



TJOD Bülten

EYLÜL 2022



www.tjod.org



Sevgili Meslektaşlarım,

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'mizin Eylül 2022 bülteninde tekrar sizlerle birlikte olmaktan dolayı oldukça heyecanlı ve mutluyum.

Bu bültenimizde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih Burçin Kavak Hocamız'la söyleşi yaparak hem hocamız ve bölümü ile ilgili bilgiler aldık, hem de genç meslektaşlarımıza medikal-paramedikal önerilerini öğrenme fırsatımız oldu. Bunun yanısıra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Remzi Atılgan Hocamız ve Araştırma Görevlisi Bünyamin Çim tarafından hazırlanan Polikistik Over Sendromu ile ilgili derlemeye bültenimizde yer verdik. Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Talip Karaçor Hoca'mızın anovulatuvar bozukluklar ile ilgili derlemesinin de bizler için faydalı olacağını düşünmekteyim.

Şanlıurfa Özel Meydan Hastanesi'nden genç bir uzman arkadaşımız, Op. Dr. Yaşar Yalınkılınç, deneyimlerini kaleme alarak bizlerle paylaştı. Meslek duayenlerimizden köşe yazıları bölümümüzde, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ali İrfan Kutlar Hocamız, "Asla Pes Etme" diyerek yaşadığı oldukça ilginç bir anıyı bizlerle paylaştı.

Ülkemizde yaz ayları bitip sonbahar dönemine giriş yapmaktayız. Bu süreçte tüm meslektaşlarımıza çalışmalarında kolaylıklar diliyoruz.

Gücümüzü siz değerli meslektaşlarımızdan almaktayız ve hep birlikte daha ilerilere taşımaya hazırız. Sonraki sayılarda görüşmek dileğiyle...

Prof. Dr. M. Bülent TIRAŞ

TJOD Yönetim Kurulu Başkanı



Değerli Meslektaşlarımız,

Eylül sayımızla yine karşınızdayız. Bu bültenimizde Elazığ Fırat Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih Burçin Kavak hocamızla söyleşi yaparak hem hocamızı hem bölümü tanıyacağız. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Remzi Atılgan Hocamızın hazırladığı Polikistik Over Sendromu ve Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Doç.Dr. Talip Karaçor Hoca'mızın anovulatuvar bozukluklar ile ilgili derlemeleri bu sayımızda paylaşacağız.

Meslek duayenlerimizden köşe yazıları bölümümüzde, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ali İrfan Kutlar Hocamız ve Şanlıurfa Özel Meydan Hastanesi'nden genç uzman arkadaşımız, Op. Dr. Yaşar Yalınkılınç, deneyimlerini kaleme alarak bizlerle paylaştı.

Sonbaharı karşıladığımız okulların açıldığı bu dönemde tüm meslektaşlarımıza sağlıklı, huzurlu günler diliyorum. Sağlıcakla kalın...

Prof. Dr. Muhammet Erdal Sak

TJOD Yönetim Kurulu Üyesi

TJOD Bülten Editörü



YÖNETİM KURULU ÜYELERİ



BAŞKAN

PROF. DR.
M. BÜLENT TIRAŞ



2. BAŞKAN

PROF. DR.
İSMAIL METE İTİL



SAYMAN

PROF. DR.
GAZİ YILDIRIM



GENEL SEKRETER

OP. DR.
VOLKAN KURTARAN



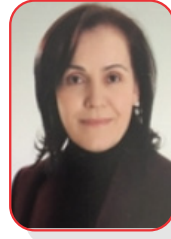
OP. DR.
SAMET BAYRAK



PROF. DR.
ERAY ÇALIŞKAN



PROF. DR.
S. CANSUN DEMİR



PROF. DR.
MELİKE DOĞANAY



PROF. DR.
TALİP GÜL



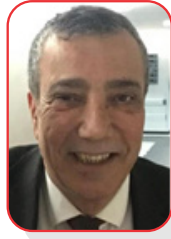
PROF. DR.
ATEŞ KARATEKE



PROF. DR.
ALİ KOLUSARI



PROF. DR.
M. ERDAL SAK



OP. DR.
M. SELÇUK SÖYLEMEZ



PROF. DR.
FATİH ŞENDAĞ



PROF. DR.
ERCAN YILMAZ

BU SAYIDA

1. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK** Hocamızla söyleşi
2. Derleme, POLİKİSTİK OVER SENDROMU, **Prof. Dr. Remzi ATILGAN, Araş Gör. Bünyamin ÇİM**- Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
3. Derleme, Anovuluar Bozukluklar, **Doç. Dr. Talip KARAÇOR**-Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
4. Genç Uzman Gözüyle, **Op. Dr. Yaşar YALINKILIÇ**-Şanlıurfa, Özel Meydan Hastanesi
5. Meslek duayenlerimizden köşe yazıları, **Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR**-Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



EDİTÖR

PROF. DR. **MUHAMMET ERDAL SAK**
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM A.D., ŞANLIURFA



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **AHMET YİĞİT ÇAKIROĞLU**
ACIBADEM SAĞLIK GRUBU,
İSTANBUL



EDİTÖR YARDIMCISI

PROF. DR. **ERCAN YILMAZ**
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., MALATYA



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **ELİF AĞAÇAYAK**
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., DİYARBAKIR



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **TALİP KARAÇOR**
ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., ADIYAMAN



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **MERT ULAŞ BARUT**
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., ŞANLIURFA



EDİTÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. **NURULLAH PEKER**
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ, KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM A.D., DİYARBAKIR

Bu bültenimizde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK Hocamızla söyleşi yaptık.



1. Hocam sizi tanıyabilir miyiz?;

1976 yılında Adana'da doğdum. İlk orta ve lise eğitimini memleketim olan Elazığ'da tamamladım. 1994 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. Mezuniyetten sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da uzmanlık eğitimi aldım. 2005 yılında zorunlu hizmetim Elazığ Sarahatun Doğumevi'nde başladım. 2006-2007 yılları arasında vatani hizmetimi yaptım. Sonra doğumevinde görevime devam ettim. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'nda Yrd.Doç.Dr. olarak göreve başladım. 2014 yılında Doçent, 2020 yılında da Prof. ünvanı aldım. İlgi alanım Fetal Tıp. Riskli gebelikler konusunda 2009 yılından bu yana çalışmaktayım. Halen Anabilim Dalı Başkanı olarak görevime devam ediyorum. Evliyim ve iki çocuğum var.

2. Hocam bir kadın doğum uzmanı, bir cerrah, bir idareci olarak sorumluluklarınızı yerine getirirken zamanınızı nasıl kullanıyorsunuz, nasıl yetişiyorsunuz? Genç meslektaşlarımıza medikal paramedikal önerileriniz neler olur?

Açıkçası görevimize harcadığımız zaman ailemize ve kendimize harcadığımızın çok çok üzerinde. Aslında tüm cerrahlar böyle. İşin cilvesi olarak görüyorum biraz. Hobileri olan meslektaşlarımıza gıpta ediyorum. Benim iş dışında bir uğraşım olamadı maalesef. Evden ve aileden feragat etmeden bunların tamamına yetişmenin imkanı yok bana göre. Yine de kadın doğum hekimliğine verdiğim 20 yıldan sonra, normal olan bu gibi geliyor bana.

Gençlere önerim mutlaka sevdikleri branşlara yönelmeleri olur. Tercih aşamasında çok iyi araştırma yapmalılar. Yoksa

zaman ve moral motivasyon kaybı ile karşılaşılır. Ben yapamadım ama bir hobileri olsun mümkünse. Ailelerini mutlaka ihmal etmek durumunda kalacaklar ama onlarla beraberken kaliteli zaman geçirmenin yollarını arasinlar. Ben yapamasam da makul olan bu gibi geliyor bana.

3. Bölümünüzle ilgili bilgi verebilir misiniz ?

Hastanemiz 40 yıldır bölgeye hizmet veriyor. 2023 yılında 41. Yıla başlıyoruz. Halen 3 Prof, 2 Doçent ve 1 doktor öğretim görevlisi arkadaşımız var. Kadın doğum hekimliğinin hemen her alanında hizmet vermekteyiz. 41 servis ve 6 yoğun bakım yatağı, 5 travay ünitesi, 3 acil müdahale yatağı ile hizmet veriyoruz. Asistan sayımız 19 olup bölgenin şanslı anabilim dalları arasında olduğumuzu düşünüyorum. Anabilim Dalımız, ilimiz ile birlikte Yukarı Fırat Havzasına hizmet vermektedir. İlimizde Ocak 2020 yılında gerçekleşen 6.8 büyüklüğündeki deprem ve Nisan 2020 tarihinde ülke geneline yayılan COVID 19 pandemisinin tüm olumsuzluklarına rağmen çalışmalarımız aynı hızda devam etmekte.

4. Hocam mesleğimizin geleceği ile ilgili düşünceleriniz ve beklentileriniz nelerdir ?

Geleceğe umutla bakmak istiyorum. Bir kadın doğum hekiminin en önemli özelliğidir. Umudumuzu yitiremeyiz. Her türlü fiziki ve duygusal zorlamalara rağmen ayakta durmak zorundayız. Ülkemizde hekime ve hastanelere karşı oluşturulan tüm önyargılar hepimizi derinden üzüyor. Bu olumsuz havanın en azından genç hekimlerin çalışma azmini kırmaması lazım. 2005 yılından bu yana

toplumsal bir problem haline alan, sağlık çalışanına şiddet bugün artık bizzat halkın sağlığını tehdit eden bir boyuta geldi. Çocuklarımız için bunu kırmak zorundayız. Genç hekimler var, onlar için biz ön safta olmak zorundayız. Pandemi esnasında yüzlerce sağlık çalışanı, hayatını çocuklarımız için kaybetti. Hepsini bir kez daha rahmetle anıyorum. Bu ülkede sağlık alanında çalışanların hakkı ödenemez. Vatandaş da bu bilinçte olmalı ve olacaktır diye düşünüyorum.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK



POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Prof. Dr. Remzi ATILGAN, Araş Gör. Bünyamin ÇİM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında üreme çağındaki kadınları etkileyen en yaygın endokrin durumdur (Bozdag ve ark 2016). Kadınların refahını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler ve genellikle subfertilite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve endometriyal kanser gibi uzun vadeli sağlık komplikasyonları riskini artırır (Azziz ve ark 2016). Aynı zamanda menstrüel bozukluklar, hirsutizm ve kadın anovulatuvar infertilitesinin başlıca nedenidir (Usadi ve ark 2012). Ancak PKOS'lu kadınlarda psikolojik (anksiyete, depresyon, beden imajı) (Teede ve ark 2010; Moran ve ark 2010; Deeks ve ark 2011), metabolik (obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, prediyabet, tip 2 diyabet, kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi) gibi başka komorbiditeler de olabilir) ve uyku apnesi, endometriyal karsinom ve gebelikle ilgili komplikasyonlar (gestasyonel diyabet, preeklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon, doğum sonu kanama ve enfeksiyon, erken doğum, mekonyum aspirasyonu, ölü doğum, operatif doğumlar ve omuz distosisi) (Teede ve ark 2018) gibi sorunlar da ortaya çıkabilir. Böylece PKOS sadece üremeyi değil, aynı zamanda genel sağlığı, cinsel sağlığı ve yaşam kalitesini de olumsuz etkiler.

TANI

İlk kez 1930'larda Stein ve Leventhal tarafından tanımlandığından beri PKOS için birçok tanım yapılmıştır. Önce obezite, hirsutizm ve kronik anovulasyon gibi semptomların karışımı fark edilmiştir. Ancak o zamandan beri tanıya yardımcı olması için hem biyokimyasal hem de radyografik görüntüleme de benimsenmiştir (Stein 1935). O zamandan beri önerilen üç temel tanım vardır. İlk kriterler

1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından belirlenmiş ve hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, menstrüel disfonksiyon ve bilinen diğer bozuklukların dışlanması gibi önerilen bir tanı kriteri oluşturulmuştur (Zawadski ve ark 1992). İkinci ve en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 2003 yılında Rotterdam kriterleri adıyla oluşturulmuş ve tanımlanmıştır. Bu kriterlerin üç tanesinden herhangi iki tanesinin varlığı tanı için yeterli bulunmuştur. Bu kriterler: oligo-amenore ve/veya anovülasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri ve polikistik yapıda overler (group REA 2003). O zamandan beri Androjen Fazlalığı ve PKOS derneği (AE-PKOS) toplanmış ve hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi) ve ovarian disfonksiyonu (oligoanovulasyon ve/veya polikistik yumurtalıklar) ve diğer androjen fazlalığı veya ilgili bozuklukların dışlanması gibi önerilen başka bir tanı kriterleri oluşturmuştur (Aziz ve ark 2009). Bununla birlikte, araştırma çalışmalarında kullanılan kriterlerin her zaman açıkça tanımlanması tavsiye edilmesine rağmen, şu an Rotterdam kriterleri en sık kullanılan tanı kriterleridir.



PKOS'lu kadınlarda hiperinsülineminin bulunması ve insüline duyarlılığın azalması, nedeniyle PKOS, multifaktöriyel etiolojinin bir endokrinopatisi olarak kabul edilmiştir. Bu kavram 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri—Ulusal Çocuk ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NIH-NICHD) PKOS üzerine uzlaşma konferansında özetlenmiştir (Zawadzki ve ark 1992). En yaygın olarak kabul edilen tanı kriterleri, daha sonra Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği tarafından onaylanan 2003 Rotterdam kriterleridir (ESHRE 2012; group REA 2004). Daha sonra, 2012 yılında NIH tarafından desteklenen bir Kanıt Dayalı Metodoloji Çalışmayı Rotterdam Kriterlerini (Executive 2019) ve Endokrin Derneği PKOS kılavuzları (Legro ve ark 2013) dahil olmak üzere daha sonraki birkaç kılavuzda olduğu gibi onayladı. Bu tanı kriterlerinin büyük ölçüde uzman fikir birliğinin sonucu olarak kaldığını belirtmek önemlidir.

PKOS şu anda Rotterdam kriterlerine göre teşhis edilmektedir—üç kriterden ikisinin varlığı 1) oligo veya anovulasyon, 2) hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri (Aversa ve ark 2020) ve polikistik overler ve diğer etiolojilerin dışlanması (Cushing Sendromu, Atipik Konjenital Adrenal Hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, tiroid bozuklukları ve oligo/anovulasyona neden olan diğer bozukluklar) (Chang ve ark 2004; group 2004 REA). Bununla birlikte, tanı kriterlerinin hiçbiri PKOS hastalarında sıklıkla bulunan metabolik bozuklukları (insülin direnci ve aşırı kilo/obezite) içermemektedir ve bu bozukluklar hastalığın seyrinde ve sendromun patogeneğinde çok önemli bir rol oynayabilir (Teede ve ark 2010; Aversa ve ark 2020; Usadi ve

ark 2012; Teede ve ark 2018; Goodman ve ark 2015).

AYIRICI TANI

PKOS'un ayırıcı tanısı geniştir, çünkü birçok bozukluk fenotipi taklit eder, bu da ayırıcı tanıyı anlamayı ve tanı koymadan önce bunların ekarte edilmesini sağlamayı özellikle önemli kılar.

Hipotiroidizm: Tiroid bozuklukları genel popülasyonda en yaygın endokrinopatiler arasındadır ve bu nedenle PKOS'un ortak bir potansiyel taklitçisidir. Literatürde hipotiroidili kadınların over hacminde artış ve overde kistik değişiklikler olduğunu desteklemek için yeterli kanıtlar vardır (Singla ve ark 2015). Tirotropin salgılatıcı hormondaki (TRH) artışı, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin artışına yol açar. TSH ve prolaktin daha sonra follikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) oranını değiştirerek ve adrenal bezden dehidroepiandrosteron sülfatı (DHEAS) artırarak polikistik over (PKO) morfolojisine yol açar. Böylece oligo/anovulasyon ve polikistik görünümlü overlere neden olur. Hipotiroidizmin tedavisi ve ötiroid durumuna geri dönüş ile PKOS morfolojisinde düzelme ve hipotalamus-hipofiz-over (HPO) ekseninin normalleşmesi sağlanır (Muderris ve ark 2011). Hipotiroidizm potansiyelini değerlendirmek için serum TSH'ı değerlendirilmeli ve ötiroid olana kadar tedaviye başlanmalı ve daha sonra PKOS tanısı değerlendirilmelidir.

Hiperprolaktinemi: Hiperprolaktinemi, amenore ile başvuran kadınların %20'sinde görülmekte (Bohnet ve ark 1976) ve hirsutizm, infertilite, over kistleri, alopesi ve akne belirtileri ile ortaya çıkabilmektedir (Glntborg ve ark 2014; Housman ve ark 2014; Tirgar-Tabari ve ark 2016). Hiperprolaktinemi ayrıca galaktore ile birlikte fenotipte PKOS'tan açık bir farklılık gösterebilir. Oligo/amenore ile başvuran tüm hastalarda prolaktin düzeyleri değerlendirilmelidir (Melmed ve ark 2011). Normal prolaktin aralığı 5 ila 20 mg/mL arasındadır ve hastaya yorucu egzersiz yapmaması, meme stimülasyonundan ve cinsel ilişkiden kaçınması ve yanlış pozitif bir test sonucundan kaçınmak için sabah ilk iş olarak testi yaptırması tavsiye edilmelidir. Antipsikotikler gibi bazı ilaçlar hiperprolaktinemiye neden olabileceğinden (David ve ark 2000) kapsamlı bir ilaç öyküsü alınmalıdır.

Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi: Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (NCCAH), erişkin başlangıçlı KAH'nin daha hafif formuna atıfta bulunan bir terimdir. CYP21A2 (21-hidroksilaz) geni insanlarda yaygın olarak mutasyona uğrayabilen bir genidir. Sık görülen bir genetik rekombinasyon bölgesi olan kromozom 6'nın kısa kolundaki HLA lokusu ile sıkı bir şekilde bağlantılıdır (Witchel ve ark 2010). Bununla birlikte, daha büyük popülasyonda nadir görülen bir bozukluk olmaya devam etmektedir. Seçilmemiş hirsutismuslu kadınların %1'inden azında mevcut olduğu tahmin edilmektedir. 21 hidroksilasyon eksikliği, 17-hidroksiprogesteron ve progesteron birikimine ve dolayısıyla kusurlu enzime yakın kortizol sentezi eksikliğine yol açar. Bu,

adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyelerinin artmasına neden olarak aşırı üretim ve kortizol prekürsörlerinin birikmesine neden olur. Bunlar da androjen biyosentetik yollarına yönlendirilir ve aşırı androjen üretimine neden olarak hiperandrojenizme ve bazı durumlarda virilizasyona neden olur. Burada klasik KAH'da olduğu gibi tuz kaybı oluşmaz. Bu olguların kabaca %55'inde oligomenore, %80 hirsutizm, %40 polikistik overler, %33 akne ortaya çıkacak ve bazı önemli farklılıklarla birlikte PKOS fenotipini taklit eden %12 oranında infertilite problemi ortaya çıkacaktır (Azziz ve ark 1994; Moran ve ark 2000; Bidet ve ark 2009).

Androjen sekrete eden tümörler: Premenopozal bir kadında en sık görülen androjen salgılayan tümör tüm over neoplazmalarının %0,5 prevalansı ile hızlı virilizasyona neden olan, nadir görülen bir seks kord stromal tümörü olan Sertoli-Leydig hücreli tümördür (SLCT) (Young ve ark 1984). Yüksek testosteron ve androstenedion seviyeleri, gonadal stroma hiperplazisinin eşlik ettiği SLCT'li hastaların %80 kadarında görülür (Moghazy ve ark 2014). Herhangi bir büyük over tümörü, çevredeki normal stromanın hiperplazisine (iyi huylu kistik teratomlar, disgerminomlar, epitelyal tümörler) neden olarak dolaylı olarak androjenler üretebilir. Adrenal tümörler nadirdir ve tahmini olarak yılda bir milyon kişi başına iki vaka insidansı ile eşit derecede benign ve malign olma olasılığı vardır. Genellikle, ACTH sekresyonunun baskılanmasına neden olan ve ACTH'ye bağlı enzim ekspresyonunun azalmasına yol açan ve androjenik steroidogenezin zayıflamasına neden olan iyi huylu kortizol salgılayan



adenomlardan kaynaklanır (Kamenicky ve ark 2007).

Cushing' Sendromu: Hirsutizm, akne, alopesi, polikistik overler ve oligo/amenore dahil olmak üzere PKOS ve Cushing sendromu arasında önemli bir örtüşme olmakla birlikte bazı önemli farklılıklar vardır (Kaltsas ve ark 2000; Brzana ve ark 2014). Cushing sendromu ayrıca ay yüzü, buffalo hörgücü, abdominal stria, supraklaviküler yağ yastıkçıkları ve PKOS'lu hastalarda yaygın bir bulgu karışımı olmayan hipertansiyon ile kendini gösterir. Hiperkortizolizmin artan diyabet, osteoporoz ve mortalite oranı da dahil olmak üzere uzun vadeli ciddi etkilerinden dolayı PKOS tanısı konmadan önce bu semptomları olan hastaların Cushing sendromu açısından taranması zorunludur (Newell-Price ve ark 2006). Cushing sendromu tedavisi ve hiperkortizolizmin düzelmesinden sonra, polikistik overler, oligo/amenore, infertilite ve insülin direnci gibi mevcut semptomlarda tipik olarak düzelme olur (Fegan ve ark 2007).

Diğer Nedenler: Hipertekozis, over stromasında luteinize over teka hücrelerinin varlığı ile karakterize edilen ve preantral foliküllerle ilgili olmayan bir sendromdur (Givens 1971). Hiperinsülineminin, hipofizden salgılanan LH'nin moleküler tipini değiştirerek, over teka hücrelerinin aşırı uyarılmasına neden olan daha yüksek bir biyoaktif forma yol açarak hipertekozun potansiyel bir nedeni olduğu varsayılmaktadır (Barth ve ark 1997; Nagamani ve ark 1999). Atletik kadınlarda giderek daha sık görülen ekzojen androjen kullanımı veya steroidlerle doping, menopoz öncesi veya sonrası kadınlarda aşırı androjen replasmanı gibi bir PKOS fenotipi de oluşturabilir. Gebelikte hirsutizm ve virilizasyon hiperreactio luteinalis veya plasentadaki aromataz eksikliği gibi hiperandrojenizme yol açan fetoplasental kaynaklara sekonder olabilir (Baxi ve ark 2014).

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ Eksternal faktörler:

Epigenetik Mekanizmalar:

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın genom ve gen ekspresyonundaki kalıtsal değişiklikleri ifade eder (Ilie ve ark 2015; Casadesús ve ark 2013). Bu değişiklikler, DNA veya histon üzerindeki kimyasal bileşenlerin eklenmesini veya çıkarılmasını içerir (Mukherjee ve ark 2018). Artmış LH aktivitesi, PKOS'lu kadınlarda görülen bir durumdur. PKOS hastaları arasında yaygın olan folikül gelişimi ve hiperandrojenizm (HA)'daki problemlerle ilgili olabilir (Ibanez ve ark 2017). LH/koriogonadotropin reseptörü (LHCGR), teka hücrelerinde steroidogenez sürecinden sorumludur (Fenichel ve ark 2017). Bu reseptör hipometilasyonu, daha yüksek gen ekspresyonuna ve LH'ye duyarlılığa yol açar (Ibanez ve ark 2017; Abbott ve ark 2019).

Çevresel Toksinler:

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (USEPA), endokrin bozucu kimyasal (EDC) “vücuttaki doğal hormonların sentezini, salgılanmasını, taşınmasını, bağlanmasını, hareketini veya homeostaz, üreme, gelişme ve/veya davranış korunmasından sorumlu olan doğal hormonların ortadan kaldırılmasına müdahale eden eksojen bir ajan” olarak tanımlar (Rocha ve ark 2019). EDC'ler, reseptörlerine bağlanmada hormonların agonistleri veya antagonistleri olarak hareket edebilir (Jones ve ark 2019). EDC'ler, günlük hayatımızda kullandığımız hemen hemen her şeyin bir parçasıdır (Rutkowska ve ark 2016). Yapıları, klor ve brom gibi fenoller veya halojenlerden oluşur, bu nedenle steroid hormonlarının eylemlerini taklit ederler (Rutkowska ve ark 2016). Çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda EDC'lerin daha yüksek serum konsantrasyonuna sahip olduğunu göstermiştir (Rutkowska ve ark 2016; Merkin ve ark 2016). Doğum öncesi dönemden puberteye kadar EDC'lere uzun süreli ve sürekli maruz kalma, PKOS'a duyarlılığa neden olabilir (Rutkowska ve ark 2016; Calina ve

ark 2019). Örnek olarak, bisfenol A (BPA) BPA, polikarbonat plastiklerde, epoksi reçinelerde (ones ve ark 2019; Sobolewski ve ark 2014), diş dolgularında, yiyecek ve içecek paketlerinde (Jones ve ark 2019), biberonlarda ve polivinil klorürde (PVC) (Sobolewski ve ark 2014) kullanılan sentetik bir bileşiktir. BPA metabolizmayı farklı yollardan etkiler. BPA, östrojen reseptörü (ER) α ve β , klasik olmayan membran ER ve G-protein kenetli reseptör 30 (GPCR30) (Rutkowska ve ark 2016; Sobolewski ve ark 2014; Soave ve ark 2020) ile etkileşime girerek oogenezi doğrudan etkiler (Soave ve ark 2020). Aynı zamanda androjen sekresyonunu tetikler ve teka hücrelerinde testosteron katabolizmasını sınırlar (Rutkowska ve ark 2016; Soave ve ark 2020). Böylece hiperandrojenizme neden olabilir.

Fiziksel ve Duygusal Stres:

PKOS'ta stresin rolü hakkında çok az bilgi olmasına rağmen, PKOS'un benlik saygısı ve ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Kronik stres, adipositlerin hipertrofisine ve hiperplazisine neden olur. Bu fenomen, glukokortikoidlerin adiposit öncesi olgunlaşma üzerindeki etkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kronik stres ayrıca adipokin salgılanması, çekiciliği ve stromal yağ bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Ek olarak, IL-6 ve TNF- α gibi yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinlere yol açarak ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak inflamatuvar bir durum oluşturmaktan sorumludur (Stefanaki ve ark 2018). Ek olarak, kronik stres insülin direncinde (IR) 'de hayati bir rol oynar.

Stres, kortizol salınımı için hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini tetikler (Stegers-Theunissen ve ark 2020; Yang ve ark 2018). Kortizol, viseral yağ birikimini, glukoneogenezi ve lipolizi uyararak IR'ye yol açar. Ayrıca kortizol, karaciğerde glikoz üretimini uyarır (Yang ve ark 2018). Stres ayrıca insülin seviyelerinin arttırılmasında da rol oynar (Stegers-Theunissen ve ark 2020). PKOS üzerindeki diğer stres etkileri, anti-müllerian hormon (AMH) ve değişen seks hormonu seviyeleri ile ilişkili olabilir (Stegers-Theunissen ve ark 2020; Yang ve ark 2018).

Diyet:

Beslenmenin PKOS'a katkısı belirsiz olsada, çalışmalar bazı besin seviyeleri ile PKOS indeksleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Doymuş yağ asitleri (SFA) alımı, inflamatuvar bir durum (Szczyko ve ark 2021) oluşturarak ve insülin duyarlılığını azaltarak (Faghfoori ve ark 2021) PKOS patogeneğinde rol oynar. SFA'ların alınması, dolaşımdaki TNF- α seviyesinde bir artışı tetikleyerek ve spesifik bir sitokin baskılayıcıyı eksprese ederek inflamasyonu indükler (Szczyko ve ark 2021). D vitamini eksikliği PKOS'u (Faghfoori ve ark 2017; Muscogiuri ve ark 2017) veya PKOS'un neden olduğu komorbiditeleri alevlendirebilir (Muscogiuri ve ark 2017). Kalsitriol, mRNA ve protein seviyelerinde insülin reseptörlerini up-regüle eder. Ayrıca doğrudan ve dolaylı olarak insülin duyarlılığını artırır.

Doğrudan etki, yağ dokusu ve iskelet kasındaki yağ asitleri metabolizmasında yer alan reseptör olan PPAR- δ 'yi aktive ederek ortaya çıkar. Dolaylı etki, yağ ve kasta insülin aracılı sinyalleşme için hayati önem taşıyan hücre içi kalsiyumun düzenlenmesidir (Muscogiuri ve ark 2017). Öte yandan, D vitamini eksikliği, inflamatuvar bir yanıtı neden olarak insülin direncine neden olabilir (Faghfoori ve ark 2021; Ciebiera ve ark 2021). Ayrıca, D vitamini AMH promotörünü down-regüle eder (Ciebiera ve ark 2021).

İnternal Faktörler:

Luteinize edici hormonun (LH) yüksek folikül uyarıcı hormona (FSH) oranı ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sıklığının artması PKOS'un altında yatan nedenler olarak bilinmesine rağmen (Bednarska ve ark 2017), kesin etiyoloji ve patoloji tam olarak aydınlatılamamıştır (Bednarska ve ark 2017; Ganie ve ark 2019). Kanıtlar, insülin direnci (IR), hiperandrojenizm (HA), çevresel faktörler, genetik ve epigenetik dahil olmak üzere farklı dış ve iç faktörlerin rolünü göstermektedir. Ek olarak, PKOS'un kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom (Ganie ve ark 2019; Glueck ve ark 2019), depresyon ve anksiyete (Damone ve ark 2019) gibi başka komplikasyon riskini artırdığını belirtmekte fayda vardır. Bu durumu yönetmek için en önemli adım, ağırlığın en az %5'ini kaybetmektir. Bu nedenle PKOS'lu her kadına düzenli bir egzersiz planı ve yağsız ve şekerli diyetler de önerilir. Hekimler oral kontraseptifler (kombine), antiandrojen ajanlar, insülin sensitizörleri ve ovulasyon indükleyicileri kullanma eğilimindedir (Bednarska ve ark 2017).

PKOS'un doğurganlığı olumsuz etkilediği patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Hiperandrojenizm, bunun sonucunda ortaya çıkan hiperöstrojenemi, insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi her iki over ve endometriyum üzerinde de etkili olan önemli bir rol oynadığı kesindir (Rosenfield ve ark 2016; Ferreira ve ark 2018; Gambineri ve ark 2019; Astapova ve ark 2019).



Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Direnci: Mevcut kanıtlar, insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülineminin PKOS'un merkezi bir özelliği olduğunu göstermektedir (Legro ve ark 1999). Çoğu çalışmada prevalansı %44 ile %75 arasındadır (Legro ve ark 1998; Ducluzeau ve ark 2003; Fulgeshu ve ark 2006), genç sağlıklı bireylerde gözlenen %10-25'ten çok daha yüksektir (McLaughlin ve ark 2004). Obezitesi olan ve olmayan PKOS'lu hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek insülin direnci prevalansı vardır (Dunaif ve ark 1997), Bununla birlikte obez kişilerde insülin direnci daha şiddetlidir (Gateva ve ark 2012).

PKOS'ta insülin direncinin kesin nedeni hakkında birçok belirsizlik vardır. PKOS'ta insülin direncinin endojen olduğu, ancak obezitenin varlığı ile daha da kötüleşebileceği düşünülmektedir. Obez PKOS hastalarından elde edilen adipositler, insülin reseptörlerinin sayısında ve afinitesinde önemli ölçüde azalma gösterilememesine rağmen, maksimum glikoz kullanımında azalma ve lipolizin insülin tarafından körelmiş inhibisyonu gösterilmiştir (Ciaraldi ve ark 1997). Bozulmuş glukoz toleransı veya artmış bel-kalça oranı (WHR) olmayan obez PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin endojen oluşumunu destekleyen benzer sonuçlar bulunmuştur (igil ve ark 2007).

İnsülin direncinin PKOS için temel olduğu düşünülse de, obezite PKOS'uve beraberindeki metabolik bozuklukları kötüleştirme eğilimindedir (igil ve ark 2007; Gateva ve ark 2012) ve PKOS hastalarında metabolik sendromun prevalansına katkıda bulunur (Apridonidze ve ark 2005). PKOS'ta obezite prevalansı etnik kökene ve PKOS tanı kriterlerine bağlı olarak %30 ile %70 arasında değişmektedir (Norman ve ark 2002; Yıldız ve ark 2008). Visceral obezitenin insülin direnci üzerinde kendi başına artan BMI'den daha büyük bir etkisi vardır ve normal BMI'li PKOS hastalarında bile mevcut olabilir (Gambineri ve ark 2002; Escobar-Morreale ve ark 2007).

PKOS'ta görülen biyokimyasal hiperandrojenemi, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci indeksleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (Diamanti-Kandarakis ve ark 2007). Hiperinsülinemi, PKOS'lu hem obez hem de zayıf kadınlarda hiperandrojenizm ve anovulasyonda önemli bir patojenik rol oynuyor gibi görünmektedir (Nestler ve ark 1996; Nestler ve ark 1998). İnsülin, androjen sekresyonunu doğrudan uyarabilir ve/veya teka hücrelerinden lutein hormonu (LH) ile indüklenen androjen sekresyonunu artırabilir (Cara ve ark 1988; Ek ve ark 1997), LH pulsatil sekresyonunun amplitüdünü artırabilir (Nestler ve ark 1998), seks hormonu bağlayıcı globulinin karaciğerdeki üretimini azaltabilir (SHBG) (Nestler ve ark 1991).

Ovaryan granüloza ve teka hücrelerinde metabolik, steroidojenik ve mitojenik etkilerine aracılık eden insülin reseptörleri vardır (Nestler ve ark 1998). Ancak PKOS'ta insülin direnci doku seçici olma eğilimindedir. Kas ve yağ dokusunu ve karaciğeri etkiler, ancak polikistik overin kendisini etkilemez (Dunaif ve ark 1989; Dunaif ve ark 1992). Anovulatuvar PKOS hastalarından izole edilen ovaryan granüloza ve teka hücreleri, insüline normal yanıt gösterir (Nestler ve ark 1998; Willis ve ark 1996; Baillargeon ve ark 2006). Hücre kültürlerinde, fizyolojik insülin konsantrasyonlarına yanıt olarak estradiol ve progesteronun normal salgılandığını gösterirler, bu da normal insülin duyarlılığı anlamına gelir (Willis ve ark 1996; Rice ve ark 2005). Metabolik dokulardaki insülin direncine rağmen, ovaryan hücreleri insüline duyarlı kalır ve bu da PKOS'ta hiperinsülinemiye bağlı hiperandrojenemiye yol açar.

Polikistik Over Sendromu ve sex hormon imbalansı: Hiperandrojenizm, hem klinik (hirsutizm, alopesi ve akne) hem de biyokimyasal hiperandrojenizm durumu olan hastaların %60-100'ünü etkileyen PKOS'un önemli bir tanısıdır (Teede ve ark 2018). Hiperandrojenizm, PKOS hastalarında kronik anovulasyon ve menstrüel rahatsızlıklara neden olur. Biyokimyasal olarak hiperandrojenemi, artan dolaşımdaki serum total ve serbest testosteron ve androstenedion seviyeleri ve artmış serbest androjen indeksi (FAI) ile karakterizedir. Şu anda, artan androjen üretiminin, teka hücrelerinden steroid üretimindeki birincil kusura dayandığı gerçeğini destekleyen yeterli veri bulunmaktadır. PKOS'taki teka hücrelerinin gonadotropik hormonlara daha duyarlı olması ve insülin ve IGF-1'in etkileri nedeniyle artan miktarlarda androjen üretmesi de mümkündür. Serbest testosteron (FT) düzeylerinin değerlendirilmesi, androjen fazlalığının varlığını saptamak için total testosteron (TT) ölçümünden daha duyarlıdır. PKOS'lu hastalarda testosteron dışındaki androjen düzeylerinin ölçülmesinin değeri nispeten düşüktür. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyeleri PKOS hastalarının yaklaşık %30-35'inde artmasına rağmen, ölçümü tanıya anlamlı bir katkı sağlamaz ve hastaların çoğunda serbest ve toplam Testosteron de artar (Goodman ve ark 2015).

PKOS'un ana nöroendokrin özelliği, bu sendrom için tipik olan LH sekresyonunun artmasına ve LH/FSH oranındaki değişikliklere yol açan GnRH'nin pulsatil sekresyonunun kronik olarak artan frekanslıdır. Birincil veya ikincil oluşumlarından bağımsız olarak nöroendokrin bozuklukları, PKOS patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Bu bozukluklar esas olarak artan LH/FSH oranı olarak ortaya çıkar.

Birçok çalışma, vakaların %30 ila %90'ında plazma LH düzeylerinin yükseldiğini ve FSH'nin azaldığını göstermektedir (Rebar ve ark 1976; Conway ve ark 1989). PKOS hastalarında LH'nin aşırı tonik salgılanması, en azından kısmen dopaminerjik ve opioid tonusunun azalmasıyla ilişkili olabilir (Quigley ve ark 1981; Cumming ve ark 1984).

Artan insülin seviyeleri, androjenlerin ovaryan üretimini uyarmak için LH ile sinerjistik olarak hareket eder (Nestler ve ark 1998; Barbieri ve ark 1986) ve karaciğerden SHBG üretimini baskılar (Dunkel ve ark 1985), bu da artmış serbest testosteron seviyelerine yol açar.

İnsülin direnci, PKOS patogenezinin önemli bir yolu olarak iyi bir şekilde tanımlansa da, bu hastalarda görülen nöroendokrin bozukluklardaki rolü hala tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin, izole hipofiz in-vivo hücre kültürlerinde (Adashi ve ark 1981; Soldani ve ark 1994), LH ve FSH'nin hem bazal hem de GnRH ile uyarılan sekresyonunu artırır (Poretsky ve ark 1988). Öte yandan insülin seviyelerinin azaltılmasının LH salgılanması üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (Poretsky ve ark 1999). PKOS ile ilişkili hiperinsülineminin doğrudan nöroendokrin bozuklukları indüklememesi mümkündür, ancak etkisi androjen düzeylerini artırarak dolaylı olarak gerçekleşir.

Hirsutizm, istenmeyen bölgelerde vücut kıllarının fazla olması olarak tanımlanır ve bu nedenle hem tanı hem de tedaviyi zorlaştıran subjektif bir durumdur. Hirsutizm, en yaygın olarak PKOS ile ilişkilidir (Randall 2008). Hirsutizmli kadınların %50 ila %74'ünde PKOS olabileceği tahmin edilmektedir (Azziz ve ark 2004). Bununla birlikte PKOS'lu kadınlarda yapılan çok merkezli büyük bir klinik çalışmada, ileriye dönük olarak hiperandrojenemik kronik anovulasyonu olduğu belirlenen 400 kadının %50-60'ında hirsutizm kanıtı bulunamamıştır (Azziz ve ark 2001). Ayrıca, hirsutizm sıklıkla idiyopatik ve buna normal dolaşımdaki androjen seviyeleri eşlik eder (Holdaway ve ark 1985), ancak daha kapsamlı incelemeye sahip diğer bazı çalışmalarda ise idiyopatik hirsutizm'in nadir olduğu gösterilmiştir (hirsute popülasyonun < %10'u) (Azziz ve ark 1998).

Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnci tespiti: Toplam vücut insülin duyarlılığı, en iyi olarak öglisemik glukoz klemp tekniği ile değerlendirilebilir (DeFronzo ve ark 1979). Bu teknik konumuz dışında olduğu için ayrıntıya girilmedi.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve tip 2 diyabet dahil olmak üzere klinik olarak tanınan glukoz toleransı kategorilerinin tanısını sağlayabilir. Son çalışmalar, daha az katı WHO kriteri kullanıldığında (Harris ve ark 1987) (açlık glikozu <126mg/dL olan 2 saatlik glikoz \geq 140mg/dL) kriterleri kullanıldığında, PKOS'lu kadınlarda glikoz intoleransı prevalans oranlarının %40 kadar yüksek olduğunu ileri sürmüştür. (Legro ve ark 1999; Ehrmann ve ark 1999; Nathan ve ark 2007).

Açlık glikoz seviyeleri, PKOS'ta glikoz intoleransı risklerinin zayıf öngörücüleridir çünkü IGT'li PKOS'lu kadınların yaklaşık %40'ı normal açlık glikoz değerlerine sahiptir. Bu, PKOS'lu kadınlarda, IGT'li PKOS'lu kadınlarda bile normal olma eğiliminde olan sınırlı hemoglobin A1c (HbA1c) çalışmaları ile desteklenmektedir (Azziz ve ark 2001; Golland ve ark 1989). HbA1c, 3 aylık bir süre boyunca bir kırmızı kan hücresinin ortalama glisemik indeksini saptamak için kullanılan hematolojik bir testtir. Şu anda diyabet tedavisinde kronik glisemik kontrolün bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır, aynı zamanda Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerildiği gibi prediyabet (HbA1c >%5.7) ve diabetes mellitus (HbA1c>%6.5) tanısında da kullanılmaktadır. PKOS'lu hastalarda HbA1c'nin insülin direnci için iyi bir belirteç olup olmadığını görmek için, yaygın olarak bulunmasına, aç kalma ihtiyacının olmamasına ve daha uzun bir süre boyunca ortalamaya bağlı olarak birkaç çalışma yapılmıştır. Birkaç çalışma, 2 saatlik OGTT ile karşılaştırıldığında insülin direncini saptamada yetersiz olduğunu göstermiştir ve bu nedenle OGTT, şu anda HbA1c yerine kullanılmalıdır (Celik ve ark 2013).

Polikistik Over Sendromu ve Ovaryan Değişiklikleri: Yüksek antral (2-8 mm) folikül sayısına sahip büyük polikistik overlerin varlığı PKOS'un temel özelliklerinden biridir (Franks ve ark 2000). Bu tipik over morfolojisi, hiperandrojenemi, LH hipersekresyonu ve hiperinsülinemi gibi endokrin bozuklukların ardından bozulmuş foliküler gelişim ve foliküler büyümenin erken kesilmesinden kaynaklanır. Sonuç olarak, hastaların %60-80'inde anovulatuvar infertilite ile birlikte düzensiz adet kanaması vardır (Carmina ve ark 2006). PKOS ve hiperandrojenemisi olan ovulatuvar ve anovulatuvar hastalar arasında metabolik profilde önemli farklılıklar var gibi görünmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi anovulatuvar hastalarda daha sık görülür (Robinson ve ark 1993; Barber ve ark 2007). PKOS'lu, oligo-anovulasyonlu ve hiperandrojenemili zayıf hastalar normal insülin duyarlılığına sahip olabilir, ancak obezite hastalarına göre daha sık olarak artmış LH seviyelerine sahiptir (Conway ve ark 1989; Taylor ve ark 1997).

Kronik Anovülasyon: En geniş tanımıyla PKOS, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tip 2 ovulatuvar disfonksiyon veya normöstrojenik anovülasyon ile tanımlanmıştır. Kronik anovülasyon sendromun olmazsa olmazı olsa da, PKOS'lu kadınların sadece küçük bir yüzdesi tamamen amenoreiktir. Çoğu oligomenoreiktir ve değişen aralıklarla vajinal kanama yaşarlar. Bu vajinal kanamanın nedeni fizyolojik (ovülasyon sonrası çekilme kanaması) veya patolojik olabilir. Adet kanamasının "kronik anovülasyon" olarak nitelendirilmesi için ne kadar seyrek olması gerekir ve kalıcı anovulatuvar kanamayı nasıl sınıflandırırınız?

Burada bir fikir birliği yoktur. Ancak genel kılavuzlar yılda 6-8 spontan vajinal kanama epizodudur ve 35 günden uzun döngü aralıkları uzamış kabul edilir. Bazal endojen yumurtlama frekansı tedavi edilmemiş PKOS popülasyonu bir hastada bilinmemektedir. Ancak bugüne kadar PKOS'lu kadınlarda yapılan en büyük çok merkezli randomize kontrollü çalışmada ovülasyon oranı, plasebo ile tedavi edilen kolda neredeyse %30'luk bir ovülasyon sıklığı göstermiştir. Bu da önemli bir plasebo etkisi ve/veya yüksek endojen oranı göstermektedir (Azziz ve ark 2001). Ayrıca PKOS'lu kadınlar yaşlandıkça daha sık ovülasyon ve adet döngüsünün normalleşmesi eğilimi gösterirler (Eltिंग ve ark 2000). Antimüllerian hormon ve PKOS: PKOS'taki yüksek serum AMH seviyesi, bunu PKOS tanımında kullanılan polikistik over morfolojisinin (PKOM) ultrason tanımının heterojenliğini atlatmanın bir yolu olarak gören PKOS uzmanları ilgi çekici bulmuşlardır. Gerçektende, antral foliküler sayım (AFC), kullanılan materyale çok bağlı olduğundan, bazı yazarlar, ovülasyon başına folikül sayısı (FNPO) için bir belirteç olarak serum AMH testinin tanısai değerini araştırmışlardır. Son olarak, PKOS'lu kadınlarda antral folikül fazlalığını işaretleyerek, AMH testi bu sendromun tanısında kısa sürede ultrason over morfolojisi kriterinin yerini alabilir ve/veya tamamlayabilir düşüncesi gündeme gelmiştir (Fraissinet ve ark 2017).

PKOS'un foliküler deregülasyonunda AMH'nin bir rolü olduğu hipotezi, bu hormonun ekspresyonunun her bir folikül içinde abartılı olduğunu ve/veya sinyal yollarının amplifiye edildiğini varsayar. Bunu in vivo olarak göstermek zordur çünkü PKOS'lu kadınlarda büyüyen ovaryan foliküllerinin fazlalığı (küçük antral foliküller aşamasına kadar) kafa karıştırıcı bir faktördür. Aslında bu tek başına AMH düzeylerindeki artışı açıklayabilir. Dewailly ve ark 2016; Dumont ve ark 2018).

Çünkü fizyolojik olarak AMH salgılayanlar bu foliküllerdir (Broekmans ve ark 2008). Ek olarak, plazma AMH seviyeleri ile ultrasonda 2-5 mm'lik antral folikül fazlalığı arasında da yakın bir ilişki gösterilmiştir (Pigny ve ark 2003). Böylece büyüyen folikül fazlalığına sekonder granüloza "kitle"ndeki artışın PKOS'lu kadınlarda plazma AMH fazlalığını en azından kısmen açıkladığı kabul edilmektedir (Dewailly ve ark 2014; Dewailly ve ark 2016; Dumont ve ark 2018). İlkini dışlamayan başka bir açıklama, PKOS'lu kadınların büyüyen foliküllerine özgü aşırı AMH salgılanması olabilir (Pellatt ve ark 2010; Dumont ve ark 2018; Bhide ve ark 2016). Bazı yazarlar, PKOS'lu kadınlarda AMH/AFC oranında, asemptomatik ultrason PKO'lu ve PKOS olmayan kontrollere sahip kadınlara kıyasla önemli bir artış bildirmiştir (Bhide ve ark 2015; Alebic ve ark 2015). Bu, PKOS kadınlarında antral foliküllerden GC'ler tarafından AMH'nin olası bir aşırı ekspresyonunu gösterir.

İnflamasyon:

Uygun inflamasyon, oosit büyümesi ve ovulasyonun hayati bir nedenidir. Bununla birlikte, yüksek seviyelerde beyaz kan hücresi, C-reaktif protein (CRP) ve periferik kandaki diğer inflamatuvar biyobelirteçler PKOS ile ilişkilidir (Bednarska ve ark 2017; Jeanes ve ark 2017; Bannigida ve ark 2018; Liu ve ark 2021; Bednarska ve ark 2017; Jeanes ve ark 2017; Liu ve ark 2021; Zuo ve ark 2016; Rudnicka ve ark 2021). Enflamasyon HA'nın bir nedenidir (Rosenfield ve ark 2016; Shorakae ve ark 2018). TNF- α , IR'yi kötüleştirilebilen proinflamatuvar bir kimyasaldır. IR'ye katkı, proinflamatuvar moleküllerin insülin sinyal yollarıyla etkileşimi (Wang ve ark 2019; Zuo ve ark 2016) ve GLUT-4 ekspresyonunun azalması (Li ve ark 2019) nedeniyle olur. Bazı çalışmalar, insülin reseptör substratı (IRS) serin kalıntı fosforilasyonunun, insülin reseptör sinyalini inhibe ettiğini göstermiştir (Wang ve ark 2019; Stepto ve ark 2019).

İnflamasyon:

Uygun inflamasyon, oosit büyümesi ve ovulasyonun hayati bir nedenidir. Bununla birlikte, yüksek seviyelerde beyaz kan hücresi, C-reaktif protein (CRP) ve periferik kandaki diğer inflamatuvar biyobelirteçler PKOS ile ilişkilidir (Bednarska ve ark 2017; Jeanes ve ark 2017; Bannigida ve ark 2018; Liu ve ark 2021; Bednarska ve ark 2017; Jeanes ve ark 2017; Liu ve ark 2021; Zuo ve ark 2016; Rudnicka ve ark 2021). Enflamasyon HA'nın bir nedenidir (Rosenfield ve ark 2016; Shorakae ve ark 2018). TNF- α , IR'yi kötüleştirebilen proinflamatuvar bir kimyasaldır. IR'ye katkı, proinflamatuvar moleküllerin insülin sinyal yollarıyla etkileşimi (Wang ve ark 2019; Zuo ve ark 2016) ve GLUT-4 ekspresyonunun azalması (Li ve ark 2019) nedeniyle olur. Bazı çalışmalar, insülin reseptör substratı (IRS) serin kalıntı fosforilasyonunun, insülin reseptör sinyalini inhibe ettiğini göstermiştir (Wang ve ark 2019; Stepto ve ark 2019). Bu fenomen, GLUT-4 translokasyonunun ve glukoz geri alımının önlenmesi ile sonuçlanır (Stepto ve ark 2019). Ek olarak, TNF- α 'nın, in vitro teka hücrelerinin proliferasyonunu uyarma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (Mancini ve ark 2021). Ayrıca IL-1, FSH ve LH reseptörlerini baskılar. Bu reseptörlerin inhibisyonu, foliküler gelişimin ve ovulasyonun inhibisyonuna yol açar (Liu ve ark 2021). Hem TNF- α hem de IL-1 β , HNF-4 α 'nın aktivasyonunu farklı mekanizmalarla inhibe eder (Li ve ark 2019). Ek olarak, NLRP3 enflamasyonları foliküler piroptoz, yumurtalık fibrozu ve foliküler oluşum bozukluğunu indükler (Liu ve ark 2021). CRP seviyesindeki bir artış, insüline duyarlı dokularda IR'nin başka bir nedenidir. IR, karaciğer ve monositler tarafından salgılanan artmış proinflamatuvar faktörler nedeniyle oluşur. CRP, sekresyondaki bu artışı uyarır (Mizgier ve ark 2021). Ayrıca başka bir çalışmada, granüloza hücrelerinde normalden daha yüksek IL-6 mRNA seviyesinin olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark 2021).

Oksidatif Stres:

Oksidatif stres (OS), pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizliktir (Mancini ve ark 2021; Mizgier ve ark 2021; Zhang ve ark 2017). Oksidatif moleküller, reaktif oksijen türleri (ROS) (Zhang ve ark 2017; Liu ve ark 2021; Di Segni ve ark 2017) (örn., O₂⁻, H₂O₂ ve OH⁻) (Lai ve ark 2018) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) (Liu ve ark 2021) gibi farklı kimyasalları içerir. ROS, sinyal yolları (Lai ve ark 2018), hücre büyümesi (Mancini ve ark 2021; Zhang ve ark 2017) ve farklılaşma ile RNS (Zhang ve ark 2017) gibi farklı mekanizmalarda rol oynar. RONS ayrıca steroidogenez (Zuo ve ark 2016; Lu ve ark 2018) gibi over fonksiyonları üzerinde de etki eder ve açlığı indüklemek için beslenme davranışından sorumlu nöronları etkiler (Mancini ve ark 2021). Oksidatif kimyasalların aşırı üretimi, lipidler, proteinler ve DNA gibi hayati moleküllerde çeşitli hasarlara neden olur (Zhang ve ark 2017; Liu ve ark 2021; Lu ve ark 2018).

Farklı çalışmalarda PKOS hastalarında artmış OS görülmüştür (Liu ve ark 2021; Uyanikoglu ve ark 2017; Özer ve ark 2016). Artan OS seviyeleri nükleer faktör-kappa B'yi (NF- κ B) aktive eder (Mizgier ve ark 2021; Di Segni ve ark 2017). NF- κ B, inflamatuvar yollarda yer alır (Di Segni ve ark 2017) ve TNF- α ve IL-6 (Mizgier ve ark 2021; Guzmán Hernández ve ark 2020) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini etkiler; IR ve PKOS'taki etki yukarıda açıklanmıştır. Yüksek düzeyde bir OS ayrıca TNF- α salınımını artırır (Lu ve ark 2018). Öte yandan, artan OS, IRS'nin normal tirozin fosforilasyonu yerine serin/treonin fosforilasyonunu tetikleyen bazı protein kinazları harekete geçirir. Böylece, insülin sinyal yolu inhibe edilir ve OS, IR'ye yol açar (Zuo ve ark 2016).



OS ayrıca obezitede rol oynar. Olgun adiposit boyutunu arttırır ve sonuç olarak adiposit öncesi proliferasyonu ve adiposit farklılaşmasını uyarır (Mancini ve ark 2021).

Obezite:

Obezite, düşük dereceli kronik inflamasyonda anahtar rol oynar (Mizgier ve ark 2021). Adipositlerin visseral yağda birikmesi, hipoksiye ve bunun sonucunda inflamatuvar sitokin üretimine neden olan nekroza yol açar. Hipertrofiye bağlı adiposit ölümü inflamatuvar bir duruma neden olur (Rosenfield ve ark 2016; Shorakae ve ark 2018). Yağ dokusunun mononükleer hücreleri, proinflamatuvar sitokinleri üretir. Aşırı karın yağı da inflamatuvar durumdan sorumludur (Glueck ve ark 2019; Rosenfield ve ark 2016; Delitala ve ark 2017).

Obezite ayrıca hiperinsülinemi, IR ve HA oluşumunda rol oynar. Viseral obezite, kandaki esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA'lar) seviyelerinde bir artışa neden olur. İskelet kasları, enerji kaynağı olarak glikoz yerine NEFA'ları alır. Bu hiperglisemi pankreasta hızlı reaksiyona ve hiperinsülinemiye yol açar (Condorelli ve ark 2017). Ek olarak, viseral yağın katekolaminlere karşı lipolitik yanıtı, lipotoksisiteye (Rosenfield ve ark 2016) ve insülin klirensi ve aktivitesinin bozulmasına (Delitala ve ark 2017) neden olur.

YÖNETİM

Yönetim yaklaşımı ve en iyi tedavi seçeneğinin seçiminde hedef hastaya ve önceliklerine bağlıdır (Bednarska ve ark 2017). Komplikasyonlar doğurganlık arayışından, adet bozukluklarının düzenlenmesine, kilo vermeye veya akne, hirsutizm veya androjenik alopesi gibi hiperandrojenik semptomlardan kurtulmaya kadar değişebilir (Zeind ve ark 2017). Gerçektende, optimal sonucu elde etmek için yaklaşım her bir kişi için bireyselleştirilmelidir (Escobar-Morreale ve ark 2018). PKOS tanısı konan tüm kadınlar için tek bir ideal tedavi yoktur ve bu da doktorlara semptomatik tedaviden başka seçenek bırakmamaktadır (Liu ve ark 2014).

Yaşam Tarzında Değişiklik ve İlaç Dışı Yaklaşımlar:

Kilo kaybı: Yüksek androjenik hormon seviyeleri, başta abdominal olmak üzere PKOS'lu kadınlarda kilo alımına yol açar. Sonuç olarak, birçok PKOS kadını armut şekli yerine elma şeklinde bir vücuda sahiptir (Faghfoori ve ark 2017). PKOS tanısı konan kadınlar için ilk adım, kilo vermek ve kalori alımını kısıtlamak olacaktır (Zhang ve ark 2019). Birçok çalışma, ağırlıkta %5 ila %10'luk bir azalmanın bile düzenli adet döngüsünü geri getirebileceğini göstermektedir (Brennan ve ark 2017). Obez kadınlar için normal vücut kitle indeksi (BMI) aralığına ulaşmaları en iyisi olacaktır. Kilo kaybı ile birlikte serbest testosteron seviyesi azalır ve metabolik sendrom insidansı azalır (Zeind ve ark 2017).

Diyet: Yukarıda bahsedildiği gibi, her kadın için belirli hedeflere ulaşmak için en iyi diyet veya besin rejimi, kişiye özel olmalıdır (Brennan ve ark 2017). İdeal bir diyet lifler açısından zengin ve doymuş yağlar ve karbonhidratlar açısından düşük olacaktır. 2 saat içinde neden oldukları kan şekeri yanıtına göre bir karbonhidrat sınıflandırması vardır: düşük ve yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar. Düşük glisemik indeksli karbonhidratlar gündemimizin başındadır; brokoli, çiğ havuç, mercimek, soya, kepekli kahvaltılık gevrekler, tam tahıllı ekmek vb. gıdaları ve sebzeleri içerir (Faghfoori ve ark 2017).

Egzersiz: Egzersiz ve fiziksel aktivite kilo vermede önemli bir rol oynar ve insülin duyarlılığını iyileştirmek için faydalı olabilir (Hakimi ve ark 2016). Farklı çalışmalar, hafta boyunca egzersiz için çeşitli zamanlar önermektedir, ancak Amerikan Kalp Derneği (AHA) haftada yaklaşık 150 dakika orta veya 75 dakika şiddetli ve yoğun egzersiz önermektedir (Zeind ve ark 2017). Birkaç çalışma, diyet olsun veya olmasın egzersizin PKOS'lu kadınlarda ovülasyonu sürdürebileceğini göstermektedir. Egzersiz muhtemelen hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) ekseninin modülasyonu yoluyla ovülasyonu etkileyebilir. Aşırı kilolu ve obez kadınlarda egzersiz, daha düşük insülin ve serbest androjen seviyelerine yol açarak HPA yumurtlama düzenlemesinin restorasyonunu indükler (Hakimi ve ark 2016).

Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (CAM)

Mevcut yönetim ve erişilebilir ilaçlar PKOS'ta sadece orta derecede etkilidir ve farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavilere rağmen hala tedavi edilmeyen bazı vakalar vardır. Bazı literatür, farmakolojik temelli tedavilerin hastaların sadece %60'ında etkili olduğunu iddia etmektedir (Li ve ark 2018). Son çalışmalar tamamlayıcı ve alternatif tıbbın (CAM) yardımcı tedavi olarak kullanılmasının tedaviye fayda sağlayabileceğini göstermiştir (Jia ve ark 2021). Günümüzde CAM, PKOS hastalarının %70'inden fazlasında hastalıkları sırasında en az bir noktada kullanılmış olan iyi bilinen bir yaklaşımdır (Shen ve ark 2021). Ulusal Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Sağlık Merkezi'nin (NCCIH) son baskısına göre, tamamlayıcı yaklaşımlar, birincil terapötik girdilerine göre beslenme, psikolojik, fiziksel veya hepsinin bir arada olduğu üç sınıfa ayrılabilir (Rudnicka ve ark 2021).

Akupunktur: CAM'ın temel bir parçası olan akupunktur, Çin'de 3000 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır (Jia ve ark 2021). İnce iğnelerin deriye ve kaslara yerleştirildiği bir tür duysal uyarıdır. Akupunktur, deri ve kasların somatik afferent sinirlerini aktive ederek, somatik ve otonom sinir sistemi aktivitesini ve endokrin/metabolik fonksiyonları modüle ederek PKOS'un klinik belirtilerini iyileştirir (Raja-Khan ve ark 2011). Akupunktur içinde, β -endorfin üretimi artar, gonadotropin salgılatıcı hormon salgılanmasını, ovülasyonu ve adet döngüsünü etkiler. Bu, akupunkturun ovülasyonu indükleyebileceği ve adet döngüsünü eski haline getirebileceği anlamına gelir (Li ve ark 2018).

Takviyeler: USFDA onaylı ilaçların yanı sıra, birçok takviye ürününün PKOS'lu bazı kadınlarda etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu ürünler D vitamini takviyeleri, resveratrol, α -lipoik asit, omega-3, berberin, folik asit, miyoinositol (MI) ve d-chiro-inositol (DCI) içerir. D vitamini birçok çalışmada özellikle yılın soğuk mevsimlerinde etkilidir. Bu vitaminin eksikliğinin PKOS patogenezinde önemli olduğu düşünülür, bu nedenle sadece telafi edici miktar önerilebilir (Thomson ve ark 2013). Resveratrol, PKOS tedavisi için en çok önerilen takviyeler arasındadır. Kemopreventif, antiinflamatuvar ve antioksidan, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu varsayılmaktadır (Legro ve ark 2017). Resveratrol, statinler gibi HMG-CoA redüktaz ekspresyonunu ve aktivitesini inhibe ederek PKOS'ta faydalı bir rol oynayabilir (Ortega ve ark 2014). Bu ürünün klinik kullanımının IR'yi ve tip 2 diyabet gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir (Crandall ve ark 2012).



Alfa-lipoik asit ve omega-3, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri sayesinde kadınların lipid profilini ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği bulunan iki takviyedir (Bednarska ve ark 2017). Berberin, özellikle viseral yağ dokusuna (VAT) karşı IR ve obeziteye karşı olası, arzu edilen etkileri olan nutrasötik bir bileşiktir (Rondanelli ve ark 2020). Folik asit genellikle doğurganlık arayan PKOS kadınlarına verilen bir ajandır (Rocha ve ark 2019).

Mevcut klinik veriler, miyoinositol, D-chiro-inositol (DCI) ve bunların 40:1 fizyolojik oranındaki kombinasyonlarının, diğer bileşiklerle birlikte veya bunlar olmadan PKOS'un metabolik, hormonal ve üreme yönlerini iyileştirmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Kamenov ve ark 2020). MI ve DCI, PKOS tedavisi için diğer önemli ve iyi çalışılmış takviyelerdir. MI'nın insülin reseptörlerinin aktivitesini iyileştirdiği ve PKOS'lu çoğu kadında potansiyel olarak ovülasyon fonksiyonunu düzeltebildiği gösterilmiştir (Liu ve ark 2014). İnositol hücre içi metabolik süreçleri etkiler; glikozun oksidatif ve oksidatif olmayan metabolizmasını kontrol eden anahtar enzimleri aktive eder. Tek başına MI, tek başına DCI alan PKOS kadınları üzerinde yapılan çalışmalar ve bu ikisinin kombinasyonlarının ovülasyon sıklığının artmasına, ovülasyonu tetiklemek için FSH tedavisine olan ihtiyacın azalmasına ve gebelik oranında önemli bir iyileşmeye neden olduğunu göstermiştir (Legro ve ark 2017).

Bu ürünler D vitamini takviyeleri, resveratrol, α-lipoik asit, omega-3, berberin, folik asit, miyoinositol (MI) ve d-chiro-inositol (DCI) içerir. D vitamini birçok çalışmada özellikle yılın soğuk mevsimlerinde etkilidir. Bu vitaminin eksikliğinin PKOS patogenezinde önemli olduğu düşünülür, bu nedenle sadece telafi edici miktar önerilebilir (Thomson ve ark 2013). Resveratrol, PKOS tedavisi için en çok önerilen takviyeler arasındadır. Kemopreventif, antiinflamatuar ve antioksidan, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu varsayılmaktadır (Legro ve ark 2017). Resveratrol, statinler gibi HMG-CoA redüktaz ekspresyonunu ve aktivitesini inhibe ederek PKOS'ta faydalı bir rol oynayabilir (Ortega ve ark 2014). Bu ürünün klinik kullanımının IR'yi ve tip 2 diyabet gelişimi riskini azalttığı gösterilmiştir (Crandall ve ark 2012).

Alfa-lipoik asit ve omega-3, anti-inflamatuar ve antioksidan özellikleri sayesinde kadınların lipid profilini ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği bulunan iki takviyedir (Bednarska ve ark 2017). Berberin, özellikle viseral yağ dokusuna (VAT) karşı IR ve obeziteye karşı olası, arzu edilen etkileri olan nutrasötik bir bileşiktir (Rondanelli ve ark 2020). Folik asit genellikle doğurganlık arayan PKOS kadınlarına verilen bir ajandır (Rocha ve ark 2019).

Farmakolojik Tedaviler:

Farmakolojik yaklaşımlara geçmeden önce, kiloları, şikayetleri veya başka herhangi bir şeye bakılmaksızın PKOS teşhisi konan tüm kadınlara sağlıklı yaşam tarzı tavsiyesi verilmelidir. Bunun nedeni, çoğu durumda ve özellikle hafif ila orta dereceli formlarda kadınların yalnızca diyet ve egzersizden yararlanabilmesidir (Naka ve ark 2011). Bununla birlikte, tedavi esas olarak hastanın seçimlerine bağlı olacaktır. Hasta hamile kalmak istemiyorsa ve çoğunlukla adet düzensizliğinden şikayet ediyorsa kombine oral kontraseptifler (KOK) veya progesterinler tercih edilen ilaçlardır. Hekim, adet düzensizliği yerine diğer semptomlara bakarak en iyi oral kontraseptifleri seçebilir. Bazı KOK'lar antiandrojenik etkiler gösterebilir ve diğer yandan androjen üretiminin azalmasına neden olabilir. Sonuç olarak, hirsutizm ve/veya aknesi olanlarda faydalı olabilirler. Bir GnRH agonisti, dolaşımdaki androjenleri daha da düşürebilir. Ancak karşılaştırmalı çalışmalar daha fazlafaydasının olmadığını ve kabul edilemez (kemik kaybı gibi) yan etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Glukokortikoid baskılanması da teorik faydalar sağlar, ancak PKOS'lu kadınlar için glikoz toleransındaki bozulma sorunludur ve osteoporoz gibi uzun vadeli etkiler önemli bir endişe kaynağıdır.

Biguanidler kategorisinden metformin, insülin duyarlılığını arttırıcı özellikleri nedeniyle PKOS'lu kadınlarda ovülasyon döngüsünü eski haline getirmek için genellikle ilk seçenek ilaçlarla (KOK'ler) birlikte reçete edilir. Metformin kısa vadede de antihiperandrojenik etkiye sahiptir.

Sadece hiperandrojenizm nedeniyle dermatolojik belirtilerden kurtulmak isteyen diğer hastalarda, aldosteron reseptör antagonistleri (örn., spironolakton) ve 5-alfa redüktazlar (örn., finasterid) gibi ajanlar daha faydalı olacaktır. Klomifen sitrat ve/veya aromataz inhibitörleri gibi ovülasyon indüksiyonu için ajanlar alması gereken infertilitesi olanlar için tedavi seçenekleri değişmektedir (Zeind ve ark 2017).

Tabii ki, birçok sınırlama ve önlem vardır ve herkes, olumsuz etkileri veya kontrendikasyonları nedeniyle yukarıda belirtilen ajanlardan faydalanamaz. Birçok KOK ajanı, bulantı ve kusmaya neden olur. Ayrıca, depresyon, baş ağrısı ve migren, bunları kullananlarda yaygın olarak görülür. Metformin ayrıca, tüketimin ilk günlerinde tüm hastalarda tolere edilemeyen bulantı ve kusmaya neden olur ve tedavinin kesilmesine yol açar. Androjene bağlı komplikasyonlar için yaygın olarak kullanılan ve reçete edilen bir ajan olan spironolakton, hiperkalemiye neden olabilir. Bu nedenle, reçeteden önce güvenilir ilaç literatüründeki advers reaksiyonların veya kontrendikasyonların araştırılması veya hastanın olası herhangi bir reaksiyon öyküsünün sorulması önerilir.

Laparoskopik Ovaryan Drilling

Ovaryan delme, over içinde cerrahi olarak küçük delikler açma yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ovaryan foliküllerdeki azalmanın, FSH üzerindeki olumsuz geribildirimini azalttığı ve hipotalamusta up-regülasyona ve dolayısıyla ovülasyona dönüşe neden olduğu varsayılmıştır. Bir Cochrane veri tabanı sistematik incelemesinde, klomifen sitrat (CC), gonadotropinler veya letrozole eşdeğer olduğu bulunan %34 canlı doğum oranı bulunmuştur (Farquhar ve ark 2012). PKOS'lu hastalarda gebelik oranları, düşük oranları veya canlı doğum oranları açısından cerrahi tedavinin önemli bir avantajı olmaksızın, laparoskopik ovaryan delme işleminin yerini büyük ölçüde tıbbi tedaviler almıştır. Ovülasyona uzun süreli dönüş için potansiyel fayda vardır ve bu nedenle tekrarlayan doğurganlık tedavilerine olan ihtiyacı azaltır, ancak artan cerrahi risk ile bu yöntem kişiselleştirilmelidir (Nahuis ve ark 2011).

Polikistik over sendromunun klinik sekelleri İnfertilite ve Kronik Anovülasyon: PKOS'lu kadınların tıbbi bakım için başvurmalarının en yaygın nedeni, kronik anovülasyonun neden olduğu infertilitedir. PKOS'lu birçok kadın, klomifen sitrata (CC) ve insan menopozal gonadotropinlerine (hMG'ler) yanıt vermez ve bu, altta yatan obezite ile daha da kötüleşir. Spektrumun diğer ucunda, bu ilaçların her ikisine de aşırı yanıt veren PKOS'lu kadınlar var. PKOS'lu kadınlar, özellikle overlerin aşırı büyümesi ve asitin intraabdominal transüstasyonu olan bir sendrom olan OHSS açısından yüksek risk altındadır (Elchalal ve ark 1997). Ayrıca çoğul gebelik için yüksek risk altındadırlar. Ek olarak, bazal hiperinsülineminin artmış OHSS riskine katkıda bulunabileceğine dair kanıtlar vardır (Fulghesu ve ark 1997; Dale ve ark 1998).

Jinekolojik Kanser: Endometriyal kanser, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınlarda en sık tanı konulan invaziv jinekolojik kanserdir. Vaka serileri ve meta-analiz, PKOS'lu kadınları endometriyal kanser geliştirme açısından yüksek risk altında ve sıklıkla erken yaşta belirlemiştir (Barry ve ark 2014), bu da büyük bir halk sağlığı sorunu olduğunu düşündürmektedir. Geniş bir sistematik derleme, temel popülasyon riski olan %3'e kıyasla, PKOS'lu kişilerde yaşam boyu endometriyal kanser riskinde yaklaşık üç kat artış olduğunu göstermiştir (Haoula ve ark 2012). Ancak, özellikle prospektif çalışmaların eksikliği ve tanıdaki heterojenlik ve araştırmalarda ve çalışmalar arasında obezite ve tanı için kullanılan kriterler gibi kafa karıştırıcı faktörler nedeniyle, PKOS ve endometriyal kanseri ilişkilendirecek çok az somut kanıt vardır (Legro ve ark 1998).

PKOS stigmata ve endometriyal kanser risk faktörleri arasındaki örtüşme nedeniyle bir ilişki var gibi görünmektedir, ancak kesin mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Bu anlayış eksikliği ve kesin bağlantı, bir uygulayıcıyı önleyici tedavilerden, hiperplazi için erken değerlendirme yapmaktan ve hiperplazi ve kanser teşhisi için uygun tedavi stratejilerini uygulamaktan alıkoymamalıdır. PKOS'lu kadınların endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser için artmış risk altında olabileceği mekanizmanın, endometriyumun zayıf, ancak biyoaktif östrojenlerle kronik uyarılması ve progestin maruziyetinin olmaması olduğu düşünülmektedir. Karşılansız östrojen olarak bilinen bu durum, endometriyal kanser için belki de en açık hormonal risk faktörüdür (Gambrell ve ark 1983).

PKOS'lu bir popülasyonda endometrial hiperplazi/neoplazi prevalansına ilişkin sistematik prospektif çalışma yoktur. Over (Schildkraut ve ark 1996) ve meme kanseri (Anderson ve ark 1997) dahil olmak üzere diğer jinekolojik kanserlerin PKOS'lu kadınlarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Ancak iyi tasarlanmış çalışmalar hala gereklidir ve daha sonraki çalışmalar bu bulgularla tutarlı değildir (Barry ve ark 2014).



Tip 2 Diabetes Mellitus: PKOS'lu yetişkin kadınların glukoz intoleransı oranları %40'tır (75 g OGTT'den sonra 2 saatlik glukoz değeri ile teşhis edilen IGT veya tip 2 diyabet prevalansı ile tanımlandığı gibi). PKOS'lu kadınlardan oluşan geniş kohort çalışmaları, daha az katı WHO kriterleri kullanıldığında PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransı prevalans oranlarının %40 kadar yüksek olduğunu göstermiştir [(Legro ve ark 1999) tarafından diyabet gelişimi için değiştirilemeyen bir risk faktörü olarak sınıflandırılmaktadır ve PKOS ile IGT ve DM2'ye dönüşüm prevalansının yüksek olması nedeniyle tanısız tarama için 2 saat 75 g OGTT kullanılarak periyodik tarama kullanılmalıdır (Legro ve ark 2005).

Kardiyovasküler Hastalık: Hem PKOS hem de kardiyovasküler hastalık (KVH) kadınlarda sık görülür, ancak KVH PKOS'lu kadınlarda daha mı yaygın (ve daha erken yaşta) görülmektedir? PKOS'lu kadınlarda kaydedilen metabolik profil, bir bireyde hiperinsülinemi, hafif glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyondan oluşan bir kümelenme olan insülin direnci sendromuna benzerdir (Reaven 1988). PKOS'lu kadınlarda KVH için risk faktörleri olarak obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı, diyabet ve hipertansiyonu tanımlayan çok sayıda literatür vardır (Wild ve ark 2010; de Groot ve ark 2011).

Aslında, uzun süreli çalışma takibinde bile, PKOS ile artmış erken kardiyovasküler morbidite veya mortalite arasında bir bağlantıyı destekleyen çok az yayınlanmış kanıt vardır (Schmidt ve ark 2011). PKOS lu ve obez kadınlar (özellikle abdominal obezite), tütün kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci ve ailede erken vasküler hastalık öyküsü (bir erkek akraba için <55 yaşında veya bir kadın akraba için <65 yaşında) olan kadınlar risk altındadır. (Wild ve ark 2010).

Bu bulgulara dayanarak, AE-PKOS Derneği, PKOS'lu tüm hastalara her ziyarette belirlenen bel çevresi ve vücut kitle indeksi (BMI), tanı sırasında tam bir lipit profili ve daha sonra her 2 yılda bir, 2 saatlik 75 g OGTT ve 2 yılda bir tekrarlanır, her ziyarette kan basıncı kontrol edilmeli ve depresyon/anksiyete için değerlendirme yapılmalıdır (Wild ve ark 2010).

Polikistik Over Sendromu Yaşam Boyu Bir Hastalık mıdır?

Menarş ve menopoz arasındaki yıllarla sınırlı bir üreme bozukluğu olarak PKOS kavramı, insülin direnci ve sekelleri ile ilişkisi nedeniyle paramparça olmuştur. Bu, PKOS'un premenarşal ve postmenopozal fenotiplerle birlikte ömür boyu sürececek bir bozukluğa genişlemesine yol açmıştır. Üreme spektrumunun diğer ucunda, hem adet düzensizliği (Eltting ve ark 2000) hem de hiperandrojenemi (Winters ve ark 2000), PKOS'lu kadınlar otuzlu yaşların sonlarına ve kırklı yaşların başlarına yaklaştıkça normalleşiyor gibi görünmektedir. Kanıtlar ayrıca polikistik overlerin PKOS'lu genç kadınlarda daha yaygın olabileceğini ve bunların da yaşla birlikte düzeldiğini göstermektedir (Loucks ve ark 2000).

KAYNAKLAR

- Abbott DH, A Dumesic D, E Levine J. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome – implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2019;14, 131-143.
- Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* 1981;108:1441-1449.
- Alebic MS, Stojanovic N, Duhamel A, Dewailly D. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Mullerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* (2015) 30:1927-33.
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S11-4.
- Anderson KE, Sellers TA, Chen PL, Rich SS, Hong CP, Folsom AR. Association of Stein-Leventhal syndrome with the incidence of postmenopausal breast carcinoma in a large prospective study of women in Iowa. *Cancer* 1997;79:494-9.
- Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:1929-1935.
- Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *J. Endocrinol.* 2019;160:1166-1174.
- Aversa A, La Vignera S, Rago R, et al. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front. Endocrinol.* 2020, 11, 516.
- Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
- Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR. Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. *Fertil Steril* 1998;70:274-8.
- Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-3.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
- Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE, et al. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Care.* 2006;29:300-305.
- Bannigida DM; Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch. Physiol. Biochem.* 2018, 126, 183-186.
- Barber TM, Wass JAH, McCarthy MI, Franks S. Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2007;66:513-517.
- 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;62:904-910.
- Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE. Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1997;46:123-8.

Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748–58.

Baxi LV, Grossman LC, Abellar R. Hyperreactio luteinalis in pregnancy and hyperandrogenism: a case report. *J Reprod Med* 2014;59:509–11.

Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017, 26, 359–367.

Bhide P, Dilgil M, Gudi A, Shah A, Akwaa C, Homburg R. Each small antral follicle in ovaries of women with polycystic ovary syndrome produces more antimüllerian hormone than its counterpart in a normal ovary: an observational cross-sectional study. *Fertil Steril.* (2015) 103:537–41.

Bhide P, Homburg R. Anti-müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* (2016) 37:38–45.

Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:157.

Bohnet HGD HG, Wuttke W, Schneider HPG. Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42 (1):132–43.

Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-2855.

Brenna L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J. Women's Health* 2017, 26, 836–848.

Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *TEM.* (2008) 19:340–7.

Brzana J, Yedinak CG, Hameed N, Plesiu A, McCartney S, Flesteriu M. Polycystic ovarian syndrome and Cushing's syndrome: a persistent diagnostic quandary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:145–8.

Calina D, Docea AO, Golokhvast KS.; Sifakis S, Tsatsakis A., Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 781.

Cara JF, Rosenfield R.L. Insulin-Like Growth Factor I and Insulin Potentiate Luteinizing Hormone-Induced Androgen Synthesis by Rat Ovarian Thecal-Interstitial Cells. *Endocrinology.* 1988;123:733–739.

Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred because of Clinical Hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:2–6.

Casadesús J, Noyer-Weidner, M. Epigenetics. In *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, 2nd ed.; Maloy, S., Hughes, K., Eds.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2013; pp. 500–503.

Chang J, Azziz R, Legro R, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004, 81, 19–25.



- Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford M, Olefsky JM, Yen SS. Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82:1421-1425.
- Ciebiera M, Esfandyari S, Siblinski H, et al. Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. *Nutrients* 2021, 13, 1178.
- Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, La Vignera S. PCOS and diabetes mellitus: From insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecol. Endocrinol.* 2017, 33, 665-667.
- Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin. Endocrinol.* 1989;30:459-470.
- Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, et al. Pilot Study of Resveratrol in Older Adults With Impaired Glucose Tolerance. *J. Gerontol. Ser. A Boil. Sci. Med. Sci.* 2012, 67, 1307-1312.
- Cumming DC, Reid RL, Quigley ME, Rebar RW, Yen SSC. Evidence for decreased endogenous dopamine and opioid inhibitory influences on LH secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1984;20:643-648.
- Celik C, Abali R, Bastu E, Tasdemir N, Tasdemir UG, Gul A. Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A_{1c} and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study. *Hum Reprod* 2013;28:1062-8.
- Dale PO, Tanbo T, Haug E, Abyholm T. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low-dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:567-70.
- Damone AL, Joham A.E, Loxton D, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: A community-based study. *Psychol. Med.* 2019, 49, 1510-1520.
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Human Reprod Update.* (2014) 20:370-85.
- Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C, Pigny P, Catteau-Jonard S. Interactions between androgens, FSH, anti-Mullerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Hum Reprod Update.* (2016) 22:709-24.
- Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): A prospective study of 634 women with PCOS. *Clin. Endocrinol.* 2007;67:735-742.
- Di Segni C, Silvestrini A, Fato R, et al. Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2017, 125, 506-513
- Ducluzeau P, Cousin P, Malvoisin E, et al. Glucose-to-Insulin Ratio Rather than Sex Hormone-Binding Globulin and Adiponectin Levels Is the Best Predictor of Insulin Resistance in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:3626-3631.
- Dumont A, Robin G, Dewailly D. Anti-mullerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* (2018) 25:377-84.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165-1174.

Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41:1257-1266.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997;18:774-800.

Dunkel L, Sorva R, Voutilainen R. Low levels of sex hormone-binding globulin in obese children. *J. Pediatr.* 1985;107:95-97.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.

Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome—views and ideas. *Hum Reprod* 1997;12:1129-37.

Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000;15:24-8.

Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlström 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;82:1147-1153.

Escobar-Morreale H, San Millan J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2007;18:266-272.

Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018, 14, 270-284.

ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012;18(5):586-99.

Executive Summary of National Institutes of Health Evidencebased Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. 2010. 1-2.

(Accessed September 13, 2013, at http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/PCOS_Final_Statement.pdf).

Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2017, 11, S429-S432.

Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Issue 6, Art. No.: CD001122.

Fegan PG, Sandeman DD, Krone N, et al. Cushing's syndrome in women with polycystic ovaries and hyperandrogenism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:778-83.

Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann. d'Endocrinol.* 2017, 78, 176-185.

Ferreira SR, Motta AB. Uterine Function: From Normal to Polycystic Ovarian Syndrome Alterations. *Curr. Med. Chem.* 2018;25:1792-1804.

Fulgeshu A, Angioni S, Portoghese E, et al. Failure of the homeostatic model assessment calculation score for detecting metabolic deterioration in young patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2006;86:398-404.

Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000;163:49-52.

Fraissinet A, Robin G, Pigny P, Lefebvre T, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* (2017) 32:1716-22.



Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:644–8.

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002;26:883–896.

Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: Which role for obesity? *Int. J. Obes. Suppl.* 2019;9:65–72.

Gambrell RD, Bagnell CA, Greenblatt RB. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:696–707.

Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J. Med Res.* 2019, 150, 333–344.

Gateva A., Kamenov Z. Cardiovascular Risk Factors in Bulgarian Patients with Polycystic Ovary Syndrome and/or Obesity. *Obstet. Gynecol. Int.* 2012;2012:1–11.

Gateva A, Kamenov Z. Markers of visceral obesity and cardiovascular risk in patients with polycystic ovarian syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;164:161–166.

Givens JR. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med* 1971;285:691.

Glintborg D, Altinok M, Mumm H, Buch K, Ravn P, Andersen M. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:1773–9.

Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metab.* 2019, 92, 108–120.

Golland IM, Vaughan Williams CA, Shalet SM, Million LH, Elstein M. Lack of predictive value of HbA1c for impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1989;3:229–35.

Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome—part 1. *Endocr. Pract.* 2015, 21, 1291–1300.

group REA-SPcw. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.

Guzmán Hernández EA, Díaz Portillo SA, et al. Renoprotective and Hepatoprotective Effects Of Hippocratea Excelsa On Metabolic Syndrome In Fructose-Fed Rats. *Farmacía* 2020, 68, 1106–1119.

Hakimi O, Cameron L-C. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Med.* 2016, 47, 1555–1567.

Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2012;27:1327–31.

Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987;36: 523–34.

Holdaway IM, Fraser A, Sheehan A, Croxson MS, France JT, Ibbertson HK. Objective assessment of treatment response in hirsutism. *Horm Res* 1985;22:253.

Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(847):e1–e10. quiz 57-8.

Ibanez L, Oberfield SE, Witchel SF, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2017, 88, 371–395.

igil P, Contreras P, Alvarado J, Godoy A, Salgado A, Cortes M. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2007;22:2974–2980.

Ilie, I.R.; Georgescu, C.E. Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA. *Adv. Virus Res.* 2015, 71, 25–45.

Jeanes Y, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Diagnostic and methodological challenges. *Nutr. Res. Rev.* 2017, 30, 97–105.

Jia L-Y, Feng J-X, Li J-L, et al. The Complementary and Alternative Medicine for Polycystic Ovary Syndrome: A Review of Clinical Application and Mechanism. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2021, 2021, 1–12.

Jones L, Regan F. Endocrine Disrupting Chemicals. In *Encyclopedia of Analytical Science*, 3rd ed.; Worsfold, P., Poole, C., Townshend, A., Miró, M., Eds.; Academic Press: Oxford, UK, 2019; pp. 31–38.

Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020 Nov 27;25(23):5566.

Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, et al. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol* 2000;53:493–500.

Kamenicky P, Houdoin L, Ferlicot S, et al. Benign cortisolesecreting adrenocortical adenomas produce small amounts of androgens. *Clin Endocrinol* 2007;66:778–88.

Lai Q, Xiang W, Li Q, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Front. Med.* 2018, 12, 518–524.

Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217–56.

Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:2694–2698.

Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.

Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236–42.

Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565–92.

- Legro RS, Duguech LMM. Pharmacologic Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Alternate and Future Paths. *Semin. Reprod. Med.* 2017, 35, 326–343.
- Li Y, Zheng Q, Sun D, et al. Dehydroepiandrosterone stimulates inflammation and impairs ovarian functions of polycystic ovary syndrome. *J. Cell. Physiol.* 2018, 234, 7435–7447.
- Li Y, Chen C, Ma Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: Significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci.* 2019, 228, 167–175.
- Liu H-Y, Liu J-Q, Mai Z-X, Zeng Y-T. A Subpathway-Based Method of Drug Reposition for Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod. Sci.* 2014, 22, 423–430.
- Liu Y, Liu H, Li Z, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front. Immunol.* 2021, 12, 685724.
- Liu Y, Yu Z, Zhao S, et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021, 38, 471–477.
- Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000;74:547–52.
- Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018, 16, 1–18.
- Mancini A, Bruno C, Vergani E, D'abate C, Giacchi E, Silvestrini A. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1667.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:273–88.
- McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism.* 2004;53:495–499.
- Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016, 106, 16–24.
- Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Wendland N, et al. Relation between Inflammation, Oxidative Stress, and Macronutrient Intakes in Normal and Excessive Body Weight Adolescent Girls with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients* 2021, 13, 896.
- Moghazy D, Sharan C, Nair M, et al. Sertoli-Leydig cell tumor with unique nail findings in a post-menopausal woman: a case report and literature review. *J Ovarian Res* 2014;7:83.
- Moran C, Azziz R, Carmina E, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468–74.
- Moran L, Gibson-Helm M, Teede H, Deeks A. Polycystic ovary syndrome: A biopsychosocial understanding in young women to improve knowledge and treatment options. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2010, 31, 24–31.
- Muderris II, Boztosun A, Oner G, Bayram F. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. *Ann Saudi Med* 2011;31:145–51.
- Mukherjee S, Sagvekar P, Azarnezhad R, Patil K. Pathomechanisms of polycystic ovary syndrome: Multidimensional approaches. *Front. Biosci.* 2018, 10, 384–422.
- Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017, 18, 273–283.

- Naka KK, Kalantaridou SN, Kravariti M, et al. Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *Fertil. Steril.* 2011, 95, 203–209.
- Nahuis MJ, Kose N, Bayram N, et al. Long-term outcomes in women with polycystic ovary syndrome initially randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotrophins. *Hum Reprod* 2011;26:1899–904.
- Nagamani M, Osuampke C, Kelder ME. Increased bioactive luteinizing hormone levels and bio/immuno ratio in women with hyperthecosis of the ovaries: possible role of hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1685–9.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753–9.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;72:83–89.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in Ovarian Cytochrome P450c17 α Activity and Serum Free Testosterone after Reduction of Insulin Secretion in Polycystic Ovary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996;335:617–623.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, De Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:2001–2005.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome Respond to Insulin Reduction With Decreases in Ovarian P450c17 α Activity and Serum Androgens. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1998;53:289–291.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605–17.
- Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002;13:251–257.
- Ones L, Regan F. Endocrine Disrupting Chemicals. In *Encyclopedia of Analytical Science*, 3rd ed.; Worsfold P, Poole C, Townshend A, Miró M, Eds.; Academic Press: Oxford, UK, 2019; pp. 31–38.
- Ortega I, Villanueva J, Wong DH, et al. Resveratrol potentiates effects of simvastatin on inhibition of rat ovarian theca-interstitial cells steroidogenesis. *J. Ovarian Res.* 2014, 7, 21.
- Özer A, Bakacak M, Kiran H, et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekol. Pol.* 2016, 87, 733–738.
- Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction.* (2010) 139:825–33.
- Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003) 88:5957–62.
- Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The Effects of Experimental Hyperinsulinemia on Steroid Secretion, Ovarian Insulin Binding, and Ovarian Insulin-Like Growth-Factor I Binding in the Rat. *Endocrinology.* 1988;122:581–585.
- Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.* 1999;20:535–582.

- Quigley M, Rakoff J, Yen SSC. Increased luteinising hormone sensitivity to dopamine inhibition in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981;52:231.
- Raja-Khan N, Stener-Victorin E, Wu X, Legro RS. The physiological basis of complementary and alternative medicines for polycystic ovary syndrome. *Am. J. Physiol. Metab.* 2011, 301, E1–E10.
- Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther* 2008;21:314–28.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
- Rebar RW, Judd HL, Yen SS, Rakoff JS, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Investig.* 1976;57:1320–1329.
- Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-independent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2005;20:373–381.
- Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin. Endocrinol.* 1993;39:351–355.
- Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research* 2019, 8, 565.
- Rondanelli M, Infantino V, Riva A, et al. Polycystic ovary syndrome management: A review of the possible amazing role of berberine. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020, 301, 53–60.
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr. Rev.* 2016;37:467–520.
- Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3789.
- Rutkowska A, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil. Steril.* 2016, 106, 948–958.
- Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554–9.
- Schmidt J, Landin-Wilhelmsen K, Broannstromo M, Dahlgren E. Cardiovascular disease and risk factors in PCOS women of postmenopausal age: a 21-year controlled follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3794–803.
- Shen W, Jin B, Pan Y, et al. The Effects of Traditional Chinese Medicine-Associated Complementary and Alternative Medicine on Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2021, 2021, 1–26.
- Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin. Endocrinol.* 2018, 89, 628–633.
- Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: an emerging relationship. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:25–9.
- Soave I, Occhiali T, Assorgi C, Marci R, Caserta D. Environmental toxin exposure in polycystic ovary syndrome women and possible ovarian neoplastic repercussion. *Curr. Med Res. Opin.* 2020, 36, 693–703.
- Sobolewski M, Barrett ES. Polycystic Ovary Syndrome: Do Endocrine-Disrupting Chemicals Play a Role? *Semin. Reprod. Med.* 2014, 32, 166–176.

- Soldani R, Cagnacci A, Yen SS. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II enhance basal and gonadotrophin-releasing hormone-stimulated luteinizing hormone release from rat anterior pituitary cells in vitro. *Eur. J. Endocrinol.* 1994;131:641–645.
- Stegers-Theunissen, R, Wiegel R, Jansen P, Laven J, Sinclair K. Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 8211.
- Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: Implications for health and disease. *Hormones* 2018, 17, 33–43.
- Stein IFLM. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181.
- Stepito NK, Moreno-Asso A, McIlvenna L, A Walters K, Rodgers RJ. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Unraveling the Conundrum in Skeletal Muscle? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, 104, 5372–5381.
- Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. *Nutrients* 2021, 13, 2452.
- Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82:2248–2256
- Teede HJ, Deeks A, Moran LJ. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010, 8, 41.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018;110:364–379.
- Thomson RL, Spedding S, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD. Seasonal effects on vitamin D status influence outcomes of lifestyle intervention in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2013, 99, 1779–1785.
- Tirgar-Tabari S, Sharbatdaran M, Manafi-Afkham S, Montazeri M. Hyperprolactinemia and hirsutism in patients without polycystic ovary syndrome. *Int J Trichology.* 2016;8:130–4.
- Usadi RS, Legro RS. Reproductive impact of polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012, 19, 505–511.
- Uyanikoglu H, Sabuncu T, Dursun H, Sezen H, Aksoy N. Circulating levels of apoptotic markers and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome: A case-controlled descriptive study. *Biomarkers* 2017, 46, 1–5.
- Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019, 236, 116940.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2038–49.



Willis D., Mason H., Gilling-Smith C., Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:302–309.

Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP. Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:724–9.

Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:625105.

Yang S, Yang C, Pei R, et al. Investigation on the association of occupational stress with risk of polycystic ovary syndrome and mediating effects of HOMA-IR. *Gynecol. Endocrinol.* 2018, 34, 961–964.

Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of Obesity on the Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93:162–168.

Young RH, Dudley AG, Scully RE. Granulosa cell, Sertoli-Leydig cell, and unclassified sex cord-stromal tumors associated with pregnancy: a clinicopathological analysis of thirty-six cases. *Gynecol Oncol* 1984;18:181–205.

Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377–84.

Zeind CS, Carvalho MG. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*; Wolters Kluwer Health: Philadelphia, PA, USA, 2017.

Zhang R, Liu H, Bai H, et al. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2017, 86, 88–96.

Zhang X, Zheng Y, Guo Y, Lai Z. The Effect of Low Carbohydrate Diet on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Endocrinol.* 2019, 2019, 1–14.

Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016, 2016, 1–14.

Anovulatuvar Bozukluklar

Doç. Dr. Talip KARAÇOR

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



Anovulasyon amenore, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsütizm gibi birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilen ve özellikle adölesan dönemde sık görülen bir endokrinolojik bozukluktur. Kronik anovulasyonun sonucu infertilite, endometrial hiperplazi ve hatta endometrial neoplazi gibi ciddi klinik sonuçları vardır. Birçok kadında anovulasyonun patofizyolojinde insülin rezidansı görülür ve ortaya çıkan insülin rezistansı diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırır.

Normal ovulasyonun oluşabilmesi için hipotalamik-hipofizer gonadal aksın tüm seviyelerinin bir koordinasyon içerisinde çalışması gerekir. Bu sistemin herhangi bir düzeyinde bozulma olursa anovulasyon tablosu karşımıza çıkar. Bu sebeple anovulasyon şikayeti ile başvuran hastalarda tüm bu sistemlerin ayrıntılı değerlendirilmesi doğru tanıya ulaşmakta çok önemlidir.

Anovulasyon Nedenleri

Santral sinir sistemi problemleri

Hipofizer neoplaziler

Hiperprolaktinemi

Anormal gonadotropin salgınım bozuklukları

Anormal feedback sinyaller

Obezite

Lokal ovaryan durumlar

Polikistik over Sendromu

Santral Defektler

Santral defektlere bağlı anovulasyonun büyük çoğunluğu fonksiyonel gelişim defektidir. Genç kızlarda pubertenin başlaması ile GnRH üzerindeki inhibisyon kalkar ve GnRH pulsatil salgınımı başlar. Bunun sonucunda ovaryan folikül gelişimi olur. Gelişen foliküllerde östrojen üretimi başlar. Artan östrojen endometrial

kalinlaşmaya ve sonucunda menstrual kanamaya neden olur. Puberte döneminde bu hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın tam olgunlaşmaması sonucu fonksiyonel anovulatuvar sikluslar görülür. Adölesan dönemdeki anovulatuvar bozuklukları değerlendirirken fonksiyonel bozuklukların büyük çoğunluğu oluşturacağı akılda tutulmalıdır. Fakat genç ve adolesan kadınlarda daha sık fonksiyonel anovulasyon görülmesine karşın altta yatan organik patoloji olabileceği de akılda tutulmalıdır. Özellikle daha önceleri düzenli ovulatuvar siklusları olan kadınlarda ortaya çıkan anovulatuvar siklus durumunda organik patolojiler düşünülmelidir. Santral kaynaklı anovulatuvar siklusa yol açan organik patolojiler daha çok hipofizer veya hipotalamik adenom, kistik yapılar ve çok nadir olarak malign tümörler olabilir. Bu sayılan patolojilerin çok büyük kısmı benign neoplazilerdir. Bu benign neoplaziler için de en sık görüleni hipofizer adenomlardır. Hipofizer adenomların da büyük çoğunluğu prolaktin salgılayan adenomlardır. Daha az sıklıkla ise growth hormon ve TSH salgılayan adenomlardır. Prolaktin CRH VE GnRH salgınım düzeni üzerine etkisinden, growth hormon ve TSH ise FSH/LH benzeri subünitlerinden dolayı FSH/LH feedback mekanizmasını bozarak anovulatuvar siklusa neden olabilir.

Hipofizer tümörler

Santral defektler başlığı altında bahsedildiği gibi hipofizer neoplaziler salgıladıkları hormonal etkiler ile menstrual siklusları bozduğu gibi bazen de kitle etkisi ile de menstrual siklusların düzenini bozabilir. Bu hipofizer tümörler kitle etkisi ile gonadotrop hücrelerine direkt baskı yaparak bu hücrelerin fonksiyonunu bozar ve gonadotropin salınımını engellerler. Bazen bu neoplaziler hipofiz sapına bası yaparak hipotalamik hipofizer portal sistemin drenajını bozar ve GnRH iletilisini kesebilir. Bunun sonucunda anovulatuvar sikluslar oluşabilir.

Hiperprolaktinemi

Santral defektlerin diğer bir spesifik örneği de hiperprolaktinemidir. Hiperprolaktinemi düzeyine göre klinik tablo değişebilir.

Hafif prolaktinemi, sadece yetersiz preovulatuvar gelişimden kaynaklanan kısa luteal faza neden olabilir. Orta düzeyde hiperprolaktinemi sıklıkla oligomenore veya amenoreye neden olur. Daha yüksek prolaktin düzeyleri tipik olarak düşük östrojen düzeyleri ile birlikte aşikar hipogonadizm ile sonuçlanır.

Bütün anovulatuvar kadınların değerlendirilmesinde galaktore olup olmadığını saptamak amacıyla hafifçe basınç uygulayarak meme muayenesi yapılmalı ve serum prolaktin düzeyinin ölçümü yapılmalıdır.

Anormal gonadotropin salınım dinamikleri

PCOS'lu çoğu anovulatuvar kadın, anormal gonadotropin salınım dinamikleri gösterir. En sık görülen anormali, LH frekans ve amplitüdünde artışa bağlı olarak ortalama serum LH düzeyindeki artıştır. Serum FSH düzeyi normal veya düşük görülür. Bu durum hipotalamik dopamin veya opioit inhibisyonundaki azalmaya, progesteron yokluğu ve dolaşımdaki

androjen seviyesinde artışın steroid hormon feedback mekanizmasındaki anormalisinden kaynaklanabilir.

Anormal feedback sinyaller

Periferden gelen sinyal feedback mekanizmalarının bozukluğu da genotropin salınımını ve pulsatilitesini bozabilir. Bu iki şekilde olabilir, kronik yüksek östrojen düzeyleri FSH salınımını bloke edebilir ve düşük FSH sonucu uyarılmayan overde östrojen salınımı olmaz bunun sonucunda düşük östrojen düzeyleri LH pikini sağlamaz.

Obezite

Kronik anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu olan kadınlarda obezite prevalansı yüksektir, bu oran yüzde 35 ile yüzde 60 arasında değişir

Obezite 3 farklı yol ile kronik anovulasyon neden olur

Artan vücut yağ oranı periferde aromataz enzimi ile östrojen hormonuna çevrilir. Artan periferik östrojen düzeyi feedback etki ile FSH salınımını bloke eder. Böylece ovarian folikül gelişimi olmaz. Bunun sonucunda kronik anovulatuvar siklus veya anovulasyon görülür.

Obez kadınlarda hepatik Sex hormon bağlayan globülin (SHBG) üretiminde azalma olur. Bunun sonucunda dolaşımdaki serbest estradiol ve testosteron konsantrasyonları artar. Dolaşımda artan estradiol ve testosteron negatif feedback etki ile gonadotropin salınımını bloke eder ve anovulasyona neden olur.

Obez kadınlarda insülin direnci ve bunun sonucu olarak insülin düzeylerinde artış görülür. Artmış insülin düzeyleri, ovarian stromada androjen üretimini uyarır ve yüksek androjen düzeyleri foliküler gelişime zarar verir. Bozulan foliküler gelişim sonucunda anovulatuvar siklus oluşur.



Lokal ovaryan durumlar

Lokal ovaryan durumlar daha çok over kaynaklı patolojileri içerir. Bunlar retansiyon kistleri, persiste korpus luteum ve tekomalara gibi hormon aktif kistler sayılabilir. premenopozal dönemde azalan ovaryan rezerve yine bu dönemde anovulatuvar sıkluslara neden olabilir.

Polikistik over Sendromu

Polikistik Over Sendromu ilk olarak 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal Amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overleri bulunan 7 hasta bildirmişlerdir.

Bu tanımlamadan sonra birçok araştırmacı polikistik over üzerine araştırma yapmıştır. Bunun nedeni toplumdaki kadınların büyük çoğunluğunda ve özellikle obez kadınlarda polikistik over sendromunun görülmesidir. PKOS kadınların yüzde 5 ila 10'unu etkileyen, kadınlarda en yaygın endokrinopatilerden biri olduğu düşünülmektedir.

Sendrom, klinik olarak oligomenore ve hiperandrojenizm ile birlikte görülür. Ayrıca obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi, karaciğer yağlanması ve obstrüktif uyku apnesi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık için ilişkili bir çok risk faktörlerinin de artmasına neden olur.

Diğer önemli özellikleri ise;

Menstrüel disfonksiyon; Adet düzensizliği tipik olarak peripubertal dönemde başlar ve menarş gecikebilir. Adet düzeni tipik olarak oligomenore (bir yılda dokuzdan az adet) ve daha az sıklıkla amenore (ardışık üç veya daha fazla ay boyunca adet görmeme) şeklindedir.

Hiperandrojenizm; Hiperandrojenizm klinik belirtileri (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) ve/veya yüksek serum androjen konsantrasyonlarını (yani hiperandrojenemi) içerebilir. PCOS'lu kadınların çoğu, hiperandrojenizmin hem klinik hem de biyokimyasal kanıtlarına sahiptir. Sesin derinleşmesi ve klitoromegali gibi daha şiddetli androjen fazlalığı (virilizasyon) belirtileri nadiren görülür ve over hipertekozisi veya androjen salgılayan bir tümör olasılığını düşündürür.

Hirsutizm; Erkek dağılımında aşırı terminal (kalın, pigmentli) vücut kılları olarak tanımlanır ve üst dudak, çene, periareolar bölge, midsternum ve alt karın linea albası boyunca görülebilir.

Polikistik yumurtalıklar; Yumurtalıkların tipik polikistik görünümü, düzensiz adetleri ve hiperandrojenizmi olan kadınların çoğunda transvajinal ultrasonda (TVUS) görülür. Ancak bu ultrason görünümü, normal döngülü kadınlarda da görülebileceğinden spesifik değildir.

Metabolik sorunlar/kardiyovasküler riskler; PKOS'lu kadınların yaklaşık yüzde 40 ila 85'i, aynı yaştaki kontrollere kıyasla fazla kilolu veya obezdir. İnsülin direnci, PKOS'lu hem zayıf hem de obez kadınlarda (sırasıyla yüzde 30 ve yüzde 70) vardır.



Anovulatuvar bozuklukların uzun dönem riskleri

İnfertilite

İnfertilite için hem kısa hemde uzun dönem için risk oluşturur. Kısa dönemde anovulasyon ovumun atılamaması ve fertilizasyonun sağlanamamasına neden olur. Bazen 3-4 ayda bir ovulasyon olsa da bu ovumlarında sağlıklı olmasından dolayı yine fertilizasyon oluşma ihtimali çok düşüktür. Uzun dönemde ise oluşan anovulatuvar ortam overlerde PCO durumuna neden olur ve bunun uzun dönem hiperinsülinemi, endometrial duyarsızlık ve metabolik sendrom gibi nedenler ile uzun dönemde gebelik ihtimalini oldukça düşürür.

Hirşituzim

Anovulatuvar hastalarının yaklaşık %70 inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirşituzim vardır. Hirşituzim gelişmesi kandaki androjen seviyesine bağlı olduğu gibi kıl foliküllerinde androjenlere karşı genetik duyarlılık vardır. Hirşituzim özellikle obez anovulatuvar kadınlarda daha sıktır. Çünkü obez kadınlarda artan VKİ ile hepatik SHBG sentezi azalır. Bunun sonucu olarak dolaşımdaki serbest androjen düzeyi artar.

Metabolik bozukluklar

Kronik anovulasyonlu kadınlarda insülin direnci vardır. Bunun sonucunda tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık gelişim riski artar. İnsülin direnci kompensatuvar hiperinsülinemi ile sonuçlanır. Buda pankreas beta hücre rezervinin progresif düşüşüne sonucunda tip 2 DM gelişimine neden olur. Anovulasyondaki artmış androjen düzeyleri dislipidemi gelişimi içinde rol oynar. Azalmış HDL kolesterol ve artmış LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri gözlenir. Çoğu anovulatuvar kadın obez ve

metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılamaktadır.

Geçmişte X sendromu olarak bilinen metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki beş klinik özelliklerden üçünü içermesi gerekmektedir.

Artmış bel çevresi >88 cm

Artmış kan basıncı sistol ≥ 130 mmHg, diastol ≥ 85 mmHg

Artmış trigliserit ≥ 150 mg/dl

Azalmış HDL kolesterol düzeyi < 50 mg/dl

Artmış açlık glikoz ≥ 100 mg/dl

Endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri

Oluşan kronik anovulasyon artmış östrojen seviyesine ve oluşmayan ovulasyona bağlı düşük progesteron nedeni ile endometriumda karşılanmamış östrojen etkisi olur. Bunun sonucunda artan endometrial hiperplazi ve uzun süren bu klinik tablo sonucunda endometrial malignite riski artar.



Anovulatuvar bozukluklarda yönetim

Anovulatuvar bozuklukların tedavisi hastanın reproduktif dönemine ve etken olan sebebe yönelik yapılmalıdır. Anovulasyon siklusların en sık görüldüğü adölesan yaş grubunda anovulasyonun en sık sebebi fizyolojik anovulasyondur. Bu yaş döneminde tam fonksiyonel hale gelmemiş hipotalamo-hipofizer-ovarian aksın çalışma kusuru nedeniyle anovulasyon sık görülür. Bu dönemde artmış okul ve sınav stresi, hormonal değişime bağlı ani kilo alımı ve verilmesi gibi bedensel değişikliklerde anovulasyon bozukluğuna neden olur.

Bu dönemdeki anovulasyonun tedavisinde altta yatan organik patoloji olmadığı dışlandıktan sonra stres etmenlerinin yönetimi, kilo kontrolü için diyet düzenlenmesi önerilir. Tam fonksiyonel hale gelmemiş hipotalamo-hipofizer-ovarian aksın bekleme tedavisi ile yönetimi yapılabilir. Bu bekleme döneminde uzun süren anovulasyona bağlı östrojenin endometrium üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak için hastanın progesteron çekilme kanaması ile üç veya dört menstrual periyotta bir kanatılması önerilir.

Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemi hamilelik, meme başı uyarımı, yemek yeme gibi nedenlerle de artar. Bu artışlar genellikle 200 ng/ml yi geçmez. Daha yüksek laboratuvar değerlerine genellikle hipofizer laktotof adenomlar ile ulaşır. Hipofizer adenomların boyutlarına ve semptomlarına göre tedavi edilir. Adenom çapı < 1cm olanlar microadenom olarak tanımlanır. Çapı > 1cm olan adenomlar ise makroadenomlar olarak tanımlanır. Laktotrof hücreler hormon duyalı hücrelerdir ve laktotrof adenomlar medikal tedaviye iyi cevap verirler. Hiperprolaktinemi

tedavisinde dopamin agonisti ilaçlar olan kabergoline ve bromokriptin ilaçlarını ilk tercih olarak verilir. Haftada iki doz 2mg şeklinde. Kardiak problemi olan hastalarda kalp kapak patolojileri açısından takip (periyodik ekokardiyogram) önerilir.

Medikal tedaviye dirençli veya bası semptomları (görme kusuru, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı) olan makro adenomlar (>1 cm) cerrahi tedavi için konsülte edilmelidir.

Polikistik over sendromunda (PCOS) anovulasyon tedavisi

PCOS'ta görülen kronik anovulasyon, endometriyal hiperplazi ve muhtemelen endometriyal kanser riskinin artmasıyla ilişkilidir. Menstrüel disfonksiyon ve endometriyal koruma için birinci basamak tedavi olarak kombine östrojen-progestin oral kontraseptifleri (KOK'ler) önerilir.

Kok lerin PCOS ta anovulasyon tedavisi için verildiğinde extra ne gibi faydaları olur;

Östrojenin endometriyal proliferatif etkisini antagonize eden progestine günlük maruz kalma

Oligomenoreli kadınlar aralıklı olarak yumurtladığından ve istenmeyen gebelikler meydana gelebileceğinden, gebelik takibi olmayanlarda kontrasepsiyon

Hiperandrojenik belirtiler için cilt faydaları

KOK kullanmak istemeyen PKOS'lu kadınlar da, endometriyal koruma için alternatif tedaviler, aralıklı veya sürekli progestin tedavisi veya bir progestin salan rahim içi araç (RİA- levonorgestrel) kullanabilir.



Sadece progesterin kullanımı her 2-3 ayda bir 10 ila 14 gün boyunca medroksiprogesteron asetat (5 ila 10 mg) önerilir. Daha az çalışılmış olan, doğal mikronize progesteron 200 mg'dır (her 2-4 ayda 10-14 gün) önerilir. Hastalar, tek başına progesterin tedavisinin akne veya hirsutizm semptomlarını azaltmayacağı ve kontrasepsiyon sağlamayacağı konusunda bilgilendirilmelidir.

Sadece progesterin içeren ilaç kullanabilen ve doğum kontrol yönteminde arzulayan hastalara noretindron ile sürekli progesterin tedavisi günlük 0.35 mg önerilir. Hem doğum kontrolü hem de endometriyal koruma sağlar. Bu, "mini hap" olarak da adlandırılan yalnızca progesterin içeren bir doğum kontrol yöntemidir. Hem endometriyal koruma hem de doğum kontrolü sağlayan alternatif bir progesterin seçeneği, levonorgestrel salınan RİA'lardır.

Kaynaklar

- 1- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143:393.
- 2- Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31:2841.
- 3- Stein, IF, Leventhal, NL. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.
- 4- De Souza MJ, Miller BE, Loucks AB, et al.

High frequency of luteal phase deficiency and anovulation in recreational women runners: blunted elevation in follicle-stimulating hormone observed during luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4220.

5- Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755.

6- Whitlock KE. Origin and development of GnRH neurons. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:145.

Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW. Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989; 338:161.

8- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 86:S148.

9- Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:761.

10- Corenblum B, Sirek AM, Horvath E, et al. Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:857.

11- Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006; 113:1210.



- 12- Hahn S, Janssen OE, Tan S, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:853.
- 13- Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1135.
- 14- Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:471.
- 15- Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14:95.
- 16- O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1027.
- 17- Gangale MF, Miele L, Lanzone A, et al. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:520.
- 18- Costello MF, Shrestha B, Eden J, et al. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007; 22:1200.

GENÇ UZMAN GÖZÜNDEN

Op. Dr. Yaşar YALINKILIÇ
Özel Meydan Hastanesi/ŞANLIURFA



Tarihin sıfır noktası medeniyetler şehri Şanlıurfa'dan tüm meslektaşlarıma saygı ve selamlarımı sunarak sözlerime başlamak isterim. Peygamberler şehri Şanlıurfa malumunuz kaba doğum hızı en yüksek şehrimiz. Bundan sebep referans kitaplarımızda nadir karşılaşıcağımız komplikasyonlarla nispeten daha sık karşılaşıyoruz.

Uzmanlık eğitimimi Harran Üniversitesinde tamamlamış olmam bölgeyi ve bölge insanını daha iyi tanımamı sağladı. Başta anabilim dalı başkanı hocam Prof. Dr. M. Erdal Sak ve hepsi tek tek çok değerli hocalarıma minnettarım.

Artan sezaryen doğumlarla birlikte mükerrer sezaryen komplikasyonu yanında plasenta insersiyon anomalisi sıklığı da artmakta bunlarda maternal mortalite ve morbiditeyi artırır. Ben özel hastanede çalıştığım için mümkün olduğunca tersiyer merkeze hastalarımı yönlendirip orda takip olmaları gerektiğini belirtiyorum. Ama bölgenin gerçeği olarak bize başvuran hastaların hepsi takipli hastalarımız olmadığı gibi bazen çok acil abondan kanamalı percreata hastalarımız da oluyor. Hocalarımızdan öğrendiğimiz kadarıyla bu hastalara yardımcı olmaya çalışıyoruz. İlimizde ister sezaryen sonrası ister normal doğum sonrası olsun zaruret halinde histerektomi yapmak büyük sıkıntıları da beraberinde getiriyor. Hastalarımızın çoğunun 15-25 yaş grubunda olması elimizi kolumuzu bağlıyor. Bu da bizi organ koruyucu cerrahi yapmaya zorluyor. Yani 15 yaşında ki bir hastaya ilk doğum sonrası kanama kontrolü yapılamadığı için histerektomi yapmak zorunda kaldığınızı anlatmanın ne kadar zor olduğunu varın siz düşünün.

Özel hastanede çalışmanın avantajları olduğu gibi dezavantajları da var tabiki. Kolay ulaşılabilirlik olumsuzluklara doğru ilerleyen bir gebeliğin erken tespitini kolaylaştırırken olumsuz bir hadise yaşadığınız taktirde hukuki anlamda haklı bile olsanız hasta ve hasta yakını tacizine uğramanızı da kolaylaştırıyor.

Bölge insanımız çok sıcak kanlı ve misafirperverdir. Güler yüzlü hekime çok değer verir, samimiyetinize çok inanır. Buda bazı tehlikeleri beraberinde getirir. Önerdiğiniz halde ikili üçlü tarama testlerini alternatif tetkik ve işlemleri yaptırmak istemezler. Siz yine de onamınızı almayı unutmayın. Bizim meslekte komplikasyonların olabirliklerin anlatımı çok zordur.

Bölgede çalışan ister hocalarım olsun ister doğum evinde çalışan isterse de özel hastanelerde çalışan meslektaşlarım olsun hepimiz ülkemizde anne bebek ölümleri olmasın diye siz değerli meslektaşlarım gibi canla başla çalışmaktayız.

Tüm meslektaşlarıma bizlerin ve hastalarımızın mutlu olduğu, komplikasyondan uzak sağlıklı, sıhhatli, emeğinin karşılığını aldığı uzun huzurlu yıllar dilerim.

DUAYENLERDEN TAVSİYELER

Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



ASLA PES ETME

Yaklaşık on yıl önce çok sayıda myom nedeniyle ameliyat ettiğim hasta telefon ile Adıyaman'dan aradı, hocam 'ben evlendim hamile kalmak istiyorum' dedi. Randevu alıp geldi. Adet gününün birkaç gün geçtiğini belirtti. Yaşı 39 olmuştu. Geç bakalım bir muayene edelim dedim. Maalesef myomlar nüks etmiş, göbük hizasına yaklaşan bir uterus, çok sayıda myom vardı, myomları değerlendirirken düzensiz endometrial kavite içerisinde 3-5 mm çapında şüpheli bir gestasyon kesesi dikkatimi çekti. Bir kaç gün adet rötarı da vardı, hastaya gebe olabileceğini belirttim. Hasta çok sevindi, ancak ben o kadar sevinemedim, bu uterusun gebeliği devam ettirip ettiremeyeceği endişesi oluştu bende. Hasta ile endişelerimi paylaştım, hasta gebeliğin devamını istiyordu. Hastaya küretaj yapsak, takiben myomektomi yapsak, gebe kalabilir miydi? Büyük olasılıkla şansı çok düşük olacaktı. İkinci bir myomektomi zaten bozulmuş uterusu daha da bozacak, bu arada yaş nedeniyle azalan over rezervi ayrı bir sorun olacaktı. Sonuç olarak gebeliğin devamına karar verdik, ama benim pek umudum yoktu, düşük olup kanama olursa nasıl küretaj yapacağımı, gebelik devam ederse doğumun nasıl olacağı endişesi oluştu bende. Hastayı bir hafta sonra kontrole çağırdım gebelik kesesi belirgin hale gelmişti, birkaç hafta sonra tekrar kontrolde çok sayıda adeta patates çuvalı gibi myomlar arasında kese büyümüş kalp atımları izlenir olmuştu.

Gebelik takiplerinde bebek büyüyor, myomlar arasında kendine yer açıyordu. Gebelik boyunca önemli bir sorun olmadı. 38 hafta civarında sezaryan planladık. Daha önceki ameliyata ve mevcut myomlara bağlı zor bir ameliyat olacağı belliydi. Karşıma tecrübeli bir yardımcı doçenti olarak ameliyata başladık. Myomlar arasından zor bir şekilde nefes nefese kalarak bebeği çıkarttık. Uterus kesisini onardık, dikkatli bir hemoztaşdan sonra tedbiren batına hemovak diren koyarak batını kapattık. Hasta servise gönderildi.

Ameliyat gününde ameliyatlara devam ediyordu. Saat 12:00 sıralarında ameliyathaneden ayrılıp servise gideceğim sırada asistanlardan biri 'hocam histeroskopik polip ameliyatı var, bana yaptırabilir misiniz' dedi. Normal şartlarda severek yaptırabileceğim basit bir ameliyat. Asistana, aldığımız sezaryen beni çok yordu, diğer bir hocan yaptırın deyip ameliyathaneden ayrılıp servise geçtim. Ameliyat yaptığımız hastanın yakınları beni kapıda karşıladı, hepsi sevinçli, hocam ellerine sağlık diyorlardı. Odaya geçtim hasta uyur şekilde yatıyordu, direnlerine baktığımda hemovak direnlerin ağzına kadar dolu olduğunu gördüm, sanki başımdan kaynar su dökülmüştü, hastaya bir iki tokat attım tepki yok, nabız alınmıyordu. Hasta sahipleri hasta uyuyor sanmışlardı. Maalesef hasta postoperatif gözlemede iyi takip edilmemişti, hemşire ve asistan hemovak direninin dolduğunu vital bulguların bozulduğunu fark edememişti. Bu arada ben asistana istediği ameliyatı yaptırırsam yarım saat -45 dakika daha geç gelecektim servise. Belki de hasta bu arada Ex olacaktı.



Hemen acil kan ayarlamalarını asistanlardan isteyip hastadan önce koşarak ameliyathaneye gittim.İki masadan bir tanesinde ameliyat devam ediyor,diğerinde ameliyat olacak bir hasta oturmuş bekliyordu,asistanlar 15 dakika yemek molası vermişler,ameliyat başlamamıştı,şans bizden yanaydı,hemen hastayı kaldırdık,bu arada bizim hasta gelmeden anestezi ekibini, hocaları ameliyat masasına çağırdık.Hasta masaya alındı,periferden nabız tansiyon yoktu,EKG'de kalp atımları izleniyordu.Hızla laparotomiye geçtik,batın kan doluydu,muhtemelen myoma bağlı atoni oluşmuştu,oysa batını sezaryen sırasında kapatırken bir kanama yoktu.Hemen kan transfüzyonu ve hemoztas sağlayıcı tedaviler başladı,biz de bir yandan histerektomi yapmaya başladık.Transfüzyon ve histerektomi sonrası nabız tansiyon alınmaya başlandı.Dikkatli bir kanama kontrolü sonrası batına diren koyarak,batın kapatıldı.Hasta takibe alındı.Takiplerde direnden kan geldiği görüldü,bu arada kan transfüzyonu,taze donmuş plazma gibi tedaviler devam ediyordu.Direnden kan gelmeye devam edince,saat 17:00-18:00 sıralarında tekrar laparotomi yaptık,daha önceki ameliyatta düşük tansiyon altında kanamayan uterin arterin dallarından kanama vardı,stürlerle kontrol altına aldık,anesteziye Dissemine intravasküler kuağulasyonda etkili Anti-trombin3 vermesini önerdik.Ancak hastanede yoktu.Tekrar dikkatli bir şekilde hemoztas kontrolü yaparak batını kapattık.

İlerleyen saatlerde direnden kan gelmeye devam etti. Acaba bebeği çıkartırken yapmış olduğumuz baskıya bağlı karaciğerde bir kanama mı oluşmuştu?Tekrar saat 23:00 sıralarında laparotomi kararı aldım,bu sefer ameliyata genel cerrah bir hocamız,bir Kadın

Doğum profesörü, bir Kadın Doğum Doçenti de katıldı.Mid-line kesi üst kısma uzatıldı.Bu arada anestezi asistanı kalp cerrahisinin odasında anti-trombin3 bulduğunu istersek uygulayabileceğini söyledi,aynı zamanda ameliyata katılan diğer bir kadın Doğumcunun önerisiyle 250 mg prednizolon da yapıldı.Genel cerrah araştırmasında herhangi bir sorun saptamadı,batında kompres bekliyoruz.Ekip bana sen yoruldu,kenara çekil biraz otur dedi.Saat gece yarısı 12:00'yi geçti,-yeni bir güne girdik,dua ediyoruz kanama dursun diye.

15-20 dakika sonra kompreste belirgin kanama yoktu.Sihirli bir el bize yardım etmişti.Gündüz bulunamayıp akşam asistanın bulunduğu Anti-trombin3 mü, prednizolon mu etkili olmuştu bilemiyoruz.Kanamaya durmuştu.Diren konularak batın kapatıldı.Takiplerde aktif kanama yoktu.Hasta yoğun bakımda bir iki gün yattıktan sonra servise alındı.3-5 gün sonra taburcu edildi.Sonra duydum ki,doğan çocuğa benim ismimi vermişler.Bu hikayeden çıkartılacak özet,hastaların postoperatif yakın takip edilmesinin çok önemli olduğunun unutulmamasıdır.Cerrahi, asistanından hemşiresine kadar uzanan bir ekip işidir.Kanamaya erken tanı konsa basit bir histerektomi yapılacak ve böylesi bir katastrofik tablo yaşanmayacaktı.Diğer bir ders ise hekimin hiçbir zaman pes etmemesi gerektiğini bilmesidir.

Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR



20. ULUSAL JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİK KONGRESİ

17-21 MAYIS 2023
LIMAK CYRPUS DELUXE HOTEL, KIBRIS

www.TJOD2023.org