

## Bölüm 59

# ANOVULASYON VE POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Yunus Emre TOPDAĞI<sup>1</sup>  
Seray KAYA TOPDAĞI<sup>2</sup>

İnfertilitenin yaklaşık %30'undan yumurtlama bozuklukları yapan hastalıklar sorumludur. Bu hastaların çoğunda oligomenore, amenore (menstruel periyodun düzenli gerçekleşmemesi) gibi menstruel siklus düzensizlikleri mevcuttur.

**Anovulasyon:** ovulasyonun düzenli olmasıyla birlikte, amenore, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsütizm gibi farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan patolojik bir durumdur, oldukça sık görülür. Kronik anovulasyonu olan hastaların yaklaşık %70-80'inde PKOS görülmektedir.

### ANOVULASYONUN NEDENLERİ:

- 1. Santral nedenler:** Kilo kaybı, emosyonel ve fiziksel strese bağlı GnRH ( gonadotropin salgılatıcı hormon) aktivitesinin baskılanması, gonadotropinlerin salınımında bozulma ve folikül gelişimindeki yetersizlik olmasıdır. Hipofizer tümörler, hiperprolaktinemi, anormal gonadotropin salınımı da anovulasyona neden olan gonadotropinlerin salınım frekansını ve pulsallitesini bozan santral hastalıklardandır.
- 2. Anormal feedback sinyaller:** Kronik olarak yükselen östrojen düzeyleri yapan nedenler. Ovaryen veya adrenal tümörlerin olması durumunda yüksek östrojen maruziyeti olur. Tiroid ve karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu östrojen atılımında bozulma olur ve östrojen

seviyesi artar. Ovaryen yetmezliği olan veya gonadal disgenезisi olanlarda; yeterli östrojen üretimi yoktur, LH piki gerçekleşemez, siklus anovulasyonla sonuçlanır.

- 3. Lokal ovaryen durumlar:** Otokrin ve parakrin mekanizmalarda bozukluk olması. (Aktivin, inhibin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) vb..)
- 4. Obezite:** Androjen yüküyle beraber SHBG (seks hormon bağlayıcı globülin) üretiminde azalma, östrojen ve testosteron düzeylerinde artma ve insülin direncinin de olması anovulasyonu beraberinde getirir.

### Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS); kronik anovulasyon, klinik veya biyokimyasal hiperandrogenizm bulguları ve polikistik overlerin olduğu, genetik geçişli, nöroendokrinopatik kökenli kompleks bir hastalıktır (1). Prevalansı % 8 ile % 13 arasındadır. Hipotalamik-hipofizer-gonadal (ovaryen) (HPO) aks, kadınların üreme fonksiyonlarından sorumlu ve hayatta kalmak için gerekli olan, senkronize şekilde sıkı çalışan bir ağıdır. Bu ağ, iç sinyallere (hormonal ve nöronal) ve dış faktörlere (çevresel etkiler) cevap verir. Anne karnındayken çalışmaya başlayan bu sistem, beyni ve gelişmekte olan gonadal germ hücrelerini etkileyen epigenetik faktörlerle gelecek nesillere aktarılır (2). PKOS, HPO aksını bozarak yumurtlama

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Yunus Emre TOPDAĞI; Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Gaziantep, Türkiye. emretopdagi@hotmail.com

<sup>2</sup> Op. Dr. Seray KAYA TOPDAĞI; Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Gaziantep, Türkiye. dr\_zeytin87@hotmail.com

ni analogu olan oral izotretinoin (Accutane), çok dirençli akne vulgaris tedavisinde kullanılabilir. Gebeliğin ilk üç ayında bu ilaç ciddi teratojeniktir, kullanım esnasında kontrasepsiyona dikkat edilmelidir.

**Akantozis Nigrikans Tedavisi:** Asıl tedavisi insülin direncini tedavi etmektir. İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar tedavide başarılıdır. Ayrıca keratolitikler, antibiyotikler, topikal steroidler de kullanılabilir.

**Cerrahi Tedavi:** Klomifen sitrata karşı ovulasyon indüksiyonunda direnç gösteren hastalarda laparoskopik ovaryen drilling veya ovaryen wedge rezeksiyon (nadiren) yapılabilir. Hatta fertilité isteği olmayan, uygun yaştaki ve şiddetli ovaryen hipertekozis semptom ve bulguları olan seçilmiş hastalara ooferektomi de uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anovulasyon, Hirsutizm, İnsülin Direnci, Polikistik Over Sendromu

#### KAYNAKÇA

1. Ehrmann da. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1223-1236.
2. Hochberg Z, Feil R, Constanca M, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. Endocr Rev. 2011; 32 ( 2 ): 159-224.
3. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(5):270-284.
4. Palomba S, Daolio J, La Sala GB. Oocyte competence in women with polycystic ovary syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2017;28(3):186-198.
5. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2016;106(1):6-15.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-191.
7. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Hollandalı ikiz aile çalışmasında polikistik over sendromunun kalıtım derecesi . J Clin Endocrinol Metab . 2006; 91 ( 6 ): 2100-2104.
8. Karsar Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al: Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. Fertil Steril 75:53, 2001.
9. Day FR, Hinds DA, Tung JY, et al: Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. Nat Commun. 2015;6(1):8464.
10. Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, et al; Reproductive Medicine Network. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations [published correction appears in Nat Commun. 2016;7:10762]. Nat Commun. 2015;6(1):7502.
11. Nilsson E, Benrick A, Kokosar M, et al: Transcriptional and epigenetic changes influencing skeletal muscle metabolism in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(12):4465-4477.
12. Franks S. Candidate genes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2006 Jul;86 Suppl 1:S15.
13. Urbanek M<sup>1</sup>, Woodroffe A, Ewens KG, et al: Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Dec;90(12):6623-9..
14. Witchel SF. Hirsutism and polycystic ovary syndrome In: Lifshitz F (ed)- Pediatric Endocrinology New York, Informa Healthcare USA Inc, 2007: 325-48.
15. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Indian J Med Res 2010; 131: 743-60.
16. Sekar N, Lavoie HA, Veldhuis JD. Concerted regulation of steroidogenic acute regulatory gene expression by luteinizing hormone and insulin (or insulin-like growth factor I) in primary cultures of porcine granulosa-luteal cells. Endocrinology 2000; 141: 3983-92.
17. McNatty KP, Makris A, De Grazia C, et al. The production of progesterone, androgens and oestrogens by human granulosa cells in vitro and in vivo. J Steroid Biochem. 1979 Jul;11(1C):775-9.
18. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Indian J Med Res 2010; 131: 743-60.
19. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3110-6.
20. Anderson RA, McLaughlin M, Wallace WH, Albertini DF, Telfer EE. The immature human ovary shows loss of abnormal follicles and increasing follicle developmental competence through childhood and adolescence. Hum Reprod. 2014;29(1):97-106.
21. Pache TD, Fauser BC. Polycystic ovaries in female-to-male transsexuals. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;39(6):702-703.
22. Rittmaster RS. Differential suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide. J Clin Endocrinol Metab. 1988 Oct;67(4):651-5..
23. Christakou CD, Diamanti-Kandarakis. E.Role of androgen excess on metabolic aberrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Womens Health (Lond). 2008 Nov;4 (6):583-94.
24. Abbott DH<sup>1</sup>, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. Am J Primatol. 2009 Sep;71(9):776-84.
25. Bracero N<sup>1</sup>, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001 Mar;28(1):77-84.
26. Sahmay S, Atakul N, Aydoğan B, et al. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(12):1369-74.
27. McAllister JM, Modi B, Miller BA, et al. Over expression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(15):E1519-E1527.

28. David A. Ehrmann, Peter E. H. Schwarz, et al. Relationship of Calpain-10 Genotype to Phenotypic Features of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 87, Issue 4, 1 April 2002, Pages 1669–1673.
29. Tucci S<sup>1</sup>, Futterweit W, Conception ES, et al. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):446-9.
30. Elting MW<sup>1</sup>, Kossen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000 Jan;15(1):24-8.
31. Cook H<sup>1</sup>, Brennan K, Azziz R. Fertil Steril. Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism? 2011 Nov;96(5):1266-70.
32. Purdy S<sup>1</sup>, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jan 5;2011. pii: 1714
33. Dunaif A<sup>1</sup>, 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 Oct;41(10):1257-66.
34. Moore RL<sup>1</sup>, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*. 2008 Jan;26(1):17-29.
35. Palmert MR<sup>1</sup>, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):1017-23.
36. Dunaif A<sup>1</sup>, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Mar;81(3):942-7.
37. Banaszewska B<sup>1</sup>, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 May;194(5):1266-72. Epub 2006 Apr 21.
38. Mannerås-Holm L<sup>1</sup>, Leonhardt H, Kullberg J, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):E304-11.
39. Nitsche K<sup>1</sup>, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):717-30.
40. Schneider JG<sup>1</sup>, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev*. 2006 Nov-Dec;14(6):286-91.
41. Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. Internal carotid-artery response to 5% carbon dioxide in women with polycystic ovaries. *Lancet*. 2000 Sep 30;356(9236):1166-7.
42. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983 Apr;61(4):403-7.
43. Palomba S<sup>1</sup>, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of pre-conceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1646-58.
44. Vanky E<sup>1</sup>, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):E448-55.
45. Nieman LK<sup>1</sup>, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40.
46. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982 Feb;37(2):59-77.
47. Clayton RN<sup>1</sup>, Ogden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Aug;37(2):127-34.
48. Huber-Buchholz MM<sup>1</sup>, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;84(4):1470-4.
49. Nestler JE<sup>1</sup>, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Jun 25;338(26):1876-80.
50. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551-66.