

ABD'de benign prostatik hipertrofinin tedavisinde kullanılmasına izin verilen spesifik 5 alfa redüktaz enzim aktivitesi inhibitörüdür. Günde 5mg verilerek yapılan bir çalışmada androjen seviyelerine farklı etkilerine rağmen hirsutizmde spirinolaktona benzer belirgin düzelme yaptığı saptanmıştır (109).

## **\*SPİRİNOLAKTON**

Aslında hipertansiyon tedavisinde kullanılan kuvvetli bir potasyum tutucu diüretiktir. Hirsutizm tedavisinde şu mekanizmalar ile etkili olur:

- 1- Dihidrotestosteron için hücre içi reseptör seviyesinde kompetitif inhibisyon
- 2- P 450 sisteminde azalma ile testosteron biyosentezinde supresyon
- 3- Androjen katabolizmasında artış (testosteronun östradiole periferdeki dönüşümünü artırır)
- 4- Ciltte 5 alfa redüktaz aktivitesini azaltır.

Gonadotropinlere etkisi yoktur. Kortizol, DHEA, DHEA-S üzerine anlamlı değişiklik yapmaz. Klinik etki doza bağlıdır. 50-200 mg/gün dozlar arasında kullanılabilen ile birlikte en sık 100 mg/gün dozda kullanılır. Kıl büyümesi üzerine maksimal etki 3-6 ay arasındadır ancak 12 aya kadar sürebilir. En sık yan etkisi adet düzensizliğidir. Tedaviye OKS eklenmesi hem bu yan etkiyi düzeltir hem de tedavinin etkinliği potansiyalize olur. Erkek fetüsü feminize edebileceği için spirinolakton ile birlikte kontrasepsiyon önerilmelidir.

## **\*SİPROTERON ASETAT**

Kuvvetli bir antiandrojenik aktivitesi olan, 17 hidroksi progesterondan üretilen sentetik bir progestindir. Primer etki mekanizması, testosteron ve dihidrotestosteronun androjen reseptörleri , seviyesinde kompetitif

inhibisyonudur. Bu ajan aynı zamanda hepatik enzimleri indükleyerek plazma androjenlerinin metabolik klirens hızını artırabilir. 2mg siproteron asetat,0.035 mg etinil östradiol kombinasyonu olan piyasa ismi Diane-35 olan ilaç, gonadotropinleri baskılar, SHBG'yi artırır, plazma testosteron ve androstenodion seviyelerini belirgin düşürür. Siproteron asetat aynı zamanda hafif glukokortikoid aktivite göstererek DHEA-S seviyelerini düşürür. Siproteron asetat tek başına ağır hirsutizm vakalarında 10 gün süre ile folliküler dönemde verilince hirsutizmde belirgin gerileme kaydedilir. 3-6 ayda genellikle tedaviye yanıt alınır. Karbonhidrat ve lipoprotein metabolizmasına yan etkileri yüksek doz OKS'lere eşittir.

#### **\*FLUTAMİD**

Saf bir nonsteroidal antiandrojenidir. Glukokortikoid, progestasyonel, androjenik veya östrojenik etkisi yoktur. OKS ile kombine kullanımı önerilir. Günde iki kez 250mg doz ile 3-6 ay sonra klinik cevap alınır.

#### **\*SİMETİDİN**

Zayıf bir antiandrojenidir. 300mg günde 4 kez kullanımı ile hirsutizm skorlanmasınının 48-72 haftada düşmemesi üzerine terkedilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğine Ağustos 2000 ile Ekim 2000 tarihleri arasında, tüylenme, adet düzensizliği, adet görememe, düzensiz kanama şikayetleri ile başvuran hastalardan aşağıdaki klinik , biyokimyasal ve morfolojik kriterlere göre PKOS tanısı konulan toplam 34 hasta çalışmaya alındı.

1- Amenore veya oligomenore

2- Hirsutizm

3- Aşağıdaki kriterlerden ikisi;

a- Testosteron, androstenedion veya DHEA'da yüksek seviyeler (ortalama değerlerin 2 Standart deviasyon üstü)

b- LH/FSH oranı 2'nin üzerinde olması

c- Evli hastalarda transvajinal veya virgo hastalarda pelvik ultrasonografik muayene ile her overde 10 veya daha çok periferik kist, artmış ovaryan stroma ve esas düzlemde 4 cm'den büyük over varlığı.

Başvuru şikayetleri nedeniyle daha önceden herhangi bir ilaç kullanan veya cerrahi müdahale geçiren hastalar çalışmaya alınmadı. Herhangi bir sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya kabul edilmedi. İnfertilite şikayeti ile başvuran PKOS'lu hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya kabul edilme ve edilmeme kriterleri açısından değerlendirilen hastalardan çalışmaya kabul edilenler polikliniğe başvuru sırasına göre randomize edilip 2 gruba ayrıldı, anamnez ve fizik muayeneyi takiben pelvik muayeneleri ve ultrasonografileri yapıldı. Oligomenoreik hastaların hormon profilleri adet 1 ve 7. günleri arasında 12 saatlik açlığı takiben saat 10<sup>00</sup> sırasında antekubital venden alındı. Amenoreik hastalarda 5. gün oral progesteron tedavisi sonrası çekilme kanamasının 3. günü aynı şartlar altında hormon analizi yapıldı.

Hastaların ultrasonografileri hep aynı hekim tarafından yapıldı. Biyokimyasal ölçümler için kullanılan metot, kit, cihaz ve referans değerleri aşağıda belirtilmiştir.

Tüm hormonlar için kullanılan;

**Cihaz:** Immulite 2000

**Kit:** Bio DPC (Diagnostic Product Corporation)

**Metod:** Chemiluminesans

Lot numaraları:

FSH= L2KFS2

LH=L2KLH2

DHEAS=L2KDS2

Total testosteron= LKTT1

SHBG= LKSH1

Total T<sub>4</sub>= L2KT42

Progesteron= L2KPG2

E2=LKEF1

Serbest T<sub>3</sub>= L2KF33M

Kortizol= L2KCO2

TSH= L2KT52

Prolaktin= L2KPR2

Klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik olarak PKOS tanısı alan hastaların MRI çekimleri yapıldı. MRI için Siemens 42sp Magnetom cihazı

kullanıldı. Çekimde sagittal T<sub>2</sub>, Transvers T<sub>2</sub>, Coronal T<sub>2</sub> sekansları alındı. Section kalınlığı 6mm.intervaller 2mm idi.

Bazal MRI görüntüleri elde edilen hastalar;

1. gruptaki 15 hasta için 0.150 mg desogestrel, 0.030 mg etinilestradiol kombinasyonu olan oral kontraseptif (DESOLETT, Organon) spontan siklusun veya progesteron çekilmesiyle oluşturulmuş siklusun 1. günü başlandı, 21 günün sonunda 7 gün ara ile 3 ay tedavi verildi.

2. gruptaki 15 hasta için 2 mg siproteron asetat ve 0.035 mg etinilestradiol içeren kombinasyon (DIANE 35, Schering) spontan siklusun veya progesteron çekilme kanamasının 1. günü başlandı, 21 günün sonunda 7 gün ara ile 3 ay tedavi verildi.

Hastalara tedavinin sonunda kontrol MRI çekimi yapıldı. MRI sonuçlarının değerlendirilmesi hep aynı hekim tarafından yapıldı. Her iki grupta da ilaç öncesi ve sonrası MRI'da overlerin korteks kalınlığının değerlendirilmesi, T2 sagittal, koronal ve aksiyel kesitlerde yapıldı. Bu üç plan içerisinde en uygun lokalizasyonda overin boyutları ölçülüp 0,52 ile çarpılarak hacmi hesaplandı(108). Korteks kalınlığı ölçümünde her iki over için ayrı ayrı hiperintens izlenen kistik sahalardan üç ölçüm yapıp ortalama değer hesaplandı. 3 aylık tedavi sonrasında her iki grupta over hacmi ve ovaryen korteks kalınlığı MRI ile ölçülüp karşılaştırıldı. Uygulanan tedavilerin overin morfolojik yapısı üzerine olan etkileri saptandı.

Araştırma verileri bilgisayar ortamına kaydedildi. SPSS for Windows istatistiksel paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede grup içi değerlendirmede nonparametrik Wilcoxon test kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 34 hasta kabul edildi. 0,50 mg desogestrel, 0,030 mg etinil estradiol (Desolett) verilen hastalar 1. Grupta 17 hasta, 2 mg siproteron asetat, 0,035 mg etinil estradiol (Diane-35) verilen 2. grupta 17 hasta olarak ayrıldı. 1 hasta gebelik istediği için çalışmayı bıraktı. 2 hasta kontrole gelmedi. 1 hasta da Desolett'i kullanırken oluşan ara kanaması nedeni ile tedaviyi bıraktı. Bu nedenle esas değerlendirme 30 hasta üzerinden yapıldı. Her iki hasta grubunun klinik özellikleri açısından aralarında fark yoktu. Ortalama yaş 1. Grupta  $22\pm 4$  yıl, 2. Grupta  $22\pm 6$  yıl idi. 1. Gruptaki hastaların 5 tanesi evli, 10 tanesi bekar, 2. Gruptaki hastaların 8 tanesi evli, 7 tanesi bekar idi. Grup 1 deki hastaların 6 tanesi hirsutizm, 4 tanesi adet düzensizliği, 5 tanesi hem hirsutizm hem de adet düzensizliği, Grup 2 deki hastaların 5 tanesi hirsutizm, 8 tanesi adet düzensizliği, 2 tanesi ise hem hirsutizm hem de adet düzensizliği şikayetleri vardı. 1. Gruptaki hastaların ortalama FSH değeri  $3.9\pm 2.35$  mIU/L, LH değeri  $9.11\pm 2.71$  mIU/L, LH/FSH oranı  $2.76\pm 0.5$  idi. 2. Gruptaki hastaların ortalama FSH değeri  $4.37\pm 1.8$  mIU/L, LH değeri  $10.36\pm 3.1$  mIU/L, LH/FSH oranı  $3.04\pm 1.6$  idi. Her iki grup arasında değerler açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). 1. Gruptaki hastaların ortalama prolaktin değeri  $13.71\pm 8.82$  ng/ml, total testosteron değeri  $151.43\pm 40.3$  ng/dl, DHEA-S değeri  $220.61\pm 80$  ng/dl, kortizol değeri  $15.8\pm 5.43$  µg/dl, SHBG değeri  $84.08\pm 38$  mg/dl olarak bulundu. 2. Gruptaki hastaların ortalama prolaktin değeri  $14.7\pm 7.8$  ng/ml, testosteron  $148.32\pm 42.14$  ng/dl, DHEA-S  $218.35\pm 90.2$  ng/dl, kortizol  $14.16\pm 7.3$  µg/dl, SHBG  $94.64\pm 20.2$  ng/dl olarak bulundu. Yine her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

İlk MRI'da 1. Gruptaki hastaların ortalama sol over volümü  $11.6\pm 4.3$  cm<sup>3</sup>, sağ over volümü  $12.6\pm 4.4$  cm<sup>3</sup> idi. Kontrol MRI'da volümler sol over için  $8.88\pm 4.5$  cm<sup>3</sup>, sağ over için  $9.8\pm 3.47$  cm<sup>3</sup> olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Yine aynı grupta sol ovaryan korteks kalınlığı ortalama  $6.93\pm 2.01$  mm, sağ over için  $8.33\pm 3.10$  mm bulundu.

Kontrol MRI'da sol over için ortalama korteks kalınlığı  $5.13 \pm 1.55$  mm, sağ over için  $5.5 \pm 2.26$  mm bulundu. Her iki değerin farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

2. Gruptaki hastaların ortalama sol over volümü  $11.37 \pm 3.9$  cm<sup>3</sup>, sağ over volümü  $11.23 \pm 3.20$  cm<sup>3</sup> idi. Kontrol MRI'da volümler sol over için  $7.98 \pm 4.32$  cm<sup>3</sup>, sağ over için  $8.72 \pm 3.32$  cm<sup>3</sup> olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Yine aynı grupta sol ovaryan korteks kalınlığı ortalama  $5.66 \pm 1.5$  mm, sağ over için  $6.86 \pm 2.26$  mm bulundu. Kontrol MRI'da sol over için ortalama korteks kalınlığı  $5.26 \pm 1.9$  mm, sağ over için  $5.60 \pm 1.99$  mm bulundu. Her iki değerin farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).



## TARTIŞMA

Polikistik over sendromu genç kadınlar arasında karşımıza oldukça sık çıkan bir endokrinolojik bozukluktur. Henüz, etyolojisi, tanısı ve tedavisi konusunda tam bir fikir birliğine varılmamıştır. Hatta hastalığın isimlendirilmesi bile halen tartışma konusudur (112). Tüm bunlara rağmen ulaşılmış net bilgilerimiz vardır. Etiyolojisinde hipotalamus-hipofiz-over arasındaki ilişkinin bozulmuş olduğu, overin kendisinde bir patoloji bulunduğu, genetik yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca obezite, insülin rezistansı ve diğer bazı büyüme faktörlerinin de olaya etkisi artık klasik kitaplara geçmiş bilgilerimizdendir (3). Ancak nöroendokrinoloji gibi pek çok dalın da etyopatogeneizde etkili olabileceği, hastalığın otoimmün temellerinin olup olmadığı ve daha pek çok tartışmalı konu bulunmaktadır (16,113).

PKOS'un tanısı oldukça önemlidir. Çünkü ileride oluşabilecek metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için risk taşır. Diyabet, hipertansiyon, obesite, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı, hatta endometrial karsinoma neden olabilir (3). Her ne kadar karakteristik PKOS ile başvuran kadınlar sağlıklı görünseler de çoğunun insülin rezistansı ve hiperinsülinemileri, anormal lipit ve lipoprotein seviyeleri ve bozulmuş fibrinolizleri vardır (2).

Bir çalışmada genç, sağlıklı, ovulatuar ve ovaryan USG dışında hiçbir semptomu PKOS'a uymayan kadınlarda bile artmış açlık insülin seviyeleri ve HDL kolesterolde düşüklük gibi çok ufak anormallikler saptanmıştır. Bu kadınların bazıları belki gelecek yıllarda hastalığın diğer özelliklerini gösterip PKOS tanısı alacaklardır. Yapılan bu çalışma sonucunda PKOS'un sonuçları çok şiddetli olabileceği için sadece ovaryen morfolojisi bozulmuş kadınların bile hastalığın özellikleri yönünden takibe alınmaları önerilmiştir (114).

Hastalığın tanısında çok çeşitli yöntemler kullanıla gelmiştir. Klinik, biyokimyasal, radyolojik ve patolojik olarak tanı konabilir. Görüntüleme



yöntemlerinde genellikle USG ve MRI kullanılır. Ultrasonografik muayenede tipik polikistik overler, büyümüş ve multipl kistik yapılar içeren veya kistik yapıların bulunmadığı durumlarda overde curvilinear ekolar olarak görülürler. Bu ekolar multiple subkapsüler folliküllerin duvarlarına işaret eder, çünkü her vakada folliküllerin alışlagelmiş lümenleri görülmeyebilir (83). USG'nin tanıda kazandırdığı en önemli üstünlük hemen gebelik istenmeyen vakalarda laparoskopinin yerine kullanılabilmesidir (83). Ayrıca USG, ovaryen boyut ve görünümün tedaviye yanıt açısından da değerlendirilmesini sağlamıştır. Değişik yazarlar bu durumun USG'nin çok olumlu bir yararı olduğu görüşünde birleşmişlerdir (115-116). USG'de rastlanan ilginç diğer bir durum da polikistik overin tek taraflı görülmesidir. Yapılan bir çalışmada anormal olan taraf polikistik olan overden daha küçük çıkmış ancak klinik ve biyokimyasal olarak her iki grup arasında fark bulunmamıştır (117). Biz çalışmamızda tek taraflı polikistik overleri dahil etmedik. Böylece gruplar arasında daha homojen bir yapı sağlamayı amaçladık.

Çalışmamızda kullandığımız esas görüntüleme yöntemi MRI idi. Ultrasonografik, biyokimyasal ve klinik olarak çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan tüm hastalara iki kez MRI uygulandı. Amacımız MRI'nin üstünlüklerini kullanarak tedaviye olan yanıtları sayısal net değerlerle belirleyebilmektir. MRI'da overler T2'de yağdan daha intens görülürler. Normal overler kontrast tutar, bu özelliği ile kistler daha iyi demonstre edilir (118). Görüntüleme açısından USG'ye olan üstünlüğü göz ardı edilemez. Bu kanıyı Mitchell, 7 PKOS'lu hastada yaptığı çalışma ile savunmuştur. 7 hastanın altısında MRI ile küçük periferik kistlerin varlığını göstermiştir. Ancak ultrasonografik inceleme ile 7 hastanın sadece birinde bunu bulabilmiştir. İlave bir diğer bulgu da çalışılan 14 overin 3'ünde santral teratomların varlığıdır. Sonuç olarak MRI'nin avantajlarının ve patolojileri göstermede USG'ye üstünlüğünün ayrıca primer teşhiste çok daha sensitif olduğunun altı çizilmiştir (119). Klinik ve biyokimyasal olarak PKOS tanısı almış bazı hastalarda USG olarak bazen kist olmayabilir. Böyle durumlarda MRI ile daha iyi bir kontrast

rezolüsyon sağlanabilir ve organ yapısını gözlenmesine diğer tekniklerden daha iyi imkan sağlar. Bu amaçla yapılan başka bir çalışmada klinik ve biyokimyasal olarak PKOS özellikleri gösteren 10 hastanın MRI ile en azından tek bir overde bile PKOS 8 hastada gözlenirken, USG ile sadece 3 hastada gözlenmiştir. Sonuç olarak ovaryen morfolojiyi değerlendirmede MRI'nın USG'ye olan üstünlüğü bu çalışma ile de desteklenmiştir (120). MRI. USG'den farklı olarak bizlere over volümü ve korteks kalınlığını matematiksel hesaplarla objektif olarak elde etme şansını vermiştir (121). Bu netliğin USG ile sağlanamayacağı kanısındayız.

Çalışmamızda T2 kesitleri kullanıldı. Çünkü PKOS'daki kistler T1 kesitlerinden daha büyük görünmektedir. Oysa normal overlerdeki kist boyutları T1 ve T2 kesitleri arasında değişmemektedir. Bu durum kist duvarının kanlanmasıdaki farklılıklara bağlanmıştır ve PKOS'un patolojik göstergelerinden olan external tekanın hiperaktivitesini ispatlıyor olabilir (121).

PKOS'un MRI ile tanısına yönelik değişik çalışmalar olmasına rağmen tedaviyle elde edilen sonuçların objektif kriterlerle değerlendirildiği bir çalışmaya 1995-2000 yıllar arasında literatürlerde rastlamadık. PKOS'un tedavisi de halen çok tartışmalıdır. Tamamen hastanın durumuna ve gebelik isteyip istememesine bağlıdır. Gebelik arzu edilen durumlarda medikal ve cerrahi ovulasyon indüksiyon programları uygulanagelmektedir. Gebelik istenmeyen olgularda oral östrojen/progesteron kombinasyonu ile ovaryan supresyon halen en iyi tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır (122). Bunun dışında enjektabil medroksiprogesteron asetat, estradiol implantları, siproteron asetat, finasterid, bazen kortikosteroidler, antiglisemik etkili metformin gibi ilaçlarda kullanılagelmektedir.

Biz, çalışmamızda etinil estradiol komponenti aynı ancak birinde dezogestrel diğerinde siproteron asetat bulunan iki ayrı kombinasyon kullandık. Her iki kombinasyonla da ilk düzelen klinik bulgu oligomenore veya amenore oldu. Dezogestrel yeni bir progestindir. Aktif metaboliti 3-

keto dezogestrel'dir (4). Bu formulasyonun SHBG düzeyini artırıcı, dolayısıyla serbest testosteron düzeyini azaltıcı etkisi daha yüksektir. Teorik olarak hirsutizm ve akne tedavisinde daha etkin olması beklenir ancak henüz bu teori klinik çalışmalarla desteklenmemiştir (4). Siproteron asetat kuvvetli bir progestasyonel ajandır ve hem gonadotropin sekresyonunu inhibe eder, hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder (4). Diane 35 ve yüksek doz siproteron asetat tedavisi karşılaştırıldığında yüksek doz kullanımında terapötik etki daha fazladır, klinik olarak fark yoktur ve yan etki insidansı her iki rejimde birbirine yakındır (123). Yapılan başka bir çalışmada PKOS'lu hastalarda siproteron içeren oral kontraseptifin hormonal seviyeleri araştırılmış ve gonadotropinlerde bariz düşüş saptanmıştır. SHBG artmış ve serbest testosteronda da buna bağlı olarak azalma kaydedilmiştir (124).

Kullandığımız her iki kombinasyonunda PKOS'da etkin olan overlerin hiperstimülasyonunu önledikleri ve folliküler atrezi ve kist oluşumunda azalmaya neden olarak sonuçta stromal hiperplazi ve hiperstimülasyonu azalttıkları ve bunun da azalmış ovaryen androjen üretimiyle sonuçlandığı bilinmektedir (111). Bizim çalışmamızda ilk uygulanan MRI ile kontrol MRI arasında Desolett verilen grupta korteks kalınlığı, Diane-35 verilen grupta ovaryen volümlerinin anlamlı olarak azaldığını bulduk. Yapılan bir çalışmada PKOS tanısı almış hastalara Diane-35 verilmiş ve çalışma süresince ovaryen volümlerinin ve kist sayılarının kontrol grubuna oranla bariz azaldığı gözlenmiştir (125). Ancak bu çalışma bizim çalışmamızdan farklı olarak USG ile yapılmış ve korteks kalınlıkları çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda da Venturoli'nin çalışmasındakine benzer şekilde siproteron asetat içerikli Diane-35 ile ovaryen volümlerde azalma kaydedilmiştir. Ancak dezogestrel grubunda volüm yerine korteks kalınlığı azalmıştır. Bu farklılığın nedeninin siproteron asetat ve dezogestrel'in farklı etki mekanizmaları olabileceğini düşündük.

Uyguladığımız tedavinin overin morfolojisini değiştirdiği kesindir. Bir çalışmada plazma androjen seviyeleri OKS ile normale getirilen 9 hiperandrojenik kadının 5'inde normal histolojik yapı bulunmuştur (126).

OKS ile stromal hiperplazi ve luteinizasyon önlenmekte ve stromanın steroidogenik potansiyeli azalmaktadır.

45 hastalık bir çalışmada polikistik ve normal overin ışık ve elektron mikroskopu ile yapılan karşılaştırılmalarında kapsüler kalınlaşmanın olağan fibroplazi ile olduğu ve kollajen fibrillerinin normal mikro yapısındaki karakteristiklerinin olduğu gözlenmiştir. Dahası hem normal hem polikistik overlerdeki folliküler hücrelerin morfolojik özellikleri aynı bulunmuştur (127). Polikistik overler büyüme ve atrezinin değişik safhalarında pek çok follikül içerdiği için kalınlaşmış teka bulunması normaldir. Uyguladığımız dezogestrel tedavisinin belki bu histolojik yapıya etkisi vardır. Ancak bu konun daha ileri çalışmalara ihtiyacı vardır.

Biz çalışmamızı 3 aylık ilaç kullanımıyla sınırlı tuttuk. Belki bu süreyi uzatmakla overlerin her iki ilaç grubuna verebilecekleri morfolojik yanıtlar benzer özellik kazanabilirdi.

MRI'nın üstün özellikleri yanında bu yöntemin kullanımını sınırlayan en önemli özelliği maliyeti olduğu kansındayız. Yine de MRI teknolojisinin gelişmesiyle belki de bu yöntem USG kullanımının önüne geçebilecektir. Yine çalışmamızda kombine östrojen dezogestrel ve östrojen/siproteron asetat kombinasyonlarının ovaryan morfolojiyi olumlu yönde değiştirdiğini ispatladık. Bu yönden halen kullanmakta olduğumuz ilaçların altın standart konumunu koruduğunu düşünmekteyiz. Kullandığımız kriterlerden ovaryan korteks kalınlığının daha objektif olduğu kansındayız. Çünkü ovaryan volüm hesabında patogeneze çok net rolü saptanmamış over kısımları da hesaplanmaktadır. Oysa ki patogeneze suçlanan esas bölge kortikal alandır. Subkortikal kistlerin belirlenmesi tanıda önemlidir. Dolayısıyla bu kriterler etkili olan dezogestrel'in ovaryan morfolojiyi düzeltmede siproteron asetata üstün olduğunu düşünmekteyiz. Belki tedavi süresi 6 ay veya daha uzun sürdürülürse benzer sonuçlar alınabilir.

Sonuç olarak PKOS'un uzun dönem riskleri göz önüne alındığında tanı ve tedavisinin titizlikle ve hastaya bireyselleştirilerek uygulanması gerektiği görüşünde yiz.



## SONUÇ

PKOS uzun dönemdeki olumsuz sonuçları nedeni ile tanı konduğunda hemen tedavisi gereken kronik hiperandrojenik bir durumdur. Çalışmamızda klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik olarak bu tanıyı almış hastalarda ovaryan morfolojiyi değerlendirmede objektif bir yöntem olarak MRI kullandık. Hastalara östrojen-dezogestrel ve östrojen-siproteron asetat olmak üzere 2 ayrı kombinasyonu 3 ay süreyle uyguladık ve dezogestrel ile korteks kalınlığında, siproteron asetat ile over volümünde anlamlı azalma tespit ettik. Bu durum bize ovaryan morfolojiyi düzeltmede sık kullanılan tedavilerin en etkin yöntem olduğunu gösterdi. Kanımızca yeni jenerasyon bir progesteron olan dezogestrel kullanımı ovaryan morfolojiyi düzeltmede siproteron asetata üstünlük sağlayacaktır. Çünkü korteks kalınlığı ölçümünün MRI ile objektif olarak başarılması, ovaryan volüm ölçümünde daha değerli bir kriter olduğu kanısındayız. Bunun sebeplerinin de PKOS patofizyolojisinde follikülerin kortikal olarak değişik gelişim evrelerinde bulunmaları olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak bu konuda söylenecek son söz; PKOS tanısı almış hastaların tedavilerinin bir an önce başlanması , bu tedavinin etkinliğinin objektif yöntemlerle takibi yapılarak hastanın aydınlatılması ve hastalığın uzun dönem risklerinden korunması açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca tedavi rejimi olarak kullanılan oral kontraseptif ajanların etkilerinin ovaryan korteks morfolojisi üzerine olumlu etkileri çalışmamızda MRI incelemesi ile gösterilmiştir.

## ÖZET

Polikistik over sendromu veya ilk tarif eden yazarların ismi ile Stein-Leventhal sendromu, halen etyoloji, tanı, tedavi ve hatta isimlendirme açısından bile tam netlik kazanmamış bir hastalıktır. Kalp hastalıkları, infertilite, diyabet, obezite hatta endometrial karsinom gibi uzun dönem riskleri olduğu için mutlaka tanı ve tedavisi gereken bir durumdur.

Bu amaçla İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniği jinekoloji polikliniğine başvuran klinik, biyokimyasal ve USG özellikleri PKOS'a uyan 34 hasta çalışmaya alındı. 4 hasta çalışma dışı kaldı, değerlendirme 30 hasta üzerinden yapıldı.

Hastalar 15'er kişilik iki gruba ayrıldı. Hepsinden ovaryan MRI istendi. Ardından ilk gruba etinil estradiol- dezogestrel (Desolett), ikinci gruba etinil estradiol-siproteronasetat (Diane -35) kombinasyonu başlandı. 3 aylık tedaviyi takiben kontrol MRI uygulandı. İlk grupta korteks kalınlığında ikinci grupta ise over volümünde anlamlı azalma kaydedildi.

Bu çalışma ile PKOS tanısında ve tedavinin takibinde MRI'nın çok objektif bir inceleme yöntemi olduğu sonucuna varıldı. Ayrıca tedavi için kullanılan kombinasyonların over morfolojisinde değişikliğe neden olarak altın standart olmaya devam ettikleri sonucu çıkarıldı.

## KAYNAKLAR

- 1) Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist.  
Fertil steril 1998; 70: 811-2
- 2) Rogerio A., Lobo MD and Enrico Carmina MD. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome.  
Ann Intern Med 2000; 132: 12-989-93
- 3) Yaralı H, Gürgan T. Polikistik Over Sendromu. Kışnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu L.S. (eds): Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi; 1. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 1996; 1180-1191
- 4) Speroff L, Glass R.H., Kase N.G, (eds)(Çeviri Editörü Erk A.) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve Infertilite; Türkçe 5. Baskı; Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1996; 474-475,147-148
- 5) Stein I.F., Leventhal M.L.; Amenore associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecology 1935; 29: 181-189
- 6) Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovarian syndrome. J Clin Invest. 1976; 57: 1320-9
- 7) Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, di Zerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1983; 39: 674-8
- 8) Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. Lancet. 1988; 1: 870-2
- 9) Dahlgreen E, Johansson S, Lindstedt G, et al: Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A longterm follow up focusing on natural history and circulating hormones. Fertil Steril 1993; 57: 505-8



- 10) Clayton RN, Ogden V, et al: How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 127-30
- 11) Bunker CB, Newton JA, Kilborn J, et al: Most women with achne have polycystic ovaries. *Br J Dermatol* 1989; 121: 675-680
- 12) Wong LI, Morris RS, Legro R, Paulson RJ, Saver MV. Isolated polycystic morphology in ovum donors predicts response to ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1995; 10: 524-8
- 13) Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, Serrano-Rias M, Roth J, Gorden P, Taylor SI, Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance, *J Clin in vest* 86: 254, 1990
- 14) Knochenhauer ES, Key TS, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalance of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3078-82
- 15) Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1897-9.
- 16) Insler V, Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod;* 1991; 6-8: 1025-9
- 17) Vara P, Niemineva K. Small cystic degeneration of ovaries as incidental finding in gynecological laparatomies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1951; 31; 94-107
- 18) Sommers SC. and Wadman PJ. Pathogenesis of polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1956; 72: 160-169
- 19) Mc Googan LS. Sterility and ovarian pathology. *Obstet Gynecol,* 1954; 3: 254-262

- 20) Burger CW, Korsen T, Van Kessel H, Van Dog PA, Caron JM, Schoemaker J, Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-PCOD secondary amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:1126
- 21) Berga SL, Yen SSC, Opiodergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol.* 1989;30:177
- 22) Rebar RW, Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease, seminars. *Reprod Endocrinol.* 1984; 2: 223
- 23) Waldstreicher J; Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr, Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensititation, *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 165
- 24) Serafini P, Silva PD, Paulson RJ, Elind-Hirsch K, Hernandez M, Lobo RA, Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1288
- 25) Coulam CB, Annegers JF. Breast cancer and chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1993; 61: 403-5
- 26) Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P 450 C 17 alfa as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1990; 53: 785-791
- 27) Govind A, Obhrai MS, Calyton RN, polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 38-43
- 28) Candeğer Yılmaz. *Obesite ve Tedavisi*, 1. Baskı, Mart Matbaacılık, 1999, 11
- 29) Goldzieher JW, Axelrod LR: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1963; 14: 631-53

- 30) Forncy JP, Milewich L, Chen GT. Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro: correlation with adipose tissue mass, age and endometrial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53: 192-202
- 31) Ostlund RE, Jr, Staten M, Kohrt W, Schultz J, Mally M, The ratio of waist to hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Ergly J Med.* 1990; 322: 229
- 32) Barbieri RL, Smith S and Ryan KJ, (1988) The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 1988; 50: 197-212
- 33) Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I, Clinical features and circulating gonadotropin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease, *Fertil Steril.* 1991; 55: 1057
- 34) Insler V, Shoham Z, Barash A, Koistinen R, Seppala M, Hen M, Lunenfeld B, Zadik Z, Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings, *Hum Reprod.* 1993; 8: 379
- 35) Ek I; Arner P, Bergqvist A, Carlstrom K, Wahrenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1147-53
- 36) Lobo Ra, Carmina E. Polycystic ovary Syndrome In: Lobo RA, Mishell Dr Jr, Paulson R, Shoupe D. eds. *Mishell's Textbook of Infertility, Contraception, and Reproductive Endocrinology.* 4 th ed. Boston: Blackwell; 1997: 363-83
- 37) Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ, Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 1191-6
- 38) Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alteretaions in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women

with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril.* 1999; 72: 990-5

- 39) Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (oxf.)* 1992; 37:119-25
- 40) Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, et al. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1996; 44: 277-84
- 41) Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Dale PO, Lovik A, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome metabolism. 1995; 44: 611-6
- 42) Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1996; 45: 623-9
- 43) Sobel BE, Coronary artery disease and fibrinolysis: from the blood to the vessel wall. *Thromb Haemost.* 1999; 82 (Suppl 1) : 8-13
- 44) Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774-800
- 45) Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50: 113-6
- 46) Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147: 588-92
- 47) Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 356-9

- 48) Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features, *Am J Obstet Gynecol.* 1983; 147: 90
- 49) Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: Clinical, histological and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73: 590
- 50) Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2964-8
- 51) Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 1807-12
- 52) Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2854-64
- 53) Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1985; 96: 801-10
- 54) Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995; 96: 520-7
- 55) Nestler JE, Jakubowicz D, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome *N Engl JMed.* 1999; 340: 1314-20

- 56) Imano E, Kadowaki H, Kadowaki T, Iwama N, Watarai T, Kawamori R, Kamada T, Taylor SI. Two patients with insulin resistance due to decreased levels of insulin-receptor mRNA, *Diabetes* 1991; 40: 548
- 57) Caraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome, *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 577
- 58) Elkind-Hirsch KE, Valdes CT, Mc Connell TG, Malinak LR, Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women, *Fertil Steril* 1991, 55: 486
- 59) Smith S, Raunikaar VA, Barbieri RL, Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women, *Fertil Steril* 1987; 48: 72
- 60) Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VHT, Reed MJ, Franks S. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin like growth factor-I, *Clin Endocrinol* 1989; 31: 757
- 61) Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* 1984; 64: 735
- 62) Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986. 62: 904
- 63) Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A, Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989. 38: 1165
- 64) Buyaldis RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, Golde DW. Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1992; 57: 796

- 65) Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjo T, Regulation of androgen production in cultered human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril.* 1993; 59: 323
- 66) Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG, A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 83
- 67) Plymate SR, Mate LA, Jones RE, Friedl KE, Inhibition of sex hormone binding globulin production in human hepatoma (hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 460
- 68) Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppala M, James VHT, Franks S, Reed MJ, Effect of insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone- binding globulin and IGF-binding protein (IGF BP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990; 124: R1
- 69) Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP, Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77: 56
- 70) Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD, Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 1355
- 71) Homburg R, Eshel A, Abdalla H.I. and Jacobs H.S Growth hormone facilitates ovulation induction by gonodotopins. *Clins Endocrinol.* 1988; 29: 113-117
- 72) Blumenfeld Z, Lunenfeld B. The potentiating effect of growth hormone on follicle stimulation with human menopausal gonadotropins in a panhypopituitary patient. *Fertil Steril.* 1989; 52: 328-331
- 73) Menashe Y, Pariente C, Lunenfeld B, Dan U, Frenkel Y, Nashiah S. Does endogenous hormone reserve correlate to ovarian response to menopausal gonadotropins? *Fertil Steril;* 1990. 53: 432-435

- 74) Pekonen F, Laatikainen T, Buyalos R, and Rutanen EM. Decreased 34 K insulin-like growth factor binding protein in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1989; 51: 972-975
- 75) Urdl W. Polycystic ovarian disease. Endocrinological parameters with specific reference to growth hormone and somatomedin C. *Arch Gynecol Obstet*. 1988; 243: 13-36
- 75) Naftolin F, Garcia-Segura LM, Keefe D, Leranath C, Mac Lusky N, Brawer JR. Estrogen effects on the synaptology and neural membranes of the rat hypothalamic arcuate nucleus. *Biol Reprod*. 1990; 41: 21-28
- 76) Ramussen J, Torres-Alleman I, Mac Lusky NJ, Naftolin F, Robbins JR. The effect of estradiol on the growth patterns of estrogen receptor positive hypothalamic cell lines. *Endocrinology*. 1990; 126: 235-240
- 77) Matsumoto A, Arai Y. Neuronal plasticity in the deafferented hypothalamic arcuate nucleus of adult female rats and its enhancement by treatment with estrogen. *J Comp Neurol*. 1981; 197: 197-205
- 78) Garcia-Segura LM, Baetens D, Naftolin F, Synaptic remodelling in arcuate nucleus after injection of estradiol valerate in adult female rats. *Brain Res*. 1986; 366: 131-136
- 79) Hassa H, Pratik uygulamada infertil olguların değerlendirilmesi 2, Türk Jinekoloji Derneği. *Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*. 1998, 2: 55-59
- 80) Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary: I. Clinical and histologic features *J Clin Endocrinol Metab*. 1962; 22: 325
- 81) Kirschner MA, Bardin WC, Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 1972; 21: 667
- 82) Kirschner MA, Zucker IR, Jepersen DL. Ovarian and adrenal vein catheterization studies in women with idiopathic hirsutism. In James VHT, Serio M, Giusti G (eds.): *The Endocrine Function of the Ovary*. New York, Academic Press. 1976, p 443



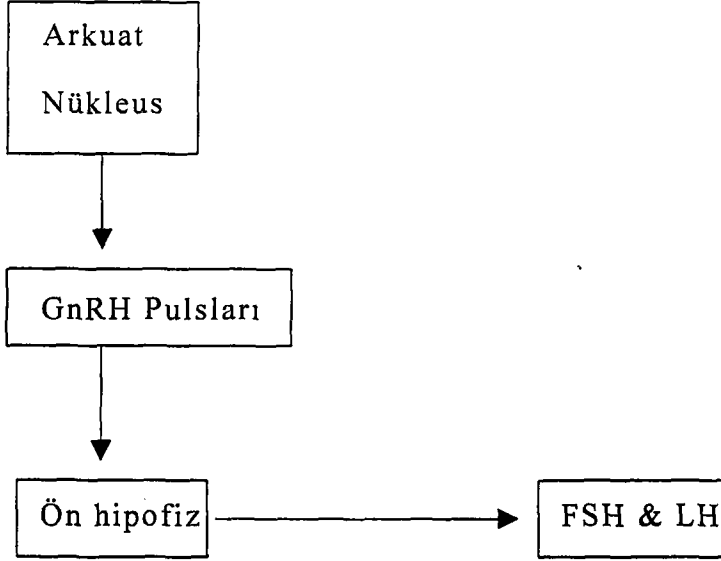
- 83) Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1988; 17-4: 621-35
- 84) Carmina E, Lobo RA. Evidence for increased androsterone metabolism in some normoandrogenic women with acne. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1111
- 85) Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1999; 71: 319-22
- 86) Saple M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Br Med J.* 1988; 297: 1027
- 87) Tulppala M, Stenman U-H, Cacciato B, Ylikorkala O. Polycystic ovaries and levels of gonadotropins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 348
- 88) Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalance and predictors of the risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 165-9
- 89) Dahlgreen E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson O, et al. women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril.* 1992; 57: 505-13
- 90) Talbott E, Guzick K, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 821-6
- 91) Guzick DS, Talbott ED, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 1224-9

- 92) Birdsall MA, Farguhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 32-5
- 93) Dahlgreen E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 559-604
- 94) Mather K, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 2000; 73: 150-6
- 95) Coulam CB, Annegers JF, Krans JS, Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1983; 61:403
- 96) Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS. Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *Am J Epidemiol.* 1981; 114: 209
- 97) Di Carlo C, Shoham Z et al: Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil steril* 1992; 53: 314
- 98) Fox R, Wardle PG, Clarke L, Hull MGR, Acromegaloid bone changes in severe polycystic ovarian disease: an effect of hyperinsulinemia? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98: 410
- 99) Hacker NF, Moore JG, *Essentials of Obstetrics and Gynecology*; 3 rd Edition; WB. Saunders Company; Pennsylvania. 1998; 50: 589-592
- 100) Hoffman D, Lobo RA: The prevalence and significance of elevated DHEA-S levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 1983; 39: 404
- 101) Lobo RA: The role of the adrenal in the polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 2: 251

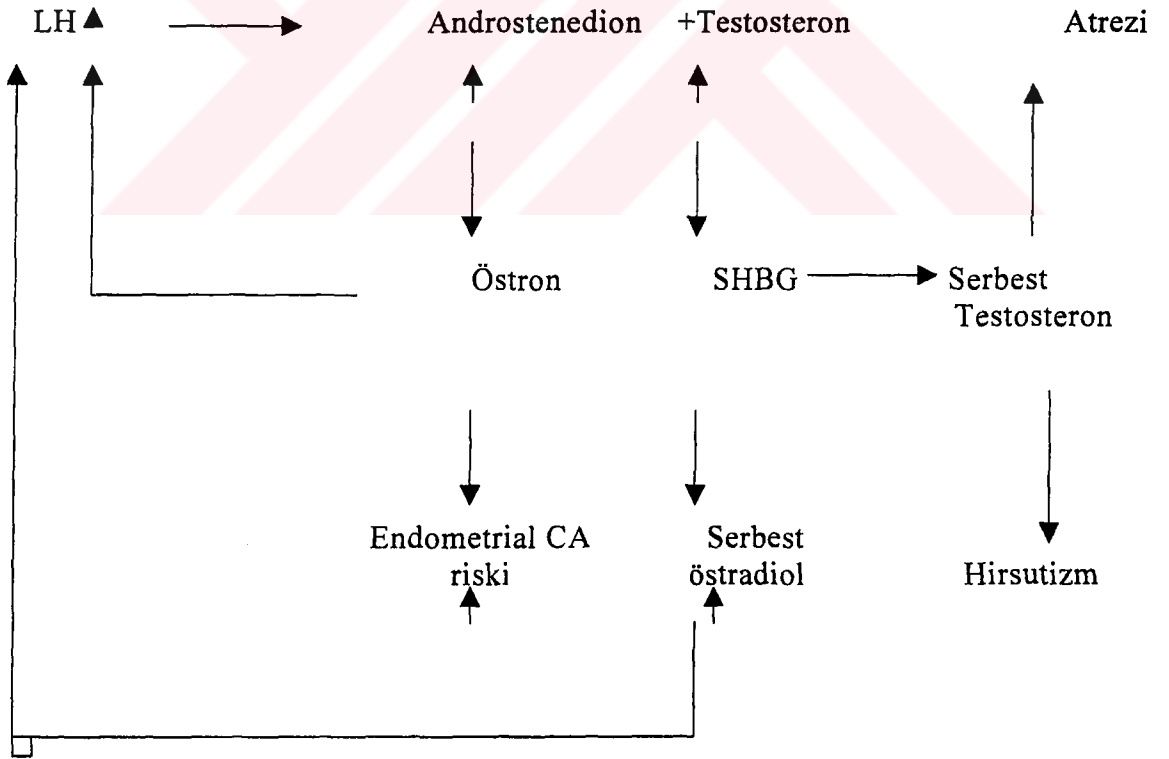
- 102) Futterweit W: Polycystic ovarian disease. In *Clinical Perspectives in Obstetrics and Gynecology*. New York Springer Verlag. 1984; 105
- 103) Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, et al. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotropin releasing hormone treatment of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Disease Childhood*. 1985; 60: 116
- 104) Mitchell DG, Geftter WB, Spritzer CE, Et al Polycystic ovaries: MR Imaging. *Radiology* 1986; 160: 425-429
- 105) Mac Gregor AH, Johnson JE, Bunde CA. Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1968; 19: 616-22
- 106) Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed M, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1992; 36: 105
- 107) Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 70: 1114
- 108) Gohari P, Berkowitz R L, Hobbins JC. Prediction of intrauterine growth retardation by determination of total intrauterine volume. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 127: 255-260
- 109) Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Fish SA: Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974; 38: 727
- 110) Goldzieher JW: Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1981; 35: 3-4, 371-394
- 111) Hacıhanefioğlu B. Polycystic ovary syndrome nomenclature: chaos? *Fertil Steril*. 2000; 73-6: 1261-62

- 112) Rojansky N, Roll D, Meirow D, Polycystic ovary syndrome: An autoimmune disease? *J Reprod Med*, 1997; 42: 325-8
- 113) Chang PL, Lindheim SR, Carmina E, Vidali A, Ferin M, Saver MV, et al. Do normal ovulatory women of normal weight who have polycystic ovaries have features of polycystic ovary syndrome? (Abstract) *J Soc Gynecol Investig.* 1997; 4(suppl): 90 A
- 114) Adams J, Polson DW, Abdulwahid N, et al. Multifollicular ovaries: Clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985; 2: 1375
- 115) Franks S, Adams J, Mason H, et al: Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1985; 12: 605
- 116) Eden JA, Warren PA. Review of 1019 consecutive cases of polycystic ovary syndrome demonstrated by ultrasound. *Australas Radiol*. 1999; 43-1: 41-6
- 117) Tunal E, *Klinik Radyoloji*; 1994 Birinci Baskı, Güneş & Nobel; 438-439
- 118) Mitchell DG, Geftin WB, Spritzes CE, et al: Polycystic ovaries: MR Imaging. *Radiology*. 1986; 160:425
- 119) Faure N, Prat X, Bastide A, Lemay A, Assessment of ovaries by magnetic resonance imaging in patients presenting with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 1989; 4(4): 468-72
- 120) Maubon A, Courtieu C, Vivens F, Tailland ML, Saucerotte H, Bringer J, et al: Magnetic resonance imaging of normal and polycystic ovaries. Preliminary results. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 687: 224-9
- 121) Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Fish SA. Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*; 1974; 38: 727-735

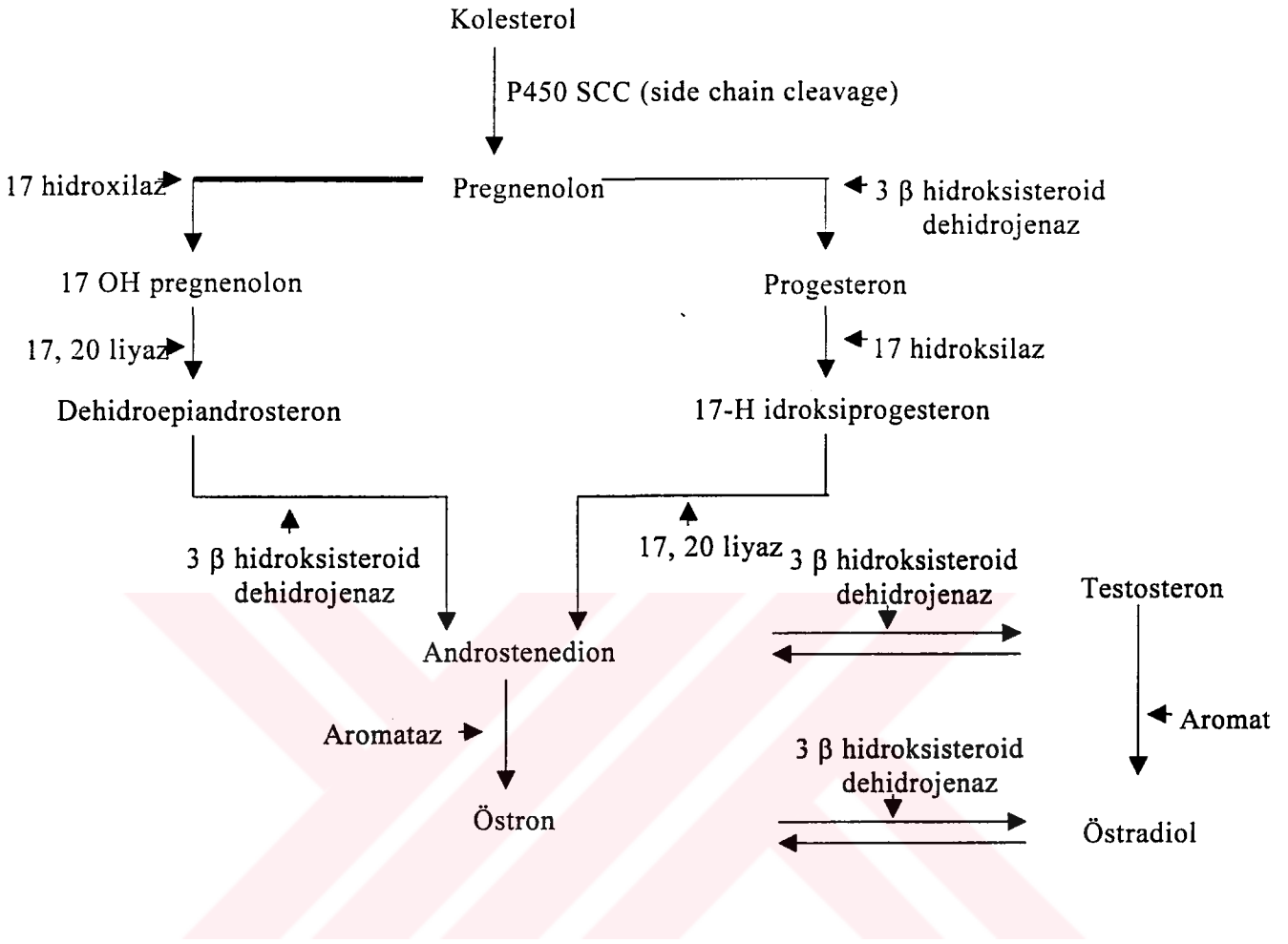
- 122) Belisle S, Love E, Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results in a multicentered Canadian study. *Fertil Steril.* 1986; 46: 1015
- 123) Calaf-Alsina J, Rodriques E, Cabero R, Lentipaoli O, et al: Effects of a cyproterone containing oral contraceptive on hormonal levels in polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol.* 1987; 69(2): 255-258
- 124) Venturoli S, Paradisi R, Saviotti E, Barnabe S, et al: Ultrasound study of ovarian morphology in women with polycystic ovary syndrome before and during treatment with an oestrogen/progestogen preparation. *Arch Gynecol.* 1983; 234: 87-93
- 125) Kim MH, Rosenfield RL, Hosseinian AH, Schneir HG, Ovarian hyperandrogenism with normal and abnormal histologic findings of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 455
- 126) Green JA, Goldzieher JW: The polycystic ovary. Light and electron microscope studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1965; 91: 173



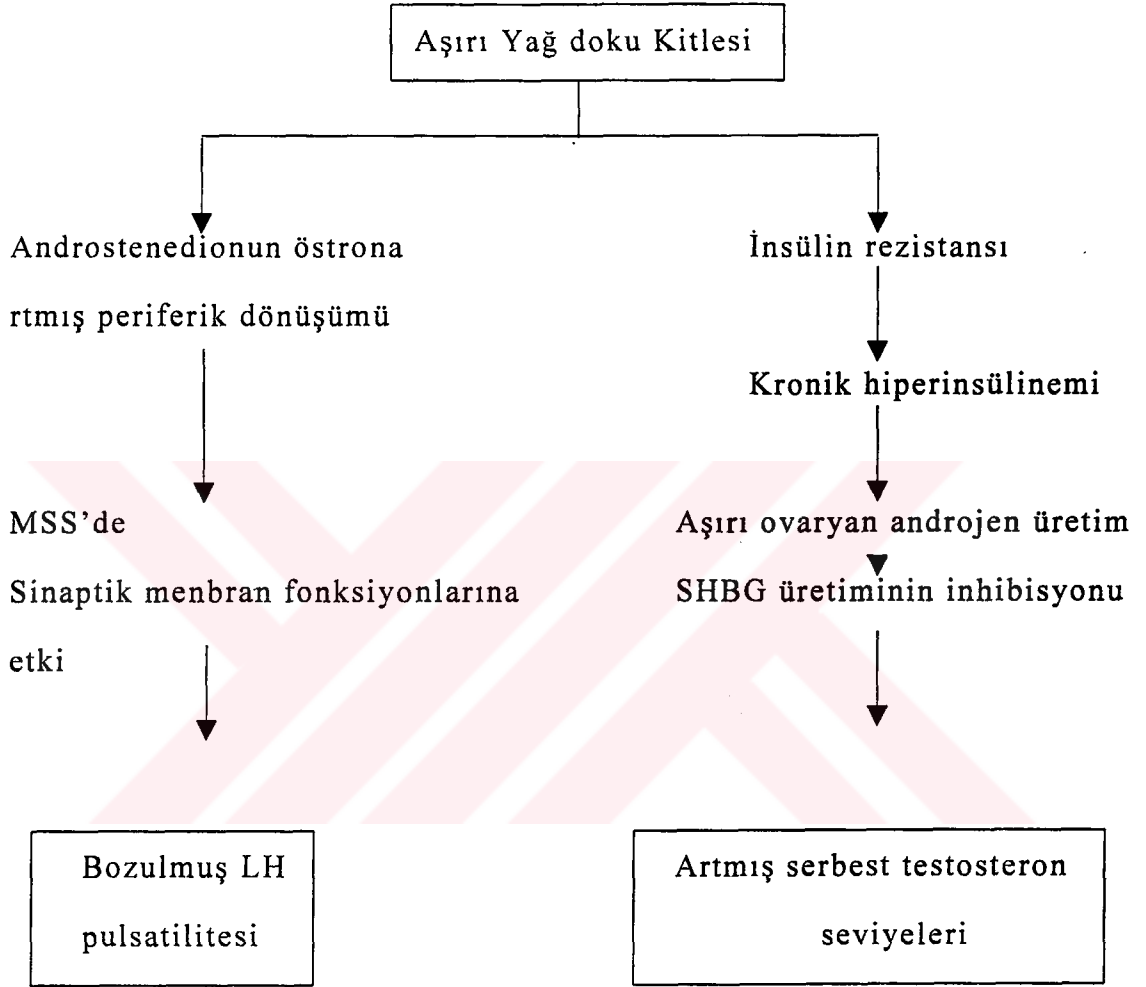
**Şekil 1 GNRH ve gonadotropinlerin ilişkisi**



**Şekil 2-Testosteron-östrojen dönüşümü ve olası riskler**



**Şekil 3 Steroid hormon sentezi.**



**Şekil 4- Obezite ve PKOS arasındaki olası ilişki**



**Tablo 2** Cerrahi olarak ispatlanmış PKOS vakalarında semptomatoloji ve oranları

Semptom	İnsidans	
	Ortalama(%)	Aralık (%)
Obezite	41	16-49
Hirsutizm	69	17-83
Virilizasyon	21	0-28
Siklik mensler	12	7-28
Fonksiyonel kanama	29	6-25
Amenore	51	15-77
Dismenore	23	-
Bifazik bazal vücut ısısı	17	12-40
Operasyonda corpus luteum	22	0-71
İnfertilite	74	35-94

### **Tablo 3 Kronik Anovulasyon Klasifikasyonu**

---

- 1- Polikistik over sendromu
- 2- Konjenital adrenal hiperplazi (klasik ve erişkin tip)
- 3- Hormon salgılayan tümörler (over veya adrenal)
- 4- Hiperadrenalizm (Cushing)
- 5- Yaşlanma (artmış periferenol aromataz aktivitesi)
- 6- Obezite (artmış converting enzim)
- 7- Tiroid disfonksiyonu (SHBG değişiklikleri)
- 8- Hipertekozis



**Tablo 4** Desolett grubunun klinik ve hormon değerleri

Hasta No	Yaş (yıl)	FSH (mIU/L)	LH (mIU/L)	LH/FSH	Prolaktin (ng/ml)	DHES (ng/dl)	SHGB (ng/dl)	Kortizol (µg/dl)
1	28	12,2	5,91	3,06	5,92	174	72	8,61
2	19	3,28	6,68	2	11,9	274	64	23,8
3	24	3,71	13,3	3,7	12,1	305	86	17
4	18	3,21	9,85	3	18,2	188	45	29,1
5	25	2,10	7,31	3,4	11,7	192	122	11,2
6	19	2,35	5,45	2,2	27,2	372	35	17,5
7	22	2,42	8,21	3,3	6,6	216	119	9,65
8	27	5,28	11,6	2,1	5,8	218	45	18,1
9	24	2,50	6,91	2,7	13,2	263	72	12,6
10	25	3,21	8,31	2,5	11,7	144	111	14,7
11	20	2,82	9,25	3,2	7,6	148	82	12
12	28	4,80	14,5	3	15,4	312	180	14,8
13	21	2,96	6,83	2,3	40,3	248	90	22
14	24	4,75	11,8	2,4	13,2	195	95	14,7
15	24	3,34	10,7	3,2	5,7	182	112	12

**Tablo 5 Diane 35 grubunun klinik ve hormon değerleri**

Hasta No	Yaş (yıl)	FSH (Miu/L)	LH (mIU/L)	LH/FSH	Prolaktin (ng/ml)	DHES (ng/dl)	SHGB (ng/dl)	Kortizol (µg/dl)
1	15	6,2	21,50	3,4	11,92	184	27,3	12,3
2	39	6,14	13,9	2,2	11,0	188	88	11,50
3	14	6,75	21,8	3,2	18,4	305	45	9,22
4	15	2,7	5,80	2,1	12	300	140	16
5	22	2,81	6,53	2,3	6,48	170	105	7,42
6	20	6,17	53,0	8,5	14,10	275	45	20,6
7	20	3,60	8,5	2,3	18,2	354	165	18,3
8	28	1,89	3,95	2,0	13,9	147	47	11,6
9	28	3,58	8,09	2,2	36,01	183	58	7,82
10	23	3,70	21,50	5,8	14,4	208	48	24,5
11	16	3,50	9,50	2,7	22	305	152	19,2
12	35	3,37	7,26	2,1	7,14	164	117	9,59
13	24	4,51	14,80	2,1	11	143	120	12
14	25	4,75	6,21	2,8	11,8	356	180	22,7
15	23	3,34	11,7	2,5	14,7	120	87	13,3

**Tablo 6** Desolett grubunun over MRI değerleri

Hasta No	Vol r (cm <sup>3</sup> )	Kk r (mm)	Vol l (cm <sup>3</sup> )	Kk l (mm)	Vol 2r (cm <sup>3</sup> )	Kk 2r (mm)	Vol 2l (cm <sup>3</sup> )	Kk 2l (mm)
1	9.47	7.00	12.10	6.00	14.32	6.00	6.71	4.00
2	5.62	5.00	5.67	4.00	13.48	10.00	16.67	8.00
3	16.38	15.00	9.10	4.00	7.19	6.00	6.71	4.00
4	14.00	9.00	12.78	6.00	8.18	3.00	7.90	4.00
5	6.01	6.00	8.61	9.00	7.00	10.00	6.55	5.00
6	19.19	11.00	10.73	8.00	8.66	5.00	7.41	3.00
7	17.99	9.00	20.68	10.00	8.42	4.00	6.93	5.00
8	15.00	10.00	18.94	9.00	9.43	6.00	11.23	5.00
9	10.23	5.00	7.79	6.00	9.37	3.00	6.32	4.00
10	12.48	10.00	10.40	8.00	3.89	5.00	2.91	6.00
11	8.98	6.00	8.80	5.00	9.20	3.00	16.97	4.00
12	14.04	11.00	16.90	10.00	14.18	5.00	17.17	7.00
13	7.26	4.00	8.74	5.00	7.51	4.00	5.35	8.00
14	18.25	12.00	14.21	7.00	17.18	8.00	8.65	6.00
15	14.41	5.00	8.65	7.00	9.98	5.00	5.73	4.00

**Vol r / l:** Sağ / sol overin tedavi öncesi volümü

**Kk r / l:** Sağ / sol overin tedavi öncesi korteks kalınlığı

**Vol 2r / 2l:** Sağ /sol overin tedavi sonrası kontrol volümü

**Vol 2r / 2l:** Sağ /sol overin tedavi sonrası kontrol korteks kalınlığı

**Tablo 7 Diane 35 grubunun over MRI değerleri**

Hasta No	Vol r (cm <sup>3</sup> )	Kk r (mm)	Vol l (cm <sup>3</sup> )	Kk l (mm)	Vol 2r (cm <sup>3</sup> )	Kk 2r (mm)	Vol 2l (cm <sup>3</sup> )	Kk 2l (mm)
1	14.20	6.00	14.48	4.00	6.19	6.00	5.80	4.00
2	11.36	4.00	12.80	4.00	10.82	10.00	11.74	5.00
3	13.10	7.00	11.90	5.00	9.43	7.00	10.26	8.00
4	8.96	10.00	5.80	9.00	5.00	5.00	15.16	8.00
5	9.37	7.00	13.30	6.00	6.23	3.00	4.35	5.00
6	15.20	9.00	17.43	6.00	14.41	6.00	16.62	4.00
7	9.90	4.00	10.40	6.00	9.80	6.00	7.86	6.00
8	14.30	5.00	17.78	5.00	11.58	9.00	12.19	8.00
9	11.56	3.00	8.39	5.00	9.83	6.00	6.55	7.00
10	17.94	7.00	13.63	6.00	15.80	6.00	8.50	3.00
11	7.69	10.00	13.99	6.00	7.08	3.00	4.51	6.00
12	7.98	6.00	5.72	4.00	6.29	4.00	4.66	2.00
13	10.92	10.00	5.73	5.00	5.38	4.00	5.44	3.00
14	6.09	7.00	7.90	5.00	6.00	4.00	2.91	5.00
15	9.98	8.00	11.38	9.00	7.00	5.00	3.20	5.00

**Vol r / l:** Sağ / sol overin tedavi öncesi volümü

**Kk r / l:** Sağ / sol overin tedavi öncesi korteks kalınlığı

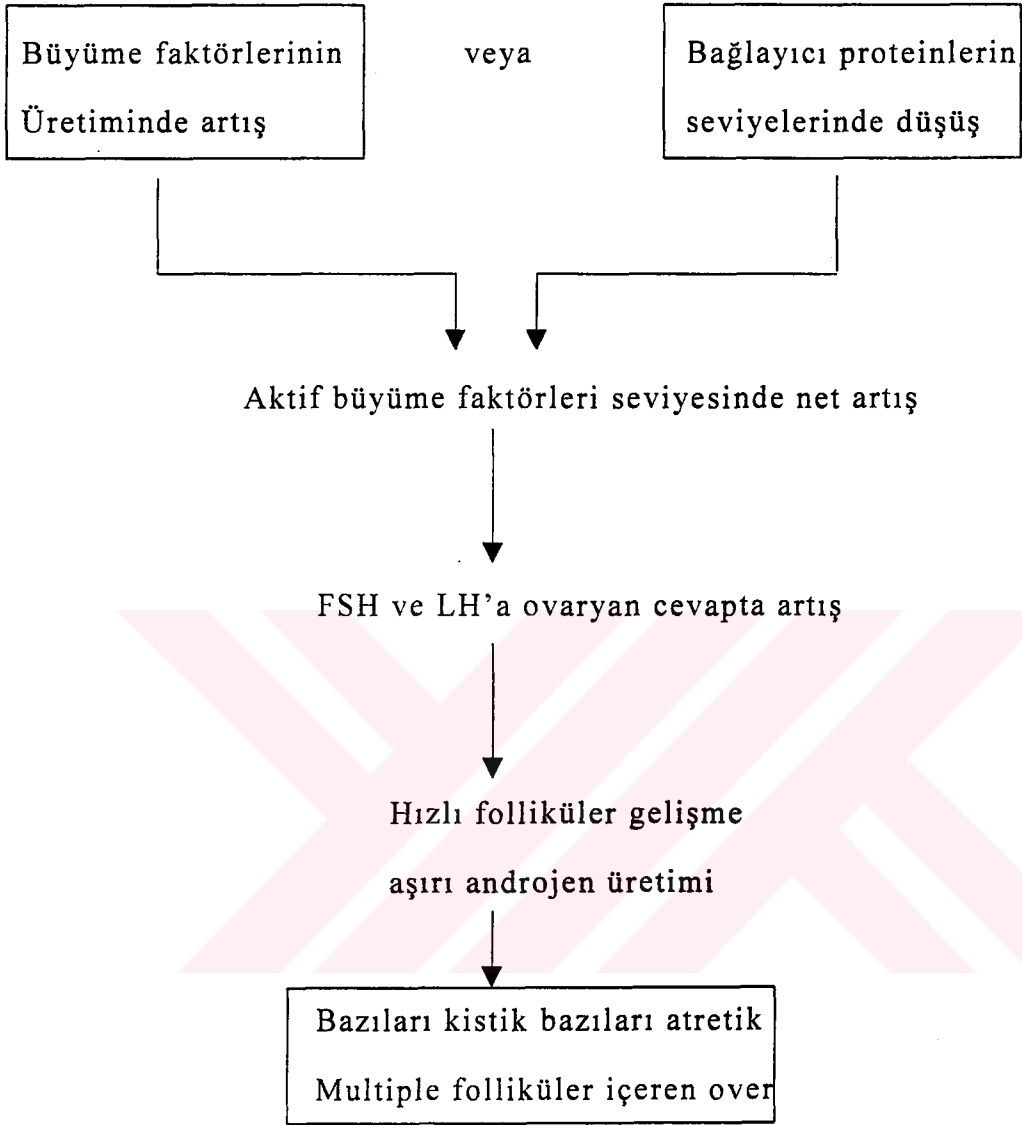
**Vol 2r / 2l:** Sağ /sol overin tedavi sonrası kontrol volümü

**Vol 2r / 2l:** Sağ /sol overin tedavi sonrası kontrol korteks kalınlığı









**Sekil 7** PKOS'da olası bir mekanizma olarak büyüme faktörleri ve onların bağlayıcı proteinleri arasındaki dengesizlik



