



Speroff
Klinik

**Jinekolojik
Endokrinoloji
ve İnfertilite**

Dokuzuncu Baskı

**HUGH S. TAYLOR
LUBNA PAL
EMRE SELİ**

ÇEVİRİ EDITÖRÜ

G. SERDAR GÜNALP



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**



Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

Speroff

KLİNİK

JİNEKOLOJİK

ENDOKRİNOLOJİ

VE İNFERTİLİTE



**GÜNEŞ TIP
KİTAPÉVLERİ**



Wolters Kluwer
Health

**Lippincott
Williams & Wilkins**

Speroff KLİNİK JİNEKOLOJİK ENDOKRİNOLOJİ VE İNFERTİLİTE

Dokuzuncu Baskı

Hugh S. Taylor, MD
Lubna Pal, MBBS, MS
Emre Seli, MD

Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Çeviri Editörü

Prof. Dr. G. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



Wolters Kluwer | Lippincott
Health | Williams & Wilkins

Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite

Türkçe 1. Baskı

Türkçe Telif Hakları 2020

ISBN: 978-975-277-825-2

Orijinal Adı: Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility

Yayınevi: Wolters Kluwer, Lippincott Williams Wilkins

Yazarlar: Hugh S. Taylor, Lubna Pal, Emre Seli

Çeviri Editörü: Prof. Dr. G. Serdar Günalp

Orijinal ISBN: 978-1-4511-8976-6

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.
İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A
Ostim/ANKARA
Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94
Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



Katkıda Bulunanlar

Baris Ata, MD, MSc

Visiting Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Stephen Collins, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Valerie Flores, MD

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Olga Grechukhina, MD

Clinical Instructor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Pinar Kodaman, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Alexander M. Kotlyar, MD

Clinical Instructor
Department of Reproductive Endocrinology and
Infertility
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Amir Mor, MD, PhD

Clinical Instructor
Department of Reproductive Endocrinology and
Infertility
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Samantha Simpson, MD

Clinical Instructor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Reshef Tal, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and
Reproductive Sciences
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Saioa Torrealday, MD

Assistant Professor
Uniformed Services University of the Health Sciences
Walter Reed National Military Medical Center
Bethesda, Maryland

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Biolog Dr. Neslihan Coşkun Akçay

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih Aktoz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erkan Alataş

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muhterem Bahçe

MBGENLAB Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Doç. Dr. Gökhan Boyraz

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gürkan Bozdağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ümit Çabuş

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Murat Çağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Özge Senem Yücel Çiçek

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sinem Ayşe Duru Çöteli

T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım
Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Gonca Özten Dere

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Derman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Prof. Dr. N. Utku Doğan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Selen Doğan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tomris Erbaş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dr. Murat Erden

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Timuçin Erol

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sinem Ertaş

VKV Amerikan Hastanesi
Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi

Uzm. Dr. Anıl Ertürk

T.C. Sağlık Bakanlığı Gemlik Devlet Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Uzm. Dr. Nergis Kender Ertürk

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Erdem Fadiloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Soner Gök

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. G. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Ali Can Güneş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Laden Jafari

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Cihan Kabukçu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Müjdegül Z. Karaca

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Uzm. Dr. İrem Alyazıcı Küçükyıldız

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sezcan Mümüşoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Seda Hanife Oğuz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dr. Nazlı Orhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Özcan

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Lale Karakoç Sökmensüer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Nahit Şendur

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Uzm. Dr. Atakan Tanaçan

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Bekir Telek

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mert Turğal

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Esra Uyanık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Canan Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ceren Ünal

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bulut Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Yılmaz

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Onur Can Zaim

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Önsöz

Bu textbook'un 9. baskısının tekrar Yale'den yapılacağını öğrendiğimde çok mutlu oldum. Ve kapakta ismimi gördüğümde büyük onur ve şeref duydum. Yale'de 47 yıl önceydi, Bob Glass ve Nathan Kase beni infertilite ve üreme endokrinolojisi üzerine bir textbook yazmak için onlara katılmaya davet etti. Royal portatif daktiloda yazılmış olan el yazması, bir yıl sonra, 273 sayfa uzunluğunda 17 dolarlık bir fiyatla çıktı. Her baskı çok daha fazla çalışmayı içerisine katarak bir öncekinden boyut, ağırlık ve fiyat bakımından biraz daha büyüdü ve piyasaya meydan okur hale geldi.

Kariyerimdeki en iyi ve en faydalı deneyimlerimden biri bu kitap ile ilişkili. Sadece kendi ülkemde değil, tüm dünyada benim için kapıları açtı. Bu kitap sayesinde ben ve ailem sadece rüyalarımda görebileceğim yerleri görme ve yeni insanlar tanıma fırsatı edindik.

Yale Blue'yu bir kez daha kapakta görmek güzel. Makedon Yıldızını da kapakta görmek çok duygusal bir sıcaklıktı, bu kitabın altıncı baskısında tanıtılan bir özellikti. Makedon Yıldızı, Makedon Philip'in ve Büyük İskender'in günlerinden kalma bir semboldür. 1921'de Makedonya'dan Amerika'ya gelen dedem ve babamın dokuzuncu baskının kapağını görebilmesini nasıl isterdim?

Son basımın Önsözünde, tekrarlayan bir hikaye anlattım. 1999'da New York'ta bir sokak köşesinde durup ışı-

taki değişikliği bekliyordum. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, o anda çok güçlü bir düşünce ile vuruldum, olduğum yerde donakaldım. Herkes caddeden geçerken, bu kitapta yazılanların bireysel hastalar üzerinde bir etkisi olabileceğini düşünerek orada durdum. Bu düşüncenin arkasındaki güç, mevcut tüm kanıtlara dayanan bilgiyi doğru bir şekilde iletmek için bir klinik kitap yazmanın getirdiği sorumluluğun önemini aniden takdir ettim. Bu önemli görev, her geçen on yılda bilimsel ve tıbbi raporların patlamasıyla kapsamı giderek büyümüştür. Ve yine de, her zaman olduğu gibi, fizyolojik olaylar ve patolojik rahatsızlıklar şu anda da anlaşılammaktadır. Bu nedenle klinik kitap yazan yazarlar, kendi deneyimleri ve hastaların anlaşılması ve bakımı ile ilgili yargılar sunar.

Umarım hastaların bakımına adanmış bu kitap öğrenciler, uzmanlar ve klinisyenler tarafından kullanılmaya devam eder. Bir klinik yazı için ne kadar çok efor sarfedildiğini takdir edersiniz, ki ben bunun en çok farkındayım. Ve bu nedenden 9. baskıyı yayına hazırlamama yardımı dokunan Yale Üniversitesindeki arkadaşlarıma yürek dolusu teşekkürlerimi sunuyorum.

Leon Speroff, MD

*Kadın Hastalıkları ve Jinekoloji, Emeritus Profesörü
Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi.
Portland, Oregon*

Önsöz

Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite'yi bu baskıya hazırlamak bizim için büyük bir onur olmuştur. Bu metin alanında bir klasik sayılabilir. Çoğumuz için üreme fizyolojisi ve endokrinolojisini öğrenmek için kullandığımız ilk kaynaklardan biridir. Kişi klasik olan bir metni nasıl yeniden yazabilir? Dr. Speroff'un yazısını geliştirmek gibi bir haddini bilmezliğe girmeyerek ona yeni bilgiler ekleyerek güncellemek istedik. Yazılan ilk tarihten bu yana meydana gelen değişiklikler ve gelişmelere odaklandık. Bunlar transeksüel ilaçları ve doğurganlık koruması üzerine yeni bölümleri kapsamaktadır. Dr. Speroff'un orijinal metnini mümkün olduğunca koruduk. Dr. Speroff'a bu bilimsel eseri bize emanet ettiği için borçlu olduğumuzu da eklemek isteriz.

Bu metin Yale Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde hazırlanmıştır. Dr. Speroff, Glass, ve Kase bu metin yazılırken fakültedeydi ve hepsi katkıda bulunmuştur. Fakat Dr. Speroff'un yazma tutkusu, sürekli iyileştirme ve geliştirme isteği kitabın ileri sürümlerinde de devam etti. Kitap onunla birlikte çok sayıda akademik kuruma gitti. *Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite* kitabı, zaferle doğum yeri olan; Yale fakültesinden yeni yazarların katılımı ile Yale'e tekrar geri döndü. Bu geçişi belirleyen tartışma aslında New Haven'daki Yale Obstetrics and Gynecologic Society'deki bir toplantıda oldu. O toplantıda Dr. Speroff'a seçkin mezunlar

ödülünü taktim ettik. Bize kitabı haklı sahibi olan Yale'e döndürmek istediğini söylediğinde bu görevi memnuniyetle kabul edeceğimizi belirttik.

Kitapta aslında birçok katılımcı ve yazarın payı vardır. Dr. Speroff dışında yazarlar mutlaka Dr. Marc Fritz'e da teşekkür borçludur, kendisi çeşitli önceki düzenlemelerde büyük katkılar sağlamıştır. Bu katkılar sayesinde kitabın güncel kalması sağlanmıştır. Ayrıca yayıncımız Wolters Kluwer'a da teşekkür etmek istiyoruz. Onların bağlılık, özveri ve cesaretlendirilmesi bu yol boyunca bize çok yardımcı oldu. Özellikle Chris Teja ve Ashley Fischer'e teşekkür ediyoruz, onların liderlik ve organizasyon becerileri olmasa bu kitap güncel yayın tarihine asla yetişemeyebilirdi.

Umarız ki okuyucular, tıpkı daha önce bizlerin yaptığı gibi, bu kitapdan kariyerleri boyunca alabileceklerinin en fazlasını alırlar. Hiçbir şey bize yeni kuşak kadın sağlığı profesyonellerine ilham vermekten daha fazla memnuniyet getiremez.

Hugh S. Taylor, MD
Lubna Pal, MBBS, MS
Emre Seli, MD
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Çeviri Editörü Önsözü

Üreme Endokrinolojisi alanında, tartışmasız en önemli kitaplardan biri olan “**Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite**” kitabının 9. baskısını da Türkçe’ye kazandırmış olmaktan mutluluk duyuyoruz.

1973 yılında çıkan ilk baskısından itibaren hayranlığımızı kazanarak bizlerin başucu kitabı olmuş olan bu kitap 50 yıla yakın bir süredir hala aynı ilgi ve güvene layık bir şekilde ve güncelliğini hiç yitirmeden bu pozisyonunu korumaktadır. Bu tıp literatüründe pek az kitaba nasip olmuş bir ayrıcalıktır.

Orijinal 9. baskıda ayrıca Türk meslektaşlarımızın da kitabın içeriğine katkı yapmaları bizim için bir övünç kaynağıdır.

Bu çevirinin önemli bir özelliği; çeviri ekibinde yer alanların çoğunluğunun Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde çalışan öğretim üyesi ve araştırma görevlileri arasından veya bu kurumdan uzmanlığını alan genç uzmanlardan oluşturulmuş olmasıdır. Bu şekilde çevirinin mümkün olduğunca kısa bir sürede tamamlanması amaçlanmıştır.

Tüm kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, asistanları ve hatta tıp fakültesi öğrencileri için de önemli bir kaynak olan bu kitabın Türkçe’ye aktarılmasında bölümümüz ve diğer kurumlardaki değerli meslektaş

larımız, kısa bir süre içerisinde özveri ile bu kitabı çevirdiler. Kendilerine bu kitabın Türkçe’ye kazandırılmasında özel yaşamlarından bize ayırdıkları zaman için teşekkür ederiz.

Kitabın tamamını çeviri aşaması tamamlandıktan sonra çeşitli kereler gözden geçirmiş olmamıza rağmen, gözden kaçmış olası hatalar için şimdiden özür diler, bu hataları bizimle ya da Güneş Tıp Kitabevleri ile paylaşmanız durumunda bir sonraki baskıda hatalarımızı en aza indirmiş olmayı ümit ederiz.

Bu kitabın Türkçe’ye çevrilmesinde katkılarından dolayı öncelikle Güneş Tıp Kitabevleri’nin genç yöneticisi sayın Murat Yılmaz’a, yayın koordinatörü sayın Gizem Kaya, dizgi ve düzenlemeyi gerçekleştiren sayın İhsan Ağın’a ve son olarak da bu işin her aşamasında sürekli yanımızda olarak desteğini esirgemeyen ailelerimize de sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Meslektaşlarımıza araştırma ve çalışmalarında yararlı olması dileğiyle...

Prof. Dr. G. Serdar Günalp
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı
Üreme Endokrinolojisi,
İnfertilite ve Androlojisi Ünitesi

İçindekiler

Katkıda Bulunanlar v
Çeviriye Katkıda Bulunanlar vii
Önsöz ix
Önsöz xi
Çeviri Editörü Önsözü xiii

Kısım I: ÜREME FİZYOLOJİSİ

- 1. Hormon Biyosentezi, Metabolizma ve Etki Mekanizması** 3
Çeviri: Dr. Erdem Fadiloğlu
- 2. Over—Embriyoloji ve Gelişim** 58
Çeviri: Dr. Lale Karakoç Sökmensüer
- 3. Uterus, Endometriyal Fizyoloji ve Menstrüasyon** 72
Çeviri: Dr. Atakan Tanaçan
- 4. Nöroendokrinoloji** 103
Çeviri: Dr. Murat Çağan
- 5. Menstrüel Siklusun Düzenlenmesi** 137
Çeviri: Dr. Sinem Ertaş
- 6. Konsepsiyon-Sperm ve Oosit Transportu, Fertilizasyon, İmplantasyon ve Erken Embriyogenezis** 174
Çeviri: Dr. Lale Karakoç Sökmensüer
- 7. Gebelik Endokrinolojisi** 196
Çeviri: Dr. Canan Ünal

Kısım II: KLİNİK ENDOKRİNOLOJİ

- 8. Normal ve Anormal Cinsel Gelişim** 253
Çeviri: Dr. Bekir Telek
- 9. Normal ve Normal Olmayan Büyüme ve Pubertal Gelişim** 304
Çeviri: Dr. Laden Jafari ve Dr. Orhan Derman

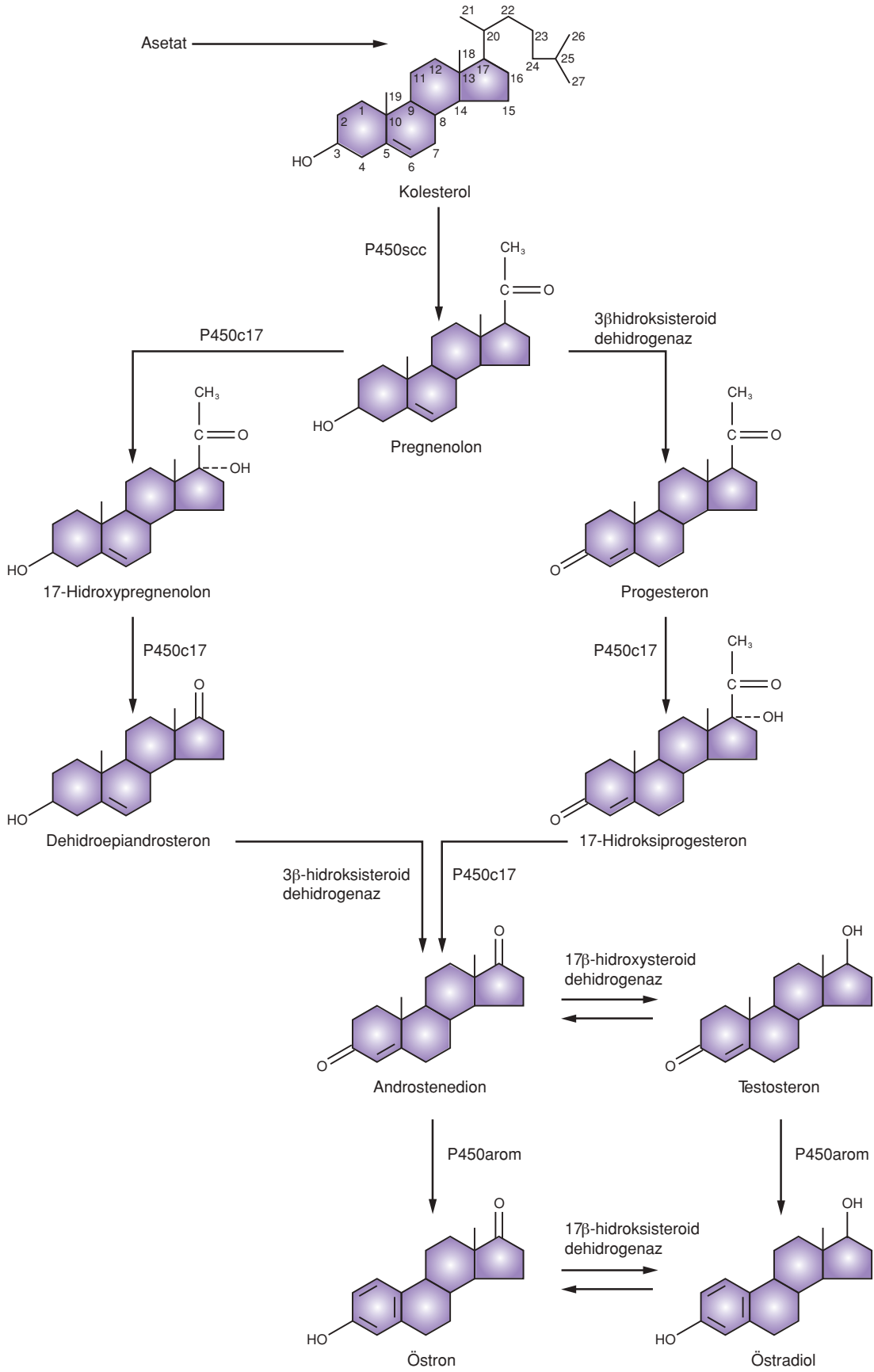
10. **Amenore** 343
Çeviri: Dr. Fatih Aktoz ve Dr. Bülent Yılmaz
11. **Kronik Anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu** 395
Çeviri: Dr. Gonca Özten Dere
12. **Hirşutizm** 442
Çeviri: Dr. Nergis Kender Ertürk
13. **Üreme ve Adrenal** 466
Çeviri: Dr. Seda Hanife Oğuz ve Dr. Tomris Erbaş
14. **Menstrüel Bozukluklar** 485
Çeviri: Dr. Özge Senem Yücel Çiçek
15. **Anormal Uterin Kanama** 509
Çeviri: Dr. Sinem Ayşe Duru Çöteli
16. **Meme** 537
Çeviri: Dr. Timuçin Erol
17. **Menopoza Geçiş ve Postmenopozal Hormon Tedavisi** 581
Çeviri: Dr. Müjdegül Z. Karaca, Dr. İrem Alyazıcı Küçükyıldız ve Dr. Murat Gültekin
18. **Transgender Endokrinoloji** 752
Çeviri: Dr. Anıl Ertürk
19. **Obezite** 768
Çeviri: Dr. Selen Doğan ve Dr. N. Utku Doğan
20. **Üreme ve Tiroid** 792
Çeviri: Dr. Süleyman Nahit Şendur ve Dr. Tomris Erbaş

Kısım III: KONTRASEPSİYON

21. **Aile Planlaması, Sterilizasyon ve Abortus** 811
Çeviri: Dr. Soner Gök ve Dr. Erkan Alataş
22. **Hormonal Kontrasepsiyon** 839
Çeviri: Dr. Pınar Özcan ve Dr. Bulut Varlı
23. **Uzun Etkili Kontrasepsiyon Yöntemleri** 916
Çeviri: Dr. Ümit Çabuş, Dr. Cihan Kabukçu ve Dr. Erkan Alataş
24. **Kontrasepsiyonun Bariyer Yöntemleri ve Geri Çekilme** 960
Çeviri: Dr. Erkan Alataş

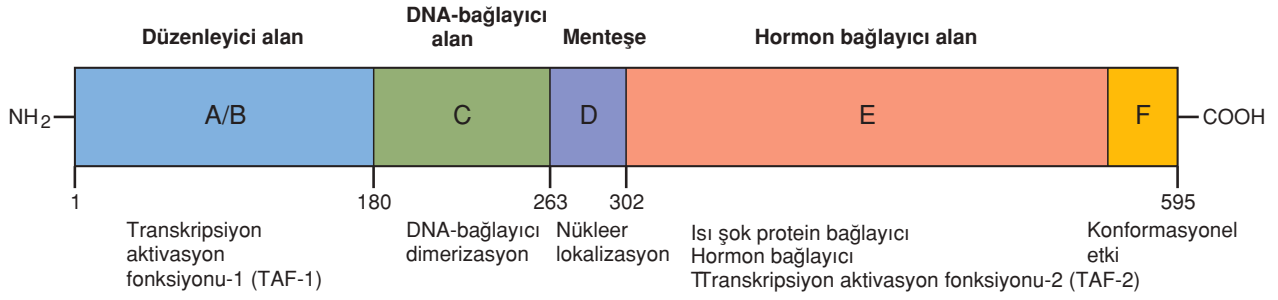
Kısım IV: İNFERTİLİTE

25. **Kadın İnfertilitesi** 973
Çeviri: Dr. Murat Erden
26. **Erkek İnfertilitesi** 1028
Çeviri: Dr. Onur Can Zaim ve Dr. G. Serdar Günalp
27. **Ovulasyon İndüksiyonu** 1067
Çeviri: Dr. Ali Can Güneş ve Dr. Gürkan Bozdağ
28. **Yardımcı Üreme Teknikleri** 1104
Çeviri: Dr. Esra Uyanık ve Dr. Sezcan Mümüşoğlu
29. **Fertilite Prezervasyonu** 1165
Çeviri: Dr. Neslihan Coşkun Akçay
30. **Tekrarlayan Erken Gebelik Kaybı** 1174
Çeviri: Dr. Ceren Ünal ve Dr. Mert Turğal
31. **Genetik** 1205
Çeviri: Dr. Muhterem Bahçe
32. **Endometriyozis** 1223
Çeviri: Dr. Nazlı Orhan
33. **Ektopik Gebelik** 1259
Çeviri: Dr. Gökhan Boyraz
- Ek* 1289
Çeviri: Dr. Neslihan Coşkun Akçay
- İndeks* 1293
Çeviri: Dr. Gonca Özten Dere

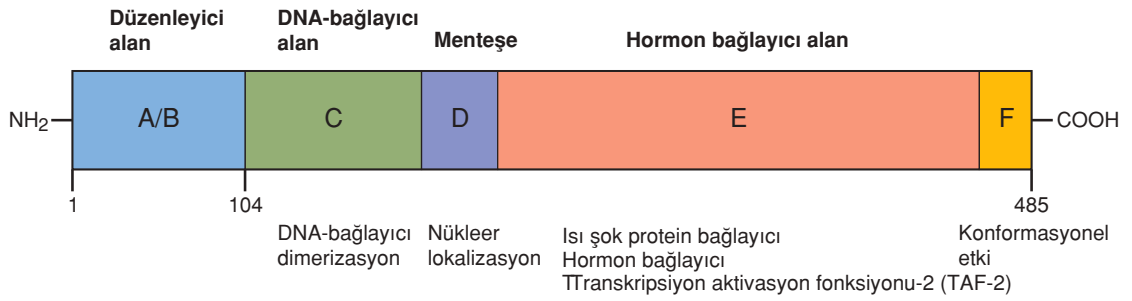


• • • • •
ŞEKİL 1.5

Östrojen Reseptör-alfa



Östrojen Reseptör-Beta



ŞEKİL 1.16

amino asit zinciri 1986'da tanımlanmıştır.⁵⁰⁻⁵² Östrojen reseptör- α , 6.kromozomun uzun kolunda yer alan bir gen tarafından 6.8 kilobazlık bir mRNA'dan sentezlenir.⁵³ 595 aminoasitten oluşan 66kDa moleküler ağırlığa sahiptir. α -reseptör yarı ömrü yaklaşık olarak 4-7 saattir; bu nedenle α -reseptörü hızlı döngülü bir proteindir. Daha yeni keşfedilen β -reseptörü 530 aminoasit içerir ve Alzheimer hastalığı ilişkili genlere yakın bir bölgede 14q23.2 kromozomda kodlanırlar.^{54,55} ER- β beş tane tam uzunlukta form da dahil olmak üzere birçok izoforma sahiptir.

Östrojen reseptör ilişkili yetim reseptörler tanımlanmıştır. Bunlar östrojen ilişkili reseptörler olarak adlandırılmışlardır (ERR α , ERR β , ve ERR γ). ERR α koaktivatör proteinler tarafından düzenlenebilir ve tipik steroid sinyal yollarıyla etkileşir.^{56,57} Bu yetim reseptörler birçok dokuda ekspresyon gösterir ve hedef hücrelerin kemik ya da meme dokusunda proliferasyon ya da farklılaşması gibi tipik östrojen aktivitesine katılabilirler. Ancak, östrojene bağlanmazlar ve endojen ligandları tanımlanmamıştır.

Nükleer reseptör süperailisinin üyelerinin multiple izoformlarla birbiriyle etkileşmesinin tanımlanmasıyla hikaye daha da karmaşıklaşmıştır.⁵⁸ Bu, fizyolojide ve hastalıklarda olası sinyal yolak sayısını arttırmıştır. Bu tartışmada, biz sadece biyolojik olarak en önemli izoformları belirteceğiz.

Östrojen reseptörleri, A ile F arasında adlandırılan, beş alanda altı bölgeye ayrılmıştır. ER- β , alfa östrojen reseptörü ile amino asit zinciri açısından DNA bağlayıcı alanda %96 ve hormon bağlayıcı alanda %60 benzerdir. Tüm karşılaştırma **Tablo 1.2**'de verilmiştir.^{54,59,60}

ER- α ve ER- β 'nın hormon bağlama karakteristikleri benzerdir ve bu durum benzer hormonlara benzer etki göstereceklerine işaret eder.⁶¹ Bu nedenle, iki reseptör de östrojen yanıt elementine benzer afiniteyle bağlanır ve her iki reseptörün östradiol afinitesi benzerdir. Ancak, yine de farklılıklar vardır; fitoöstrojenlerin ER- β için afinitesi ER- α 'dan daha fazladır. Diğer bir deyişle, östrojenik ajanlar reseptörlerinden birine tercihen bağlanma özelli-

Tablo 1.2 Hormon Bağlayıcı Alan

	ER- α ve ER- β Homolojisi (%)
Düzenleyici alan	18
DNA bağlayıcı alan	96
Menteşe	30
Hormon bağlayıcı alan	55
F bölgesi	18

tarda koaktivatör/korepresör varlığında hücre zayıf bir sinyale güçlü bir yanıt verebilir. Östrojen reseptörünün aktivasyonunun yollarından biri östrojen afinitesini arttırmaktır. Bu östrojenin bir etkisidir ve östradiol ile en fazla iken östriol ile en azdır. Östradiolün etkisi, bir alana bağlı iken başka bir alanda etki gösterebilmenin adı **kooperativite**dir. Afinitedeki artışın adı pozitif kooperativitedir. Pozitif kooperativitenin biyolojik avantajı hormon konsantrasyonunda meydana gelen küçük değişikliklere reseptörün yanıt yeteneğini arttırmasıdır. Kломifenin antiöstrojen etkilerinden biri düşük afiniteli durumdan yüksek afiniteli duruma geçişin inhibisyonu olan negatif kooperativitedir. Östradiol tarafından meydana getirilen görece uzun etki, reseptör tarafından elde edilen yüksek afinite ile sağlanır.

AF (aktivasyon fonksiyonu), DNA'ya bağlandıktan sonra gene transkripsiyonunu aktive eden reseptör parçasıdır. Ligand bağlanması, AF'nin görevlerini tamamlamasını sağlayan yapısal değişikliklere neden olur. AF-1, DNA ile füzyon halindeyken hormon yokluğunda transkripsiyonu uyarabilir; ayrıca tam reseptörde DNA bağlanmasını da destekler. AF-2 bağlı ligand tarafından etkilenir ve östrojen reseptörü tam aktivite için östrojen bağlanmasına bağımlıdır. AF-2 östrojen bağlanmasından sonra bir araya getirilen birçok ayrı elementten oluşur. AF-1 ve AF-2 aktiviteleri hedef hücrelerdeki promotorlara göre değişkenlik gösterir. Bu alanlar bağımsızca ya da birbiriyle hareket edebilir. Aslında, klasik östrojen bileşikleri (örneğin, östradiol) AF-1 ve AF-2'nin sinerjistik bir şekilde etki etmesini sağlayacak yapısal değişikliklere izin verir.

Bu nedenle, AF'lerin değişken aktiviteleri farklı hücrelerde farklı aktivitelere neden olur. Steroid hormon reseptör yanıtı dimerize steroid reseptörlerinin DNA

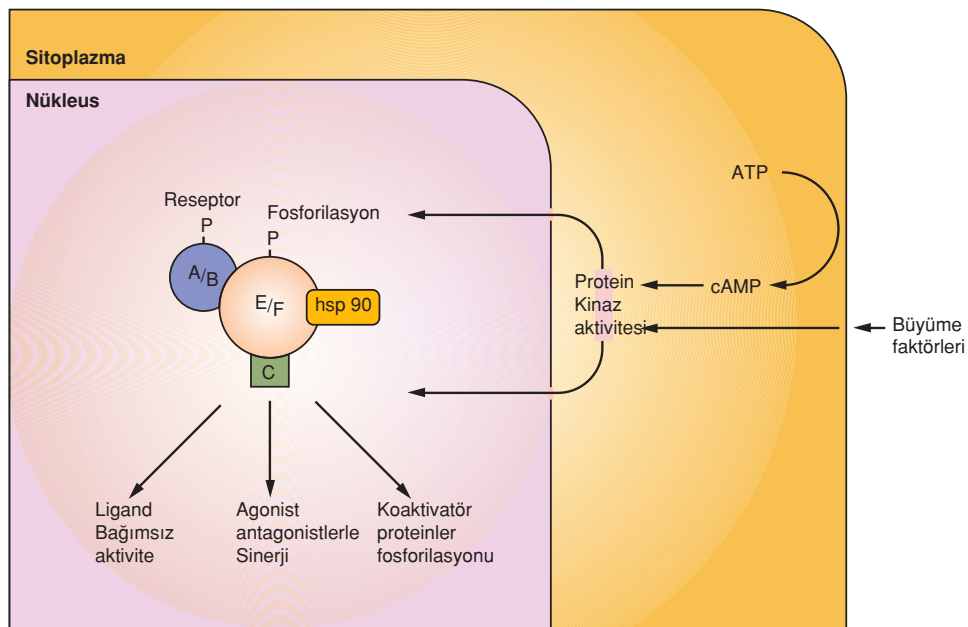
yanıt elementlerine bağlanmasına ek olarak transkripsiyon aktivasyonunu etkileyen diğer yollar (diğer protein transkripsiyon faktörleri ve koaktivatörler/korepresörler) tarafından düzenlenir.^{83,84} Bu önemli bir konsepttir. Aynı hormon farklı hücrelerde protein düzenleyicilerinin varlığına bağlı olarak farklı yanıtlar üretebilir ve yanıtlar kodüzenleyici proteinlerin posttranslokasyonel modifikasyonlarıyla değiştirilebilir.

Ligand Bağımsız Nükleer Aktivite

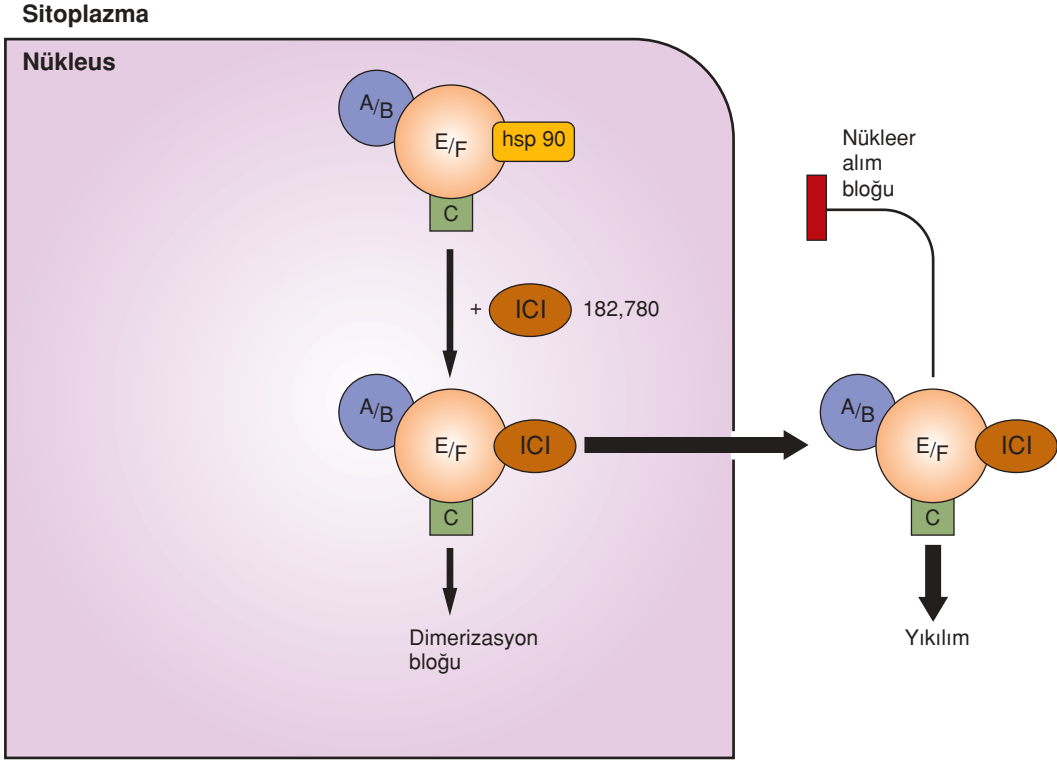
Spesifik reseptör alanlarının fosforilasyonu ve gen transkripsiyonunu etkileyen diğer peptitlerin fosforilasyonu önemli bir düzenleme mekanizmasıdır. Fosforilasyon hücre zarı reseptörü ve ligand bağlanmasıyla düzenlenirler, böylece hücre zarı ve bağlı ligandlar için steroid reseptör genleriyle iletişim için bir yol sağlanmış olur.

Siklik AMP ve protein kinaz A östrojen reseptör aktivitesini fosforilasyon ile arttırırlar. Bazı durumlarda fosforilasyon reseptör aktivitesini düzenlerken bazı durumlarda fosforilasyon, reseptörü düzenleyen spesifik peptitleri ya da koaktivatör/korepresörleri düzenler. Fosforilasyon steroid bağlanmasını takip eder ve hem sitoplazmada hem nükleusta gerçekleşir. Bu nedenle, fosforilasyon steroid reseptör kompleks aktivitesini arttırır (**Şekil 1.20**).

Reseptörün fosforilasyonu, molekülün transkripsiyon düzenleme etkisini arttırır. Büyüme faktörleri, genlerin sinerjistik aktivasyonuna ve hatta ligand bağımsız aktiviteye neden olan protein kinaz fosforilasyonunu uyarırlar. Epidermal büyüme faktörü (EGF), IGF-I, and transforme edici büyüme faktörü –alfa (TGF- α) östrojen yokluğunda AF-1 alanı aracılığıyla östrojen reseptörünü aktive eder. Büyüme faktörlerinin bu etkisi, saf antiöstrojenler tara-



• • • • •
ŞEKİL 1.20



•••••
ŞEKİL 1.27

Östrojen Agonist/Antagonistleri (Seçici Östrojen Reseptör Modulatörleri, SERMs)

Bu sınıftaki sentetik bileşiklerin karakteristik bir özelliği vardır: reseptöre bağlanma sonrası gerçekleşen yapısal değişiklik düzenleyici proteinlerin hücresel içeriğinden ve bu proteinlerin hangisinin seçildiğinden etkilenen modifiye bir etkiye neden olur. Tamoksifen aslında bu ailede yer almaktadır ve kullanımı endometriumu uyarımayan ilişkili ilaçların gelişimini uyardı. Raloksifen ve lasofoksifen gibi ajanlar uterus ve memede eş zamanlı antagonistik etkiye sahip iken belli hedef dokularda agonistik etkiye sahiptir.¹³⁶ Raloksifen kemik rezorbsiyonunu inhibe eder lipidleri iyileştirir (HDL üzerinde etkisi olmamasına rağmen)

İlaç-reseptör kompleksi ve spesifik dokuların hücresel içeriklerindeki yapısal değişikliklerin varyasyonları belli doku hedeflerinde yararlı etkiler geliştirilebilmesine (örneğin kemik) ve istenmeyen etkilerden kaçınılmasını (örneğin endometrial stimulasyon) sağlamaktadır. Östrojen reseptörüne raloksifen bağlandığı zaman meydana gelen özgül yapısal değişiklik AF-2 alanında gerekli koaktivatör proteinin katılımını engeller. Başlıca AF-2 gen transkripsiyonuna yanıt veren dokularda bu ajanlar östrojenik

aktiviteden yoksun olacaktır; ancak, uygun protein içeriğine sahip hücrelerde AF-1 mekanizması aracılığıyla östrojenik gen transkripsiyonu meydana gelebilir. Başlıca, östrojen reseptör betaya yanıt veren AF-1 aktivitesi olmayan ya da AF-1 ile etkileşen koaktivatör proteinlerin olmadığı dokularda, bu ajanlar saf östrojen antagonisti olacaktır.

Antiprogestinler

Progestinler ve mifepriston (RU-486) ya da onapriston gibi antiprogestinler benzer yapıda olan hormon duyarlı element reseptör kompleksleri oluştururlar, ancak antiprogestin kompleksi tam gen aktivasyonunu engelleyen farklı bir yapısal değişikliğe sahiptir (hormon bağlayıcı alanda).¹⁶⁵ RU-486, progesteron reseptörlerinin tamamı olmasa da bir kısım transkripsiyon aktivasyonunu aktive ettiği için bir miktar agonistik aktiviteye sahiptir; nihai biyolojik etki hedef dokudaki koaktivatör ve korepresörlerin içeriğine bağlıdır.¹⁶⁶ Mifepriston genel olarak düşük yapıcı etkisiyle bilinse de agonistik ve antagonistik kombine etkileri kontrasepsiyon, endometriozisin medikal tedavisi, doğum indüksiyonu, Cushing sendromu tedavisi, ve potansiyol olarak çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılabilmesini sağlamaktadır.

için gerekli olan heliks yapısını sağlar (Şekil 1.30). Tipik bir hayvan hücresi 10 milyon molekül kalmodulin içerir ve hücredeki total proteinin %1'idir. Kalsiyum düzenleyici bir protein olarak hücreiçi bir kalsiyum reseptörü olarak görev görür ve kalsiyum taşınmasını, enzim aktivitesini, kalsiyum tarafından düzenlenen siklik nükleotid ve glikojen metabolizmasını ve sekresyon ya da hücre motilitesi gibi süreçleri yönetir. Bu nedenle, kalmodulin kontraktıl olmayan dokularda kalsiyumun fonksiyonlarını düzenleyerek troponin C'ye benzer bir rol sergiler ve siklik AMP, kalsiyum ve kalmodulin ile beraber hücreiçi metabolik aktivite düzenlenmesinde görev alır.

GnRH, IP₃ ve 1,2-DG'yi ikincil mesajcılar olarak kullanan ve protein kinazı aktive eden kalsiyum bağımlı reseptörlere örnektir.¹⁹⁰ Bu yanıtlar bir G proteini gerektirir ve hücreiçi depolardan kalsiyumun siklik salınımıyla ve hücre zarındaki kanalların açılarak ekstraselüler kalsiyumun girişinin sağlanmasıyla ilişkilidir.

Kinaz Reseptörleri

İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü, EGF, platelet derivesi büyüme faktörü ve FGF reseptörleri tirozin kinazlardır. Tüm tirozin kinaz reseptörleri benzer bir yapıya sahiptir: ligand bağlanması için hücre dışı bir alan, transmembran bir alan ve sitoplazmik alan (Şekil 1.31). Özgün aminoasit sekansı ligand spesifitesini sağlayan

üç boyutlu yapıyı belirler. Transmembran alan çok korunmuş değildir (bu nedenle yapı olarak değişkendir). Sitoplazmik alan ligand bağlanmasına yapısal değişiklik ve otofosforilasyonla yanıt verir.

İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü için reseptörler iki α - ve iki β subünitesinin disülfid köprülerle oluşturduğu iki transmembran alan yapısı nedeniyle daha karışık bir yapıya sahiptir. Önemli otokrin ve parakrin fonksiyonlar, aktivin ve inhibin, için olan reseptörlerin spesifik protein kinazlardır.

Kinaz aktivitesi ayırıcı sekanslara gereksinim duyar; bu nedenle, sitoplazmik alandaki kinaz reseptörlerinde önemli derecede homoloji vardır. Bu kinazlar için substratların birçoğu kalsiyum mesajcı sistemi gibi diğer sistemlerdeki proteinler ya da enzimlerdir. Bu nedenle, kinaz reseptörleri G proteinlerini içeren diğer reseptör tarafından düzenlenen sistemlerle karşılıklı konuşabilirler.

TROPİK HORMON ETKİSİNİN DÜZENLENMESİ

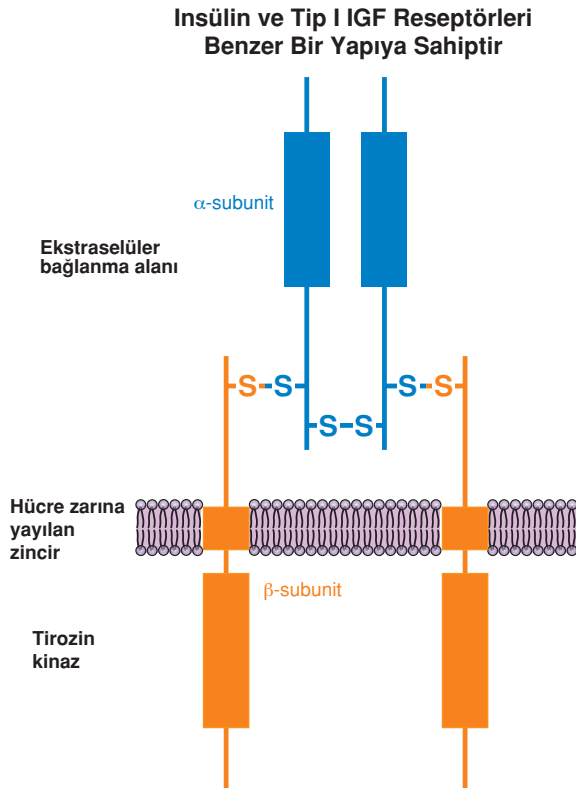
Hedef doku yanıtını azaltmada ya da arttırmada, peptit hormon mekanizmalarının düzenlenmesi önemli bir biyolojik sistemdir. **Tropik hormon aktivitesinin düzenlenmesi dört ana başlığa ayrılabilir:**

1. Otokrin ve parakrin düzenleyici faktörler
2. Tropik hormonların heterojenitesi
3. Reseptörlerin aşağı-yukarı regülasyonu
4. Adenilat siklaz regülasyonu

Otokrin ve Parakrin Düzenleyici Faktörler

Büyüme faktörleri, üretildikleri hücrede ya da yakındaki hücrelerdeki aktiviteyi düzenleyen polipeptitlerdir; bu nedenle, bu moleküller otokrin ve parakrin düzenleyicilerdir. Bu tip düzenleyici faktörler (şimdilik farklı bir biyolojik aile) lokal gen ekspresyonu ya da protein translasyonu ile üretilirler ve hücre zarındaki reseptöre bağlanarak işlev görürler. Reseptörler genellikle bağlanma sonrası meydana gelen yapısal değişiklikler tarafından uyarılan ve otofosforilasyonu uyarayan hücreiçi bir tirozinkinaz komponenti içerir. Ancak, bazı faktörler siklik AMP ya da IP₃ gibi ikincil mesajcılarla çalışır. Büyüme faktörleri, mitogenesis, doku ve hücre farklılaşması, kemotaksik etkiler ve angiogenesis gibi çeşitli doku fonksiyonlarında yer alır. Üreme fizyolojisinde yer alan büyüme faktörleri arasında aktivin, inhibin, antimüllerian hormon (AMH), IGF-I, IGF-II, TGF- β , FGF, ve EGF yer alır.

Büyüme faktörlerine ek olarak başta sitokinler olmak üzere çeşitli immun faktörler overyan steroidogenezi düzenler. Bu faktörlerden interlökin-1, tümör nekrozis faktörü ve interferon insan foliküler sıvısında bulunurken genel olarak steroidogenezi inhibe ederler. Mitogenezinin mey-



• • • • •
ŞEKİL 1.31

salınması).^{237,240} bu nedenle, giriş kaplanmış oyuklarla (endositoz) ve endoplazmik retikulumdan hücre zarına dışarı atılım kaveolalar aracılığıyla olur (ekzositoz).

Yeni LDL reseptörlerinin sentezi ve eklenmesi gonadlarda LH'nın ve adrenallerde ACTH'n görevidir. Bu süreç görece hızlıdır. Kaplanmış oyuk sisteminin 30-90 dakika içerisinde toplam plazma miktarı kadar hücre yüzeyinin devrini sağladığı hesaplanmaktadır.²⁴⁶ LDL reseptörü 20 saatlik ömrü boyunca 10 dakikalık sürelerde yüzlerce defa tekrarlanacak olan döngüsünü gerçekleştirir.²⁴⁷ LDL reseptörlerinde meydana gelen genetik defektler internalizasyonda başarısızlığa ve hiperlipide-miye neden olur.

Anahtar Noktalar: Aşağı Regülasyon

Aşağı regülasyon sürekli uyarım varlığında yanıtta meydana gelen azalmadır. Aşağıdaki mekanizmalardan herhangi birini içerebilir:

- Reseptörün sitoplazmik segmentinin otofosforilasyon ile desensitizasyonu
- Reseptörlerin internalizasyon ile kaybolması, görece yavaş bir mekanizma
- Adenilat siklaz enziminin düzenleyici ve katalitik subünitelerinin ayrılması
- Hücre içi düzenleyici anahtar proteinlerde değişiklikler

Tropik Hormon Etkisinin Düzenlenmesi

Tropik hormonların etkisinin düzenleme mekanizmalarından birisi adenilat siklaz düzeyinde eşleşme ile meydana gelen stimülasyon ve inhibisyon aracılığıyla. LH korpus luteumda steroidogenezi uyarır ve adenilat siklazın katalitik ünitesinin düzenleyici ünitelerle eşleşmesiyle çalışır. Prostaglandin F_{2a} spesifik reseptörlere bağlanarak luteal steroidogenezi engelleyen direkt bir luteolitikdir. Bu luteolitik etki katalitik üniteyle düzenleyici ünitenin ayrılmasıyla oluşan inhibitör bir etkiyle meydana gelir, bu nedenle gonadotropin etkisiyle etkileşir.

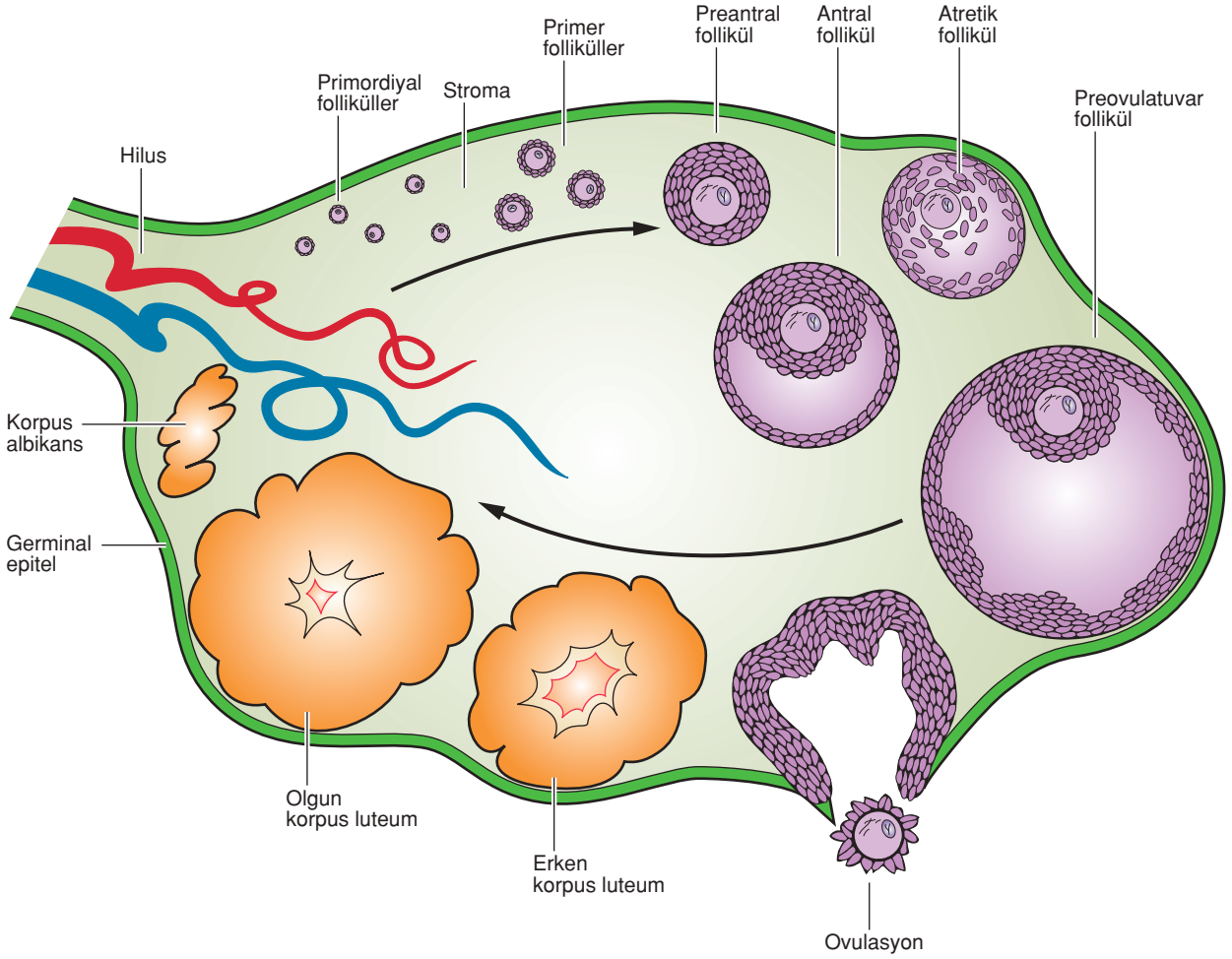
Gonadotropin gibi tropik hormonların konsantrasyonunun artması reseptörlerin internalizasyonundan bağımsız olarak direkt adenilat siklaz desensitizasyonu ile ilişkilidir. Desensitizasyon, daha yavaş olan ve gerçek reseptör kaybıyla giden internalizasyona göre hızlıdır ve reseptör kaybı yaşanmaz. Uzmanmış agonist maruziyeti sonrası meydana gelen desensitizasyon reseptör fosforilasyonunu içerir (reseptörü G proteininden ayırır). G protein ailesinin bir üyesi olan LH/hCG reseptörü LH/hCG maruziyetine yanıt olarak reseptörün C-ucu sitoplazmik kuyruğunun fosforilasyonunu içeren bir süreçle desensitizasyon/ayrılmaya uğrar.^{248,249} Devam eden GnRH

stimülasyonuna bağlı olarak meydana gelen desensitizasyon yanıtı normal endojen GnRH sekretuar ritmiyle geri dönebilmektedir.²⁵⁰

Desensitizasyon ayrıca steroidogenezi düzenleyen hücre içi anahtar proteinleri etkileyen enzimsel değişiklikleri takip edebilir. Mitojen aktivasyonu (aktif protein kinaz-MAPK) SF-1 düzeylerini artırır ve sonuçta kolesterolün steroid sentezi için hücrelere taşınması için elzem olan StAR ekspresyonu zayıflar.²⁵¹

KAYNAKLAR

1. Ryan KJ, Biological aromatization of steroids, *J Biol Chem* 234:268, 1959.
2. Ryan KJ, Smith OW, Biogenesis of steroid hormones in the human ovary, *Recent Prog Horm Res* 21:367, 1965.
3. Miller WL, Mitochondrial specificity of the early steps in steroidogenesis, *J Steroid Biochem Mol Biol* 55:607, 1995.
4. Stocco DM, Clark BJ, Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells, *Endocr Rev* 17:221, 1996.
5. Miller WL, Steroidogenic enzymes, In: Flück CE, Miller WL, eds. *Disorders of the Human Adrenal Cortex*, Vol. 13, Karger, Basel, 2008, p. 1.
6. Kim CJ, Lin L, Huang N, Quigley CA, Avruskin TW, Achermann JC, Miller WL, Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc, *J Clin Endocrinol Metab* 93:696, 2008.
7. Liscum L, Dahl NK, Intracellular cholesterol transport, *J Lipid Res* 33:1239, 1992.
8. Reaven E, Tsai L, Azhar S, Cholesterol uptake by the "selective" pathway of ovarian granulosa cells: early intracellular events, *J Lipid Res* 36:1602, 1995.
9. Clark BJ, Wells J, King SR, Stocco DM, The purification, cloning, and expression of a novel LH-induced mitochondrial protein in MA-10 mouse Leydig tumor cells: characterization of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR), *J Biol Chem* 269:28314, 1994.
10. Clark BJ, Soo SC, Caron KM, Ikeda Y, Parker KL, Stocco DM, Hormonal and developmental regulation of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein, *Mol Endocrinol* 9:1346, 1995.
11. Manna PR, Wang XJ, Stocco DM, Involvement of multiple transcription factors in the regulation of steroidogenic acute regulatory protein gene expression, *Steroids* 68:1125, 2003.
12. Miller WL, StAR search—what we know about how the steroidogenic acute regulatory protein mediates mitochondrial cholesterol import, *Mol Endocrinol* 21:589, 2007.
13. Bose M, Whittall RM, Miller WL, Bose HS, Steroidogenic activity of StAR requires contact with mitochondrial VDAC1 and phosphate carrier protein, *J Biol Chem* 283:8837, 2008.
14. Lin D, Sugawara T, Strauss JF III, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL, Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis, *Science* 267:1828, 1995.
15. Tee M, Lin D, Sugawara T, Holt JA, Guiguen Y, Buckingham B, Strauss JF III, Miller WL, T-A transversion 11 bp from a splice acceptor site in the human gene for steroidogenic acute regulatory protein causes congenital lipid adrenal hyperplasia, *Hum Mol Genet* 4:2299, 1995.
16. Bose H, Pescovitz OH, Miller WL, Spontaneous feminization in a 46,XX female patient with congenital lipid adrenal hyperplasia due to a homozygous frameshift mutation in the steroidogenic acute regulatory protein, *J Clin Endocrinol Metab* 82:1511, 1997.
17. Tee MK, Dong Q, Miller WL, Pathways leading to phosphorylation of P450c17 and to the posttranslational regulation of androgen biosynthesis, *Endocrinology* 149:2667, 2008.
18. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Amarneh B, Ito Y, Fisher CR, Michael MD, Mendelson CR, Bulun SE, Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis, *Endocr Rev* 15:342, 1994.
19. Simpson ER, Misso M, Hewitt KN, Hill RA, Boon WC, Jones ME, Kovacic A, Zhou J, Clyne CD, Estrogen—the good, the bad, and the unexpected, *Endocr Rev* 26:322, 2005.
20. Jones MEE, Boon WC, McInnes K, Maffei L, Carani C, Simpson ER, Recognizing rare disorders: aromatase deficiency, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:414, 2007.
21. Sebastian S, Bulun SE, A highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aromatase) gene revealed by the human genome project, *J Clin Endocrinol Metab* 86:4600, 2001.
22. Labrie F, Luu-The V, Lin S-X, Simard J, Labrie C, Role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues, *Trends Endocrinol Metab* 11:421, 2000.



• • • • •
ŞEKİL 2.5

rasyon paterni gerçekleşir.¹⁰⁵ Korpus luteum, luteolizde görevli makrofaj ve monositlere sinyal gönderen ve aktive eden, eozinofil ve T lenfositleri kendine çeker. Fakat bu immün mekanizma sadece bir iyileşme ve tamir cevabı olarak görülmemeli, aynı zamanda ovaryan fonksiyon için önemli bir düzenleyici (sitokin ve büyüme faktörleri salınımını da içeren) sistem olarak düşünülmelidir.¹⁰⁴

KAYNAKLAR

- Graham H, *Eternal Eve, The History of Gynaecology & Obstetrics*, Doubleday & Company, Inc., Garden City, 1951.
- Magner LN, *A History of Medicine*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992.
- Short RV, The discovery of the ovaries, In: Zuckerman S, Weir BJ, eds. *The Ovary*, 2nd ed, Vol. 1, Academic Press, New York, 1977, p. 1.
- Rabinovici J, Jaffe RB, Development and regulation of growth and differentiated function of human and subhuman primate fetal gonads, *Endocr Rev* 11:532, 1990.
- Motta PM, Nottola SA, Familiari G, Makabe S, Stallone T, Macchiarelli G, Morphodynamics of the follicular-luteal complex during early ovarian development and reproductive life, *Int Rev Cytol* 223:177, 2003.
- Yoshinaga K, Hess DL, Hendrickx AG, Zamboni L, The development of the sexually indifferent gonad in the prosimian, *Galago crassicaudatus crassicaudatus*, *Am J Anat* 181:89, 1988.
- Nishino K, Yamanouchi K, Naito K, Tojo H, Characterization of mesonephric cells that migrate into the XY gonad during testis differentiation, *Exp Cell Res* 267:225, 2001.
- Wrobel KH, Hees I, Schimmel M, Stauber E, The genus *Acipenser* as a model system for vertebrate urogenital development: nephrostomial tubules and their significance for the origin of the gonad, *Anat Embryol* 205:67, 2002.
- Motta PM, Makabe S, Nottola SA, The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary, *Hum Reprod Update* 3:281, 1997.
- Chi L, Itäranta P, Zhang S, Vainio S, Sprouty2 is involved in male sex organogenesis by controlling fibroblast growth factor-induced mesonephric cell migration to the developing testis, *Endocrinology* 147:3777, 2006.
- Pereda M, Zorn T, Soto-Suazo M, Migration of human and mouse primordial germ cells and colonization of the developing ovary: an ultrastructural and cytochemical study, *Microsc Res Tech* 69:386, 2006.
- Baker TG, A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries, *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 158:417, 1963.
- Wylie C, Germ cells, *Cell* 96:165, 1999.
- Motta PM, Nottola SA, Makabe S, Natural history of the female germ cell from its origin to full maturation through prenatal ovarian development, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 75:5, 1997.
- Runyan C, Schaible K, Molyneux K, Wang Z, Levin L, Wylie C, Steel factor controls midline cell death of primordial germ cells and is essential for their normal proliferation and migration, *Development* 133:4861, 2006.
- Meyts ER, Jorgensen N, Muller J, Skakkebaek NE, Prolonged expression of the c-kit receptor in germ cells of intersex fetal testes, *J Pathol* 178:166, 1996.
- Shibanuma K, Tong Z-B, Vanderhoof VH, Vanevski K, Nelson LM, Investigation of *KIT* gene mutations in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure, *BMC Womens Health* 2:8, 2002.
- Best D, Sahlender DA, Walther N, Peden AA, Adams IR, Sdmgl1 is a conserved transmembrane protein associated with germ cell sex determination and germline-soma interactions in mice, *Development* 135:1415, 2008.
- Nef S, Schaad O, Stallings NR, Cederroth CR, Pitetti JL, Schaer G, Malki S, Dubois-Dauphin M, Boizet-Bonhoure B, Descombes P, Parker KL, Vassalli JD, Gene expression during sex determination reveals a ro-

Sekretuar Faz

Yumurtlamadan sonra, endometriyum şimdi östrojen ve progesteron aktivitesine karşı kombine bir reaksiyon gösterir (Şekil 3.7). En etkileyici olanı, toplam endometrial yüksekliğin, östrojen varlığının devam etmesine rağmen kabaca preovülator boyutunda (5–6 mm) sabitlenmesidir. Epitel proliferasyonu ovulasyondan 3 gün sonra kesilir.²³ Endometrial hücrelerde progesteron reseptörü ekspresyonu, foliküler fazda östrojenlerin östrojen reseptörü- α (ER- α) ile yükselmesiyle uyarılarak luteal fazda artmış progesteron yanıtına yol açar.²⁴ Tersine, endometrial hücrelerde ER- α ekspresyonu, progesteron reseptörleri yoluyla progesteron tarafından inhibe edilir.²⁵

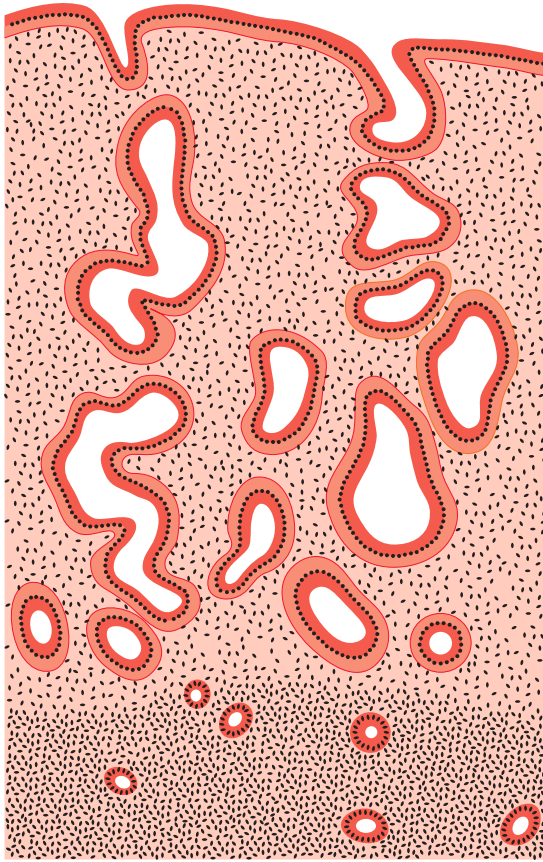
Progesteron eylemi, endometriyumun salgılama aşamasında geçirdiği ve embriyo implantasyonu için hazırlanmaya yönelik olan değişikliklerin merkezindedir. Progesteronun endometrial epitel ve stromal hücreler üzerindeki farklı etkilerinin PR-A ve PR-B ekspresyonu ve fonksiyonundaki hücre tipine özgü farklılıklar nedeniyle olduğu düşünülmektedir. PR-A ve PR-B, proliferatif faz sırasında endometrial epitelde bulunur ve östrojen tarafından PR ekspresyonunun bilinen indüksiyonu ile tutarlı olarak artan östrojen seviyeleri ile artar. Endometrial epitel kompartmanında PR-A seviyeleri salgılama fazının

sonuna doğru düşerken, PR-B seviyeleri sabit kalırken, PR-B'nin glandüler sekresyonun kontrolünde rol oynadığını düşündürmektedir.

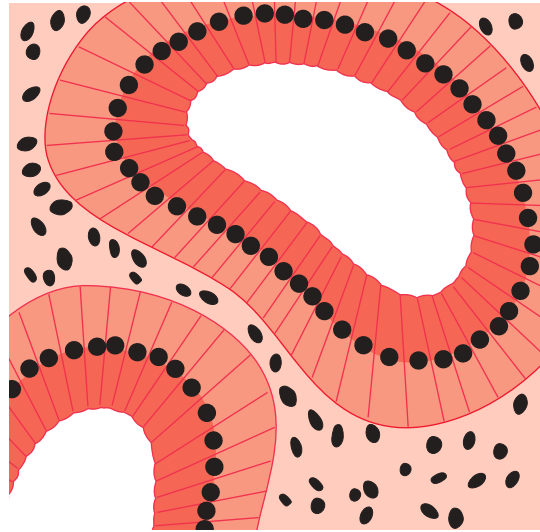
Stromal hücre bölmesinde, aksine, PR-A, menstrüel döngü boyunca baskın izoformdur; bu, muhtemelen karar verme ve gebelik oluşumunu desteklemek için bu bölmedeki progesteron-PR-A sinyalinin uzatılması gerekliliğini yansıtır.^{26,27}

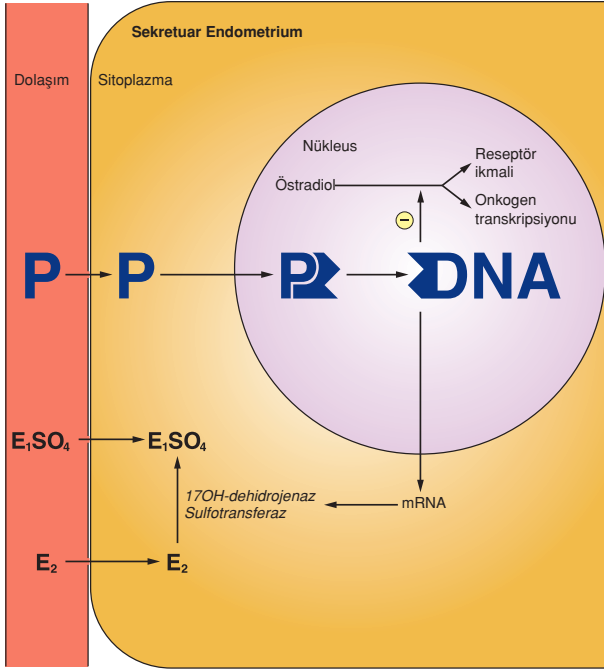
Uterusta progesteronun etkisi, acil kontrasepsiyon ve nakavt fareler için acil kontrasepsiyon için Mifepriston (RU486) gibi PR antagonistlerini kullanan çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. RU486'nın orta veya geç foliküler fazda düşük dozlarda uygulanması, endo-deneme olgunlaşmasını geciktirerek kısırlığa neden olurken, LH dalgalanmasını geciktirir ve daha yüksek dozlarda yumurtlamayı inhibe eder.^{28,29} Hamilelik sırasında verilirse, gebelik yaşına bağlı olarak kürtaj, fetal kayıp veya doğuma neden olur.^{30,31}

PR ekspresyonunda kusurları barındıran genetik fare modelleri, uterusta progesteron eylemlerine aracılık etmede PR'lerin kritik rollerinin diseke edilmesinde etkili olmuştur. Global PR nakavtına sahip fareler, yumurtlama ve implantasyondaki kusurlar nedeniyle kısırdır. Endometriyumları hipertrofi ve glandüler epitelde inflamasyon ile karakterizedir ve desidüalize olmayı başaramaz.³²



Erken Sekretuar





• • • • •
ŞEKİL 3.13

sentezini uyarır. VEGF ekspresyonu ayrıca hipoksi tarafından uyarılır, özellikle endometriyal yıkım, yeni kan damarı gelişimi ve yeni proliferatif fazda östrojene cevap olarak salınan büyüme faktörlerine bağımlı endometriyal re-epitelizasyon sırasındaki hipoksi bu süreçte önemlidir.^{108,109}

Anjiyogenez, diğer birçok büyüme faktöründen ve fibronektin ve prostaglandin gibi diğer maddelerden de etkilenir. Özellikle fibroblast büyüme faktörü ailesi, endotel hücreleri ve endometrial stromal hücreler için yüksek oranda mitojeniktir. Anjiyopoietinler, apoptozu önleyerek ve kan damarlarını stabilize ederek endometriyumu korur. Endometrium ayrıca inhibitör proteinler üretir ve kan damarlarının son büyümesi, inhibitör ve uyarıcı faktörler arasındaki dengeyi yansıtır.

Tüm endometrial ve myometrial hücrelerde, östrojen reseptörü ekspresyonu geç proliferatif fazda maksimuma ulaşır.^{110,111} Konsantrasyon, glandüler epitelde en yüksektir. Erken salgılama aşamasında, östrojen reseptörü ifadesi azalır, bunu takiben orta ve geç salgılama fazlarında bir artış olur. Bu değişiklikler östradiolde (östrojen reseptörü ekspresyonunu artırır) ve progesteronda (östrojen reseptörü ekspresyonunu azaltır) döngüsel değişiklikleri yansıtır. Her ne kadar östrojen reseptörü-beta, insan endometriyumunda mevcut olsa da, östrojen reseptörü-alfa daha az belirgindir ve geç sekretuar döneminde endometrial vaskülatürde baskın östrojen reseptörü haline gelmesi dışında, döngü boyunca daha az değişiklik gösterir.¹¹² Proliferasyonun östrojen ile stimülasyonu çoğunlukla östrojen reseptörü-alfa ile düzenlenir.

Endometriyal glandular epitelde progesteron reseptörü ekspresyonu, geç proliferatif ve erken sekretuar fazlarda (progesteronun östrojen tarafından uyarılmasını yansıtan şekilde) en yüksek seviyeye ulaşır ve daha sonra sekretuar fazın orta noktasında neredeyse saptanamayan seviyelere düşer. Endometriumdaki stromal hücreler, menstrual siklus sırasında progesteron reseptörlerinde sadece küçük dalgalanmalar gösterir. Progesteron reseptörleri desidüal epitel hücrelerinde bulunmamasına karşın, desidüal stromal hücreler yoğun progesteron reseptörü bulundurulur.

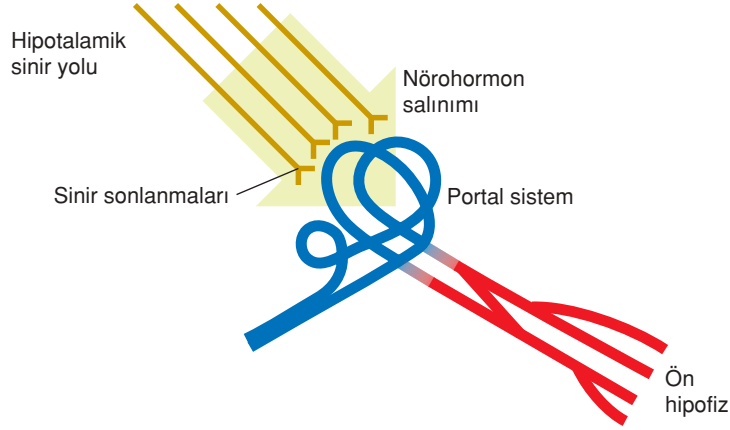
Uterusun düz kas hücreleri, menstrual siklus boyunca güçlü progesteron reseptörü ekspresyonu gösterir. Uterusun büyümesi ve fonksiyonundaki olayların çoğu, östrojen ve progesteron arasındaki etkileşim ile düzenlenir. Genel olarak, progesterone östrojenin proliferasyon ve metabolizma stimülasyonunu antagonize eder. Bu antagonizm, progestinlerin östrojen reseptörü üzerindeki etkileriyle (seviyelerde bir düşüş), hücrelerden östrojen atılımına yol açan enzimler üzerindeki etkileri ve onkogenlerin östrojen aracılı transkripsiyonunun progesteron baskılanması ile açıklanabilir.

Androjen reseptörü, menstrüel siklusun her aşamasında endometriyumda, menopoz sonrası endometriyumda ve gebeliğin desidüasında bulunur.¹¹³ Şaşırtıcı bir şekilde, androjen reseptörü konsantrasyonu döngü boyunca sabittir. Androjenler östrojenin endometriyum üzerindeki proliferatif etkilerini baskılamaktadır ve deneysel kanıtlar, antiprogestational ajanlar tarafından indüklenen endometriyum üzerindeki bastırıcı etkilerin androjen reseptörünün aracılık ettiğini göstermektedir.¹¹⁴

Endometriumun karmaşıklığı, tamamlayıcı DNA mikrodizi çalışmalarının sonuçlarına bakılarak takdir edilebilir. Menstrüasyonla ilgili endometriyal yıkıma yönelik tek bir girişimde, tiroid hormon sentezi ve metabolizması dahil 131 biyokimyasal yolda yer alan 571 transkript tanımlanmıştır!¹¹⁵ Gen ekspresyonu çalışmaları, spesifik hormonlar ve farmakolojik ajanlarla ilişkili kalıpları oluşturmaya yeni başlamaktadır.¹¹⁶

Desidua

Desidua gebeliğin özelleşmiş endometriyumudur. Desidua terimi, dökülme veya düşme anlamına gelen ve endometriyumun periyodik eğimini yansıtan, tıpkı gelecek sezonda hayatını korumak için gerekli olan yeni yaprakları yetiştirmek için yapraklarını döken bir ağaç gibi, Latince fiil *déciduus*'tan türetilmiştir. Decidualization, endometrial stromal hücrelerin desidüal hücrelere transformasyon işlemidir, bu implantasyon embriyosunu ve hamileliği desteklemek için gereklidir. Fetoplasental ünite ile anne arasındaki biyokimyasal diyalog, desiduada ileri geri geçmelidir. Desidua'nın klasik görünüşü, anatomik diyagramlarda küçük, etkin olmayan ince çizgisel tanımlanmasına uymaktadır. Artık desiduanın kuvvetli ve aktif bir doku olduğunu biliyoruz.



• • • • •
ŞEKİL 4.1

ları normale dönmektedir. Böylece ön hipofiz hipotalamustan salgılanan ve portal dolaşım ile ön hipofize ulaşan nörohormonların kontrolü altındadır. Hipofizden hipotalamusa doğru giden geri kan akımı da hipofizer hormonların hipotalamus üzerindeki feedback etkisinden sorumludur (Şekil 4.1). Hipofiz bezi ayrıca inferior hipofizer arterin dalları olan arka hipofizdeki küçük arterler tarafından da ek olarak beslenir.

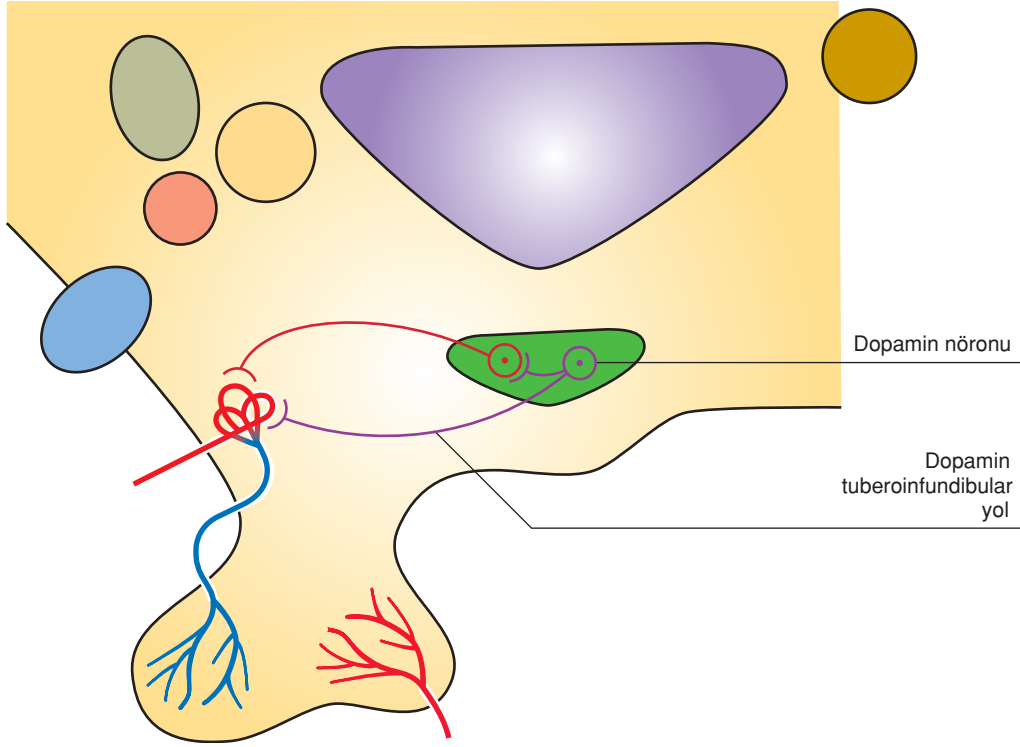
• • • NÖROHORMON KAVRAMI

Hipotalamus, hipofiz bezinin ön ve arka kompartmanlarının fonksiyonlarını kontrol eder. Hipotalamus tarafından oluşturulan hipofiz etkisi, hipotalamustan salgılanan ve portal dolaşım aracılığıyla ön hipofizdeki hedef hücrelerine ulaşan maddelerin kontrolü ile sağlanmaktadır. Gerçekten de hipofizer hücre proliferasyonu ve gen ekspresyonu hipotalamik peptidler ve onların reseptörleri tarafından kontrol edilir. Daha önce değinilen hipofiz sapı kesilmesi deneylerine ek olarak, ön hipofizin farklı bir alana transplantasyonu (böbrek kapsülünün altı gibi) gonadal fonksiyonların sona ermesine neden olmaktadır. Ektopik odağa implante edilen bez median eminensin altındaki bir bölgeye portal sistemin rejenerasyonunu takiben reimplante edildiğinde hipofizer fonksiyonlarda normale dönüş görülmüştür. Beynin bir başka bölgesine reimplante edildiğinde gonadotropik fonksiyonlarda normale dönüş gözlenmemesi, bazal hipotalamusu direne eden akımın çok özel olduğunu gösterir. Ön hipofizdeki laktotrop hücreler tarafından prolaktin salgılanmasının kontrolü ise bu pozitif etki paterninin dışında kalmaktadır. Hipofiz sapının kesilmesi ve transplantasyonu, negatif inhibitör hipotalamik kontrolü gösterir şekilde ön hipofizden prolaktin salını-

mında artışla sonuçlanmıştır. Buna ek olarak ön hipofiz doku kültürleri hipotalamik doku ya da ekstresi olmadığında prolaktin salgılamaktadır.

Hipotalamus kaynaklı nöroendokrin faktörler hipotalamik nörohormonlar olarak kabul edilir ve ön hipofiz hormonlarından gonadotropinler (folikül stimulan hormon [FSH] ve luteinizan hormon [LH]) üzerine, büyüme hormonu (GH) üzerine, tiroid uyarıcı hormon (TSH) üzerine ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) üzerine indükleyici etkisi mevcuttur. Hipotalamik nörohormonlar, ön hipofizdeki ilgili hedef hücre popülasyonlarına göre adlandırılır; örneğin, ön hipofiz gonadotropik hücrelerin (FSH ve LH üreten hücrelerin) işlevini kontrol eden hipotalamik sinyal gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) olarak adlandırılır. Hipofiz adrenokortikotropik (adrenokortikotroflar, ACTH üreten hücreler) ve tirotropik (TSH üreten tirotrof hücreleri) hücrelerin işlevini kontrol eden nörohormonlara sırasıyla CRH (kortikotropin salgılatıcı hormon) ve TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) denir. Hipofiz laktotrofları tarafından prolaktin salgılanmasını kontrol eden hipotalamik nörohormona prolaktin inhibe edici hormon denir, ancak daha yaygın olarak dopamin olarak kabul edilir. İlginç olan, hipotalamik nörohormonların spesifik hedef hücreleri dışındaki hücrelerin işlevini etkileyebilmesidir. Örneğin, CRH, ACTH sekresyonunun ana düzenleyicisi olsa da, sempatik sinir sistemini de aktive edebilir ve göreceğimiz gibi, hipotalamik CRH, kısmen GnRH'nin endorfin inhibisyonunun aracılık ettiği bir eylem olan gonadotropin sekresyonunu baskılayabilir.

Hipofiz üzerindeki etkilerine ek olarak, salgılatıcı hormonların birçoğu için beyinde davranışsal etkiler gösterilmiştir. TRH, bir dizi ilacın sedatif etkisini antagonize eder ve ayrıca insanlarda doğrudan antidepresan etkiye sahiptir. GnRH erkek ve dişi hayvanlarda çiftleşme davranışını uyarır.¹



• • • • •
ŞEKİL 4.8

Ön hipofizinin ve GnRH nöronlarının kendine has pulsatil paternleri vardır. Her ne kadar belirgin büyüklükteki atımlar GnRH ile ilişkilendirilmiş olsa da, düşük amplitüdlü ama yüksek frekanslı atımlar ön hipofizden spontan sekresyonu temsil etmektedir (en azından in vitro izole hipofizdeki çalışmalarda gösterildiği üzere).⁵⁴ Bunun fizyolojik olarak önemi bilinmemektedir ve günümüzde hipofizer salgılama paterninin GnRH'yi yansıttığı düşünülmektedir. GnRH'nin pulsatil salınımı hipotalamusta epizodik GnRH-I geni ekspresyonu ile koreledir.⁸ GnRH-I genindeki bu promoter bölge salgılanmanın pulsatil tabiatından sorumlu olup, transkripsiyon faktörlerinin olağan dizisi tarafından düzenlenir.⁵⁵

GnRH Atımlarının Kontrolü

Menstrüel siklusun normal olarak devam edebilmesi için, GnRH pulsatil salınımının kritik bir frekans ve amplitüd aralığında olması gerekir. Pulsatil, ritmik aktivite GnRH nöronları için bir intrinsek özelliktir ve çeşitli hormonların ve nörotransmitterlerin etkileri modülatör olarak görülmelidir.⁵⁶

Dopamin Yolu

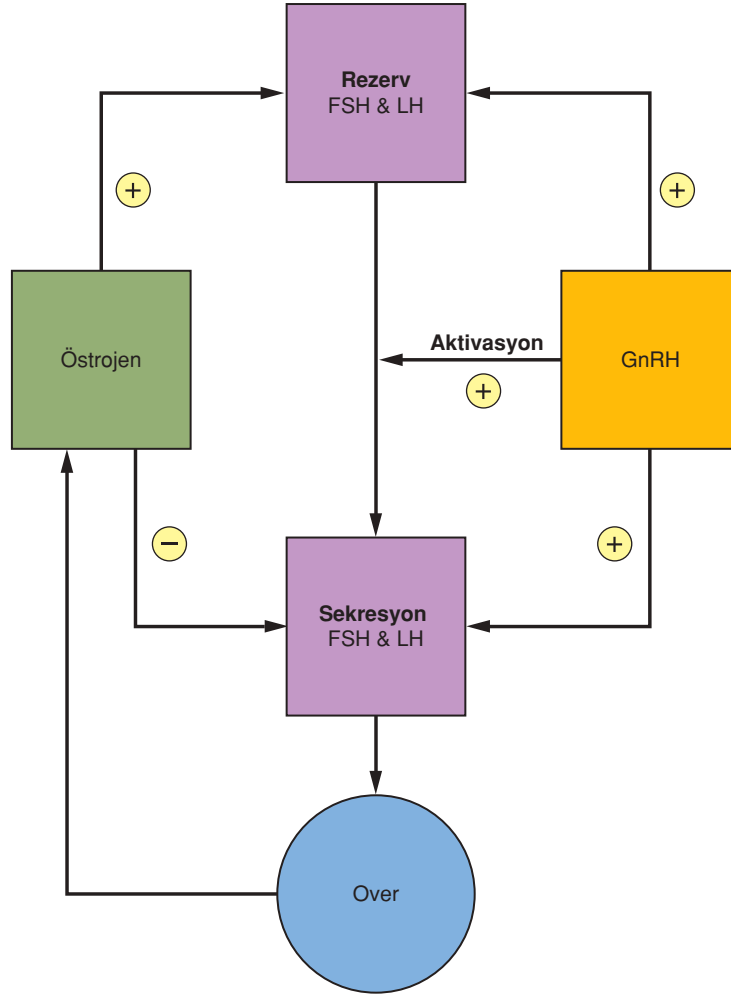
Dopamin sentezleyen hücre gövdeleri arkuat ve paraventriküler nükleuslarda bulunur (Şekil 4.8). Dopaminin tuberoinfundibular yolu medial bazal hipotalamustan

başlar ve kısa akson uçları median eminense sonlanarak hipofizdeki ana dopaminerjik etkiyi sağlar.

Dopamin intravenöz olarak verildiğinde hem erkek hem de kadınlarda dolaşan Prolaktin ve gonadotropin düzeylerinde düşmeye neden olur.⁵⁷ Dopamin ön hipofizdeki gonadotropin salgısı üzerine direkt etki göstermez; dolayısıyla bu etki hipotalamusta GnRH salınımına bağlıdır. Dopamin direkt olarak portal dolaşıma verildiğinden bir nörohormon gibi davranır. Bu nedenle dopamin arkuat GnRH aktivitesini direkt olarak inhibe edebileceği gibi, portal dolaşımla direkt ve spesifik olarak da hipofizer prolaktin salgısını inhibe edebilir. Hipotalamustaki tuberoinfundibular yol santral sinir sistemindeki tek dopamin yolu olmayıp hipotalamustaki iki ana dopamin yolundan biridir. Ancak, Prolaktin salınımını direkt olarak etkileyen yol budur. Ek olarak, hipofizinin orta lobuna salınan Prolaktin, melanosit-uyarıcı hormon (MSH) salınımını da baskılar.

Norepinefrin Yolu

Norepinefrin sentezleyen hücre yapılarının büyük bir bölümü mezensefalon ve beyin sapının alt kısımlarında bulunmaktadır (Şekil 4.9). Bu hücreler aynı zamanda serotonin sentezinden de sorumludur. Amin transportunda rol oynayan nöronların aksonları ön beyin medial bölümünden başlayarak, hipotalamus dahil olmak üzere beyin birçok bölgesine dağılırlar.



• • • • •
ŞEKİL 4.20

başında östrojen düşük iken gerek salgılanan, gerekse depo gonadotropin düzeyleri düşüktür. Östradiol düzeylerinin yükselmesi ile birlikte depo gonadotropin düzeyinde büyük bir yükselme görülürken, salgılanan miktar çok az değişir. Sonuç olarak erken foliküler evrede östrojenin pozitif geriye dönük etkisine bağlı olarak gonadotropin sentez ve depolanması artarak, midsiklustaki pik için kaynak oluşturur. Prematür gonadotropin salgılanması, östradiolün hipofizin GnRH'e sekretuar yanıtını azaltmasıyla (inhibitör) önlenir.

Midsiklus yaklaşırken gonadotropinlerin GnRH'e yanıtı ilk yanıtlardan daha büyük olur, bu her yanıtın sadece gonadotropinlerin salgılanmasını değil, bunun yanı sıra bir sonraki yanıt için depolanan miktarda da aktive ettiğini işaret etmektedir. Bu GnRH'in sensitizasyon veya kendini hazırlama etkisi kendi reseptörlerinde artışı da kapsar ve östrojenin varlığı gerekir.^{142,143} Östrojenin kendisi GnRH reseptörlerini arttırabilecek yetenektedir.^{80,144} Midsiklustaki bu östrojen artışı gonadatropları da bir sonraki GnRH cevabına hazırlar.

Maymunlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda hipotalamus çıkarıldıktan sonra değişmeyen GnRH durumunda midsiklusta LH pikinin görülmesi, LH pikinin nedeninin östradiolün ön hipofizdeki pozitif geriye dönük etkisine bağlı olduğunu göstermektedir. Dolaşımdaki östrojen düzeyleri belirli bir değerin üzerine çıktığında ve bu yüksek değerler belirli bir süre devam ettiğinde östrojenin inhibitör etkisi uyarıcı etkiye dönüşmektedir. Bu steroid etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar pozitif geribildirimın GnRH reseptör konsantrasyonundaki ve hipofizer GnRH duyarlılığındaki artma dahil olmak üzere pek çok mekanizmayı kapsadığını düşündürmektedir. Östrojenin bu etkisi klasik olarak pozitif geribildirim olarak adlandırılrsa da, bu inhibitör etkide akut azalma olarak da yorumlanabilir.

Östrojenin negatif geribildirim etkisi farklı sistemler yoluyla etki etmektedir, hipofizer düzeyde azalan aktivin ekspresyonu ile ilişkili şekilde FSH'nın östrojenik inhibisyonu ile gerçekleştiğini göstermektedir.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Ek olarak, östradiol FSH beta alt ünite genini direkt olarak inhibe

önceliğe sahip olur. Bununla birlikte, her folikül kohortu ciddi bir yarışmanın sonunda seçilir ve insanlarda yalnızca bir kohort dominans kazanma konusunda başarılı olur.

Atreziden Kurtuluş (Apoptozis)

Foliküllerin erken gelişimi birkaç menstrüel siklus süresince başlamakta ve önceki siklusun lüteal-foliküler geçişinde kohorttaki ovulatuvar folikül seçilmektedir.⁴⁻⁶ Preovulatuvar duruma geçebilmek için gerekli olan süre yaklaşık 85 gündür. Bu sürecin çoğunluğu (son evreye kadar) hormonal kontrolden bağımsız verilen cevapları kapsamaktadır.⁷ Sonuç olarak, bu folikül kohortu folikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından seçilmezse (kurtarılmazsa) sonraki basamağın atrezi olduğu bir evreye gelmektedir. Böylece, foliküller devamlı olarak (2-5 mm büyüklüğünde) FSH'a yanıt vermek için hazır bulunurlar. Bir folikül kohortunun kaderi olan atreziden kurtulması için kritik olan özellik FSH yükselmesidir; böylece dominant folikülün seçilmesine ve ovulasyon yoluna ilerlemesine olanak tanınmış olur. Buna ek olarak; bu FSH yüksekliğinin kritik bir süre boyunca devamlılığının sağlanması gereklidir.⁸ Dolaşımdaki FSH yükselmesinin varlığı ve devamlılığı olmazsa, kohort apoptoza (gereksiz hücrelerin yok edilmesi için programlanmış fizyolojik hücre ölümü) gider.⁹ 'Apoptozis' kelimesi Yunanca kökenli bir kelimedir ve ağaçtan yaprakların dökülmesinde gibi dökülme-azalma anlamına gelir (Şekil 5.1).

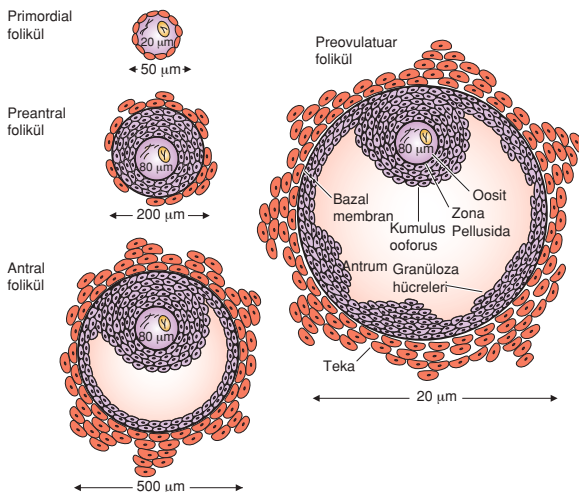
'Recruitment' (seçim) geleneksel olarak FSH'a cevaben antral foliküllerin devamlı gelişmesini tanımlamak amacıyla kullanılır. Daha faydalı bir tanımlama ise siklus başında FSH'a cevap veren folikül kohortunun apoptozdan kurtarılmasıdır. Çok erken foliküler evre gelişimin devamlı ve gonadotropin etkisinden bağımsız olarak başladığı hatırlanmalıdır. Lüteal-foliküler geçişte; artmış FSH uyarısına maruz kalan ve cevap vermeye hazır olan foliküller

dominant folikül seçimi için yarışma şansını kazanırken, diğer tüm foliküllerin kaderi apoptoz olmaktadır.

Folikül gelişiminde ilk görülür belirtiler; oosit boyutunun artması ve granüloza hücrelerinin skuamoz yapıdan kuboidal epitelyal yapıya dönüşmeleridir. Bu değişikliklerin *büyümeden çok olgunlaşma* olarak yorumlanması yerinde olacaktır. Bu süreçte ayrıca, küçük 'gap junction-yarık bağlantı'lar granüloza hücreleri ve oosit arasında gelişmektedir. Yarık bağlantılar açıldıkları zaman besin, iyon ve regülatör moleküllerin geçişine izin veren kanallardır. Böylece yarık bağlantılar; besin, metabolit ve sinyal değişimi için yolak olarak görev yaparlar ve granüloza hücreleri ile oosit arasında iki-yönlü bilgi sağlanmasına yardımcı olurlar. Bir yönde, granüloza hücrelerinden kaynaklanan faktörler sayesinde oositin final matürasyonu (Lüteinizan hormon artışına kadar -LH) inhibe edilirken; diğer yönden oosit kaynaklı regülatuvar faktörler ile foliküler gelişim sağlanır.

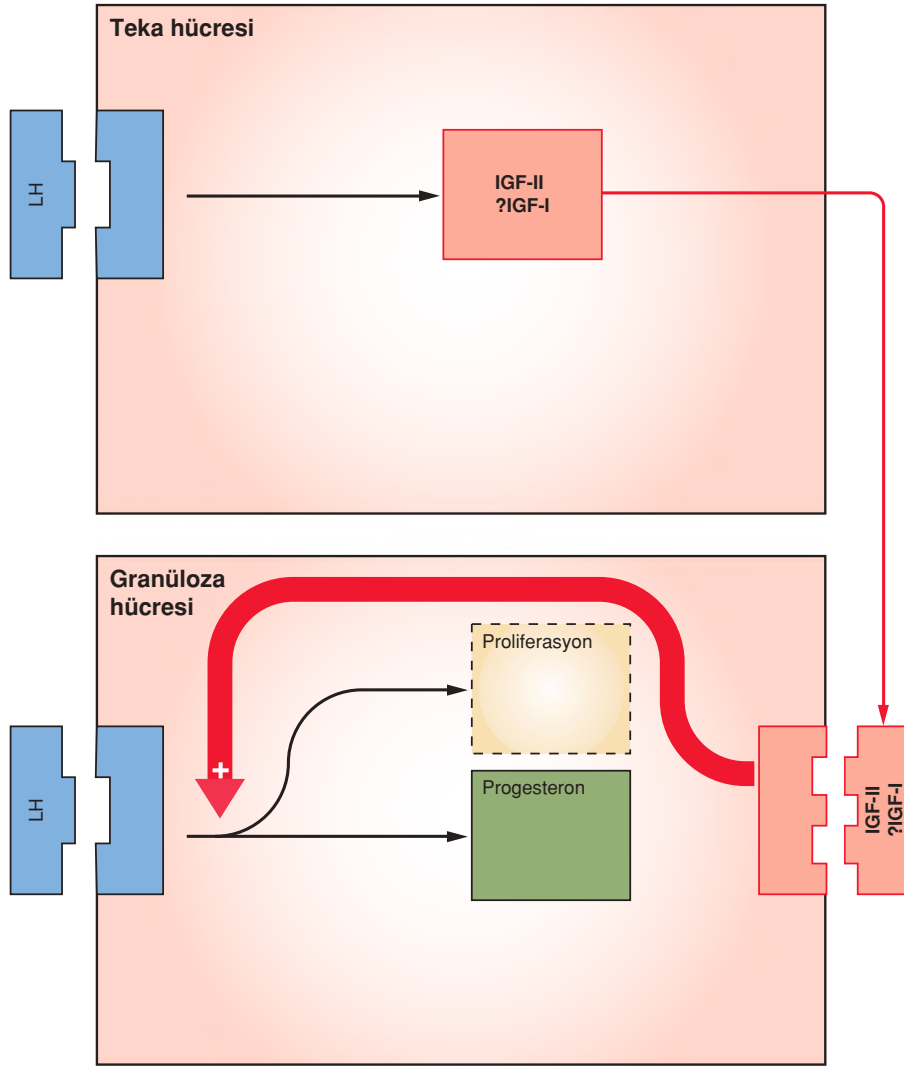
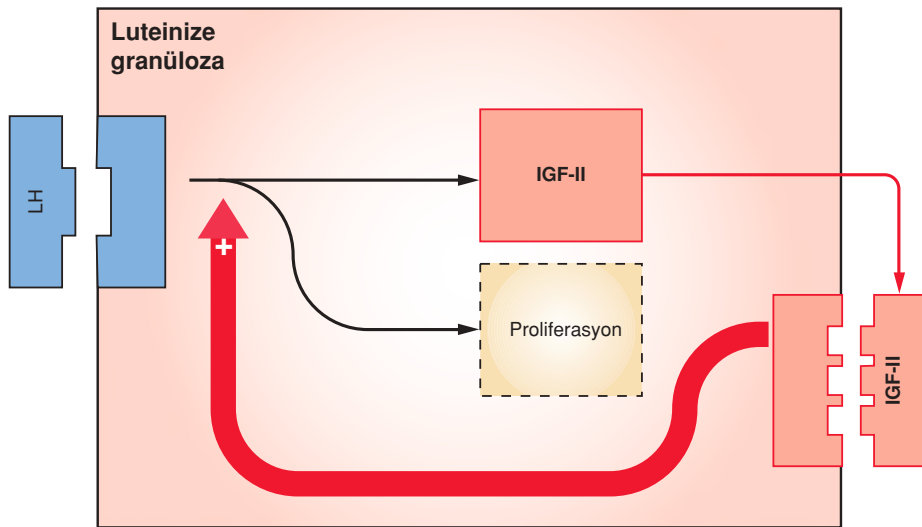
Primordial folikül gelişimini yöneten moleküler olaylar; transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) süperaillesinin proteinleri ve başka bir tropik faktörler ailesi olan nörotropinleri de içeren, tümü lokal üretilen ve yönetilen birçok değişik faktörü içermektedir. Aktivinler, inhibinler, antimüllerian hormon (AMH) ve kemik morfogenetik proteinler (BMPLer) TGF- β ailesi proteinlerinin üyeleridir. Aktivinler primordial folikül gelişimini uyarırken inhibinler yavaşlatmaktadır. Bu faktörlerin folikül seçimi sırasında fetal overdeki göreceli lokal konsantrasyonları, ovaryan folikül havuzunun boyutunu belirleyecektir.¹⁰ AMH primordial folikülün gelişiminin önemli bir inhibitörüdür. BMPLer ise buna karşı etki göstermektedir.¹⁰ Nörotropinler ve onların reseptörleri, merkezi ve çevresel sinir sistemindeki birçok nöronal popülasyonun farklılaşmasında ve sağkalımında gereklidirler, fakat gelişen overde bulunmaları ovaryan gelişimde de etkin olduklarını gösterebilir. Nöronal büyüme faktörü (NGF), beyin-kaynaklı nörotropik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3) ve nörotropin 4/5 (NT-4/5) içeren dört memeli nörotropini tespit edilmiştir; bunların tamamı aktivitelelerini *trk* proto-onkogen ailesinin üyeleri (NGF- Trk-A'ya, BDNF ve NT-4/5 Trk-B'ye ve NT-3 Trk-C'ye) tarafından kodlanan yüksek-afinite transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler. NGF- ve TrkA-sessiz farelerde yapılan gözlemler NGF'nin erken foliküler seçim sırasında ovaryan mezenkim hücre proliferasyonunu uyardığı ve granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerinin farklılaşması ve sentezini arttırdığını göstermiştir. TrkB-sessiz farelerde yapılan benzer deneylerde TrkB sinyalizasyonunun foliküler seçim sonrası oosit sağkalımı ve preantral folikül gelişimi için gerekli olduğunu işaret etmektedir.¹¹ Aktivinlerin, inhibinlerin ve BMP ve nörotropinlerin etkilerini kolaylaştıran spesifik sinyalizasyon mekanizmaları hala açıklanmayı beklemektedir.

Diğer parakrin faktörler, oosit ve onu çevreleyen granüloza hücreleri arasında çift yönlü iletişime aracılık etmektedir. Oositler, onları çevreleyen granüloza hücreleri



• • • • •
ŞEKİL 5.1

Preovulatuvar Folikül

• • • • •
ŞEKİL 5.7• • • • •
ŞEKİL 5.8

tedir ve bu ovaryan olayların zamanlaması konusunda daha net bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Kadınların üçte ikisinde LH ani artışı, gece yarısı ile sabah 08.00 arasında, yaklaşık gece 03.00'te ortaya çıkmaktadır.⁹⁸ LH ani artış zamanlamasının mevsimsel varyasyonları saptanmıştır.²²⁶ Ovulasyon, ilkbaharda genellikle sabahları; sonbahar ve kışın ise, akşamları meydana gelmektedir. Kuzey yarımküre, Temmuz'dan Şubat'a kadarki dönem, kadınların yaklaşık %90'ında saat 16.00-19.00 arasında ovulasyon gerçekleşmektedir; ilkbaharda ise kadınların %50'sinde gece yarısı ve sabah 11 arasında ovulasyon gerçekleşmektedir.

Birçok çalışma, ovulasyonun daha sık sağ overde (yaklaşık %55 oranında) gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca sağ over kaynaklı oositlerin gebelik şansının daha fazla olduğunu göstermektedir.²²⁷ Ovulasyon tarafı siklus karakteristiklerini değiştirmemektedir, fakat kısa foliküler faza sahip sikluslarda kontralateral ovulasyon izlenmekte olup, uzun foliküler faza sahip sikluslarda ise gelişigüzel ovulasyon izlenmektedir.^{228,229} İki over arasında ovulasyonun değişimi genellikle gençlerde olmaktadır ve 30 yaş sonrasında çoğunlukla aynı overden ovulasyon gerçekleşmektedir; ancak üreme çağı boyunca daha çok ovulasyon sağ overde gerçekleşmektedir.²²⁹ Karşı taraftan ovulasyon aynı taraftaki ovulasyondan daha fazla gebelik sağlamaktadır ve aynı taraftaki ovulasyon yaş artışı ve fertilité düşüşü ile ilişkilidir.²³⁰

Gonadotropin ani artışı, oosit ve granüloza hücrelerinden ibaret kümülüs kütesinin fiziksel salınımına neden olan ovulasyon kaskadını başlatmaktadır.²³¹ Ovulasyon bir patlama olayı değildir; bu yüzden bir dizi kompleks değişimin olması gerekmektedir ve bu değişimler oositin final maturasyonunu sağlar ardından folikül duvarındaki kollajen tabakasının yıkımına neden olur ve folikül içeriğinin salınmasını sağlar.²³²

LH'nin ani artışı; oositteki mayozun yeniden başlamasını, (sperm girişinin ardından ikinci polar cismin atılma- dan mayoz bölünme tamamlanmamaktadır), granüloza hücrelerinin luteinizasyonunu, progesteron üretimini, kümülüsün büyümesini ve folikül rüptürü için gerekli olan prostaglandinler ve diğer eikozanoidlerin sentezini sağlamaktadır. Prematür oosit olgunlaşması ve luteinizasyon lokal faktörlerle önlenmektedir.

Ovulasyondan hemen önce folikülde LH uyarımlı siklik AMP artışı meydana gelmektedir. Siklik AMP yarık bağlantı ağı ile granüloza hücrelerinden oosite ulaşır ve bu nedenle, LH yarık bağlantıları yıktığında siklik AMP'de azalma meydana gelir. Bu oosit matürasyon inhibitörü (OMI) ve luteinizasyon inhibitörünün (LI) lokal inhibitör etkilerinde azalma ile sonuçlanır. OMI granuloza hücrelerinden kaynaklanmaktadır ve aktivitesi sağlam bir kumulus ooforusa bağlıdır. LI vasküler endotelial hücrelerden kaynaklanan bir ürün olan endotelin- 1 olabilir.¹⁹⁰ Lokal olarak üretilen aktivin ayrıca, progesteronun luteal hücrelerde üretilmesini azaltmaktadır ve prematür luteinizasyonu başka bir yöntemle önlemektedir.^{233,234} LH-uyarımli değişikliklerin folikül boyunca yayılımı, spesifik olarak LH uyarımlı faktörler olan ve amfiregülin, epiregülin ve betaselülin olarak adlandırılan, özellikle EGF-benzeri ailesi

üyeleri olmak üzere büyüme faktörleri ve onların reseptörlerine bağlıdır.²³⁵ Bu yolun bozulması oositin mayozu yeniden başlamasını ve ovulasyonu engeller.

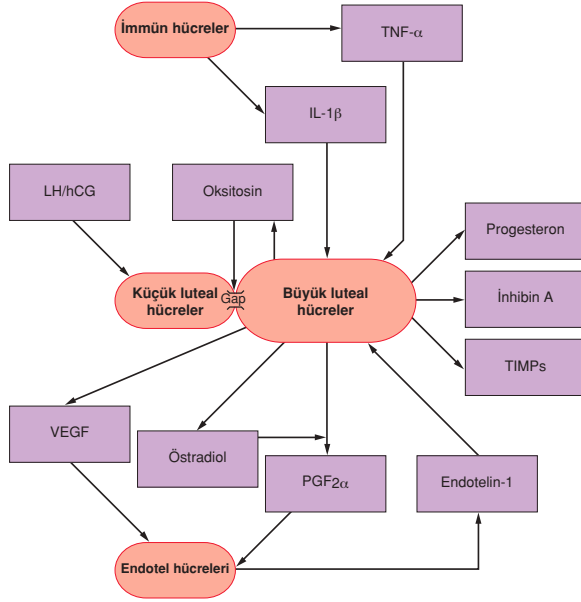
Oositin, granüloza hücreleri üzerine onların hem metabolizmasını hem de proliferasyonunu TGF- β ailesinden proteinler salgılayarak kontrol uyguladığına dair pek çok kanıt vardır.^{49,236-239}

Bu proteinler öncül proteinlerin proteazlar ile işlem gördükten sonra aktif formlarında salgılanmaları gereken inhibin, aktivin, AMH, BMPler ve GDF 9'u içermektedir. Aktif proteinlerin üretimi, oosit ve granüloza hücrelerinden gelen ve ovaryan folikülün bileşenleri gelişip farklılaştıkça değişen FSH duyarlılığı tarafından belirlenen sinyal proteinlerinin etkileşimi ile düzenlenmektedir.²⁴⁰ Preantral granüloza hücrelerinden gelen kümülüs hücrelerinin farklılaşması ve sürdürülmesi oositin kontrolü altındadır.^{241,242}

Diğer granüloza hücrelerinden farklı olarak kümülüs ooforusu LH reseptörleri ve progesteron üretimi yoktur; oosit tarafından komşu granüloza hücrelerinde FSH uyarımlı LH reseptör ekspresyonu baskılanır. Oosit kümülüs hücrelerinin hemen ovulasyon öncesi gonadotropin ile uyarılmış fiziksel ve biyokimyasal cevap verebilmesini sağlamaktadır. Erken oosit matürasyonu ve luteinizasyonunu engelleyen lokal faktörler, muhtemelen oositin kontrolü altındadır. Bu kontrol sisteminin mediatörlerinden biri olan nitrik oksit, iletişim sağlayan yarık bağlantı sistemini sürdürür.²⁴³ Nitrik oksit, masif LH ani artışı bu direncin üstesinden gelinceye ve bunun sonucunda oosit ile folikül hücreleri arasındaki iletişim kopuncaya kadar LH uyarımlı oosit mayozunun yeniden başlamasına ve yarık bağlantı ağının yıkılmasına direnir.

LH'nin ani artışı ile ovulasyon zamanına kadar foliküldeki progesteron düzeyleri artmaya devam etmektedir. Progesteronun gittikçe artması, daha yüksek konsantrasyonlarda negatif bildirim etkisi geliştiğinden, LH'nin ani artışına son verebilir. Santral etkilerine ek olarak, progesteron folikül duvarının esnekliğini arttırmaktadır. Folikül duvarının elastik özelliklerinde değişim, ovulasyondan hemen önce görülen, foliküler sıvı hacmindeki hızlı artışa karşın intrafoliküler basınçta bir değişikliğin olmamasını açıklamak için gereklidir. Ovumun atılışı, folikül duvarındaki kollajenin dejeneratif değişiklikleri ile ilişkili olduğundan, ovulasyondan hemen önce folikül duvarı ince ve gergin hale gelmektedir. FSH, LH ve progesteron proteolitik enzimlerin aktivitesini artırır; bunun sonucunda folikülün duvarındaki kollajen sindirilir ve genişleyebilme özelliği artar. Gonadotropinin ani artışı, ayrıca histamin salınımına yol açmaktadır, bazı deneysel modellerde, histamin tek başına ovulasyonu indükleyebilmektedir.

Proteolitik enzimler belirli bir sıraya göre aktive edilmektedir.²⁴⁴ Granüloza ve teka hücreleri, gonadotropin ani artışına yanıt olarak, plazminojen aktivatörü üretmektedir. Plazminojen iki aktivatörden her ikisi ile aktive edilebilir: doku-tipi plazminojen aktivatörü ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü. Bu aktivatörler farklı genler tarafından kodlanmakta ve inhibitörler tarafından düzenlenmektedir.



• • • • •
ŞEKİL 5.15

olası ek mekanizmalarındandır; benzer olarak bazı erken gebelik kayıpları (biyokimyasal kayıplar) luteal faz yetmezliğinin bir formu olarak gösterilebilir.

Deneysel çalışmalar prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın luteolitik etkisinin kısmen endotelin-1 ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{285,286} Prostaglandin $F_{2\alpha}$, endotelin-1 yapımını uyarmaktadır; endotelin-1 luteal steroidogenezi inhibe etmektedir ve cevaben luteal hücrelerde prostoglandin üretimini uyarmaktadır.³¹⁰ Ayrıca endotelin-1 apoptoza yol açan $TNF-\alpha$ üretimini artırır; bu faktör TNF ailesindendir, kendisi ve reseptörleri korpus luteumda eksprese edilir ve bu ekspresyon lutealiz sırasında pik noktaya ulaşır.^{311,312}

Korpus luteumda, hücreler arası kontakt gerektiren etkileşimler görülmektedir. Yarı bağlantıları, ovulasyon öncesi folikülde olduğu gibi luteal hücrelerin önemli yapılarıdır. Korpus luteumun değişik hücre tipleri birlikte çalışıldığında, tek hücre tipinin çalışıldığı çalışmalara oranla daha büyük bir steroidogeneze performansının korpus luteumun toplam fonksiyonu ile yakından ilişkili olabileceği gösterilmiştir.³¹³ Sinyal iletişimi ve değişiminin yarı bağlantılar ile sağlandığına inanılmaktadır; bu durum, küçük hücrelerin LH ve hCG cevabı ile açıklanabilir fakat büyük hücreler steroidogenezin temel yapımı yeridir. Yarı bağlantı sisteminin yönetimi oksitosinden etkilenir ve korpus luteumda oksitosinin parakrin görevidir.²⁵

GnRH ile yapılan ovulasyon indüksiyonunda, tedavide değişiklik yapılmamasına rağmen luteal fazda gerileme meydana gelmektedir. Bu durum, LH değişikliğinin temel luteolitik mekanizma olarak düşünülmesinin aley-

hinedir. Buna ek olarak, LH reseptör bağlanma afinitesi luteal faz boyunca değişmemektedir. Böylece steroidogenezdeki azalma, muhtemelen G-protein adenilat siklaz sisteminin işlevinin bozulması ile (korpus luteumda LH'ya duyarsızlık oluşturan) sistemin deaktivasyonunu yansıtmalıdır. Bu durum, maymunda yapılan çalışmalarda, LH'nın frekansı ve amplitüdünde yapılan değişikliğin luteolizi provoke etmediğinin gözlenmesiyle desteklenmiştir.³¹⁴

Lutealiz işlemi proteolitik enzimleri özellikle de MMP'leri içermektedir. Bu enzimler steroidogenik luteal hücreler tarafından TIMP'lerin inhibitör etkisi ile kontrol edilmektedir. Luteal dokuda TIMP'lerin düzeyleri değişmediği için, luteolizin direk olarak MMP ekspresyon artışı kapsadığına inanılmaktadır. hCG'nin kaçış görevinin önemli bir bölümü MMP ekspresyonundaki bu artışı önlemesidir.³¹⁵ hCG, TIMP üretimini arttırabilir ve böylelikle de MMP aktivitesini ve luteolizi inhibe edebilir.³¹⁶ MMP'ların kaynağı fibroblast hücresidir ve luteal fibroblastlarda LH/hCG reseptörleri bulunmadığı için, MMP'ların salınımı başka bir sinyale bağlıdır. Böyle bir sinyal, lokal olarak üretilen aktivin-A'nın fibroblastlar üzerinde MMP sentez ve salınımını sağlaması olabilir.³¹⁷ Gebelik nedeniyle yükselen hCG, aktivin-A sistemini aktifine bağlanan bir glikoprotein olan follistatini arttırarak inhibe edebilir. Buna ek olarak, insan overleri tüm interlökin-1 sistemini içermekte, bu da sitolitik enzimler için bir başka kaynak oluşturmaktadır.

Korpus luteumun sağkalımı, hızla artan şiddetteki hCG çıkan yeni uyarı tarafından uzatılmaktadır. Kültür ortamında büyüyen blastokistler fertilizasyondan 7-8 gün sonra hCG üretir ve salgılarlar.³¹⁸ hCG için mRNA sentezi 6-8 hücreli insan embriyosunda bulunabilir.³¹⁹ 8-12 hücreli evreye embriyo fertilizasyondan 3 gün sonra ulaşabildiği için; insan embriyosunun implantasyondan önce hCG salgılamaya başladığı düşünülmektedir çünkü anne kanında ovulasyondan 6-7 gün sonra hCG tespit edilen çalışmalar bulunmaktadır. Embriyo preimplantasyon döneminde sinyal üretimine başlamaktadır; maternal dolaşımda hCG tespit edilmeden önce yüksek östradiol ve progesteron değerleri ölçülmektedir; bu durum uterustan direkt salgılanan hCG'nin overi ve korpus luteumu uyarması ile gelişir (Şekil 5.16).³²⁰ Gebeliğin ilk 7-9 haftasında korpus luteum hayati önem taşır, keza luteumektomi erken gebelikte, gebelik kaybı ile sonuçlanır.³²¹ Benzer olarak primatlarda erken gebelik kaybı anti-hCG serum enjeksiyonları ile sağlanabilir.³²² Erken gebelikte korpus luteum yapısının hCG'nin yükseltilmesi ile kurtarılması; luteal vasküler sistemin (anjiogenik faktörler olan VEGF ve anjiopietin-2'ye bağımlı) devamlılığı ile sağlanabilir.^{177,178,275,323}

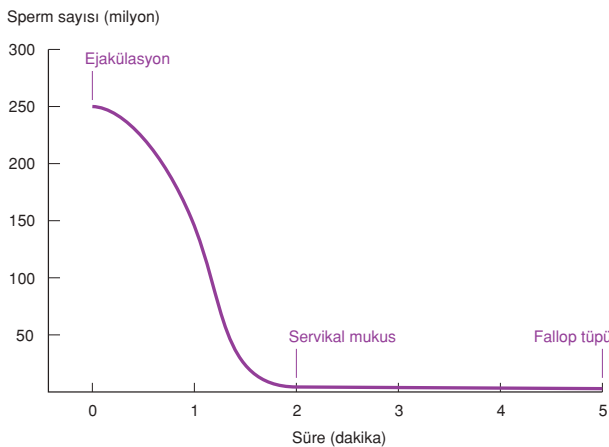
Dolaşımdaki progesteron düzeyinin gösterdiği bifazik paternden (ovulasyondan sonra azalma ve daha sonra midluteal fazda yeni ve daha yüksek tepe değeri) farklı olarak, progesteron sentezine katılan iki önemli enzi-

ranlarında parçalanmalar olduğu izlenmiştir.²⁰ Bu öncü spermiler fertilizasyonu aktive etmekte şanssız görülmektedir. Servikal mukus ve servikal kriptlerde kolonize olan diğer spermiler oositle buluşmak üzere tüplerin ampulla bölgesine daha yavaşça hareket eder. Koitus sonrasında servikal mukus içerisinde sperm sayısı göreceli olarak ilk 24 saatte sabittir ve 48 saatten sonra daha az sayıda sperm mukusta bulunur.²¹ Her ne kadar birçok türde tüplerin istmik bölgesi sperm deposu olarak görev yapsa da insan fallop tüplerinde böyle gözükmemektedir²², burada serviks bir rezervuar görevi görür ve 72 saate kadar sperm kaynağı sağlar.

Cinsel ilişki sonrasında insan spermeleri fallop tüplerinde 80 saatten daha fazla süre bulunabilmekte ve bu spermiler hala zona-free hamster oositlerinde normal aktivite gösterebilmektedir.²³ Hayvanlarda, dölleyebilme yaşam-süresi motil yaşam-süresinin genellikle yarısı kadardır.

Vajenden tüplere geçen sperm sayısındaki değişimler önemlidir.²⁴ Ortalama olarak 200-300 milyon sperm vajene dökülmekte, çoğunlukla birkaç yüz (nadiren 1000'e ulaşılmakta) ve daha azı oosite yakınlaşmaktadır (**Şekil 6.3**).²² Ovulasyon zamanında daha yüksek sayılar tubal ampullada görülmektedir. En büyük kayıp vajende olmakta, semenin girişten çıkması önemli rol oynamaktadır. Diğer kayıp nedenlerini vajinal enzimler tarafından spermin yıkımı ve üreme kanalı boyunca spermin fagositozu oluşturmaktadır. Ayrıca spermin endometrial hücreler tarafından tutulması veya yutulması ile ilişkili raporlar da mevcuttur. Birçok sperm oositi geçerek peritoneal kavitede kaybolmaktadır.

Fallopian tüplerde kapasite olmayan spermiler epitelyal hücrelere bağlanmaktadır. Bu spermier salınıp kapasitasyona girdiklerinde **hiperaktif hareket** olarak adlandırılan bir hareket paterni gösterir.^{25,26} Bu hareket tubal epitel ile etkileşimden etkilenmekte, sonucunda daha yüksek hız ve yönlenme oluşmakta, ve spermin tutunması ya da yakalanması engellenmektedir.



• • • • •
ŞEKİL 6.3

Servikal Mukusun Yapısı

Servikal mukus homojen olmayan kompleks bir yapıdır.²⁷ Mukus granüler formda salınmakta ve servikal kanalda ağsı bir yapı oluşturmaktadır. Bundan dolayı servikal mukusun her alanı sperm için aynı geçirgenliğe sahip değildir. Hayvan çalışmaları temelinde; servikal mukusun dışı doğru akımının spermi yukarıya doğru hareketlendiren çizgisel düzenleme ile paralel iplikçikler oluşturmakta olduğu düşünülmektedir. Uterus kontraksiyonları tarafından mukusun basınçlandırılması da bu düzenlemeye yardım etmekte ve sperm transportu hızını etkilemektedir. Midsiklus östrojen pikine cevap olarak servikal mukus üretimi, su içeriği ve içindeki büyük glikoproteinler arasındaki boşluklar preovulatar dönemde maksimuma ulaşmaktadır. Kapasitasyon süreci başlamış ancak serviksten spermin geçişi sırasında tamamlanmamıştır.

Kapasitasyon

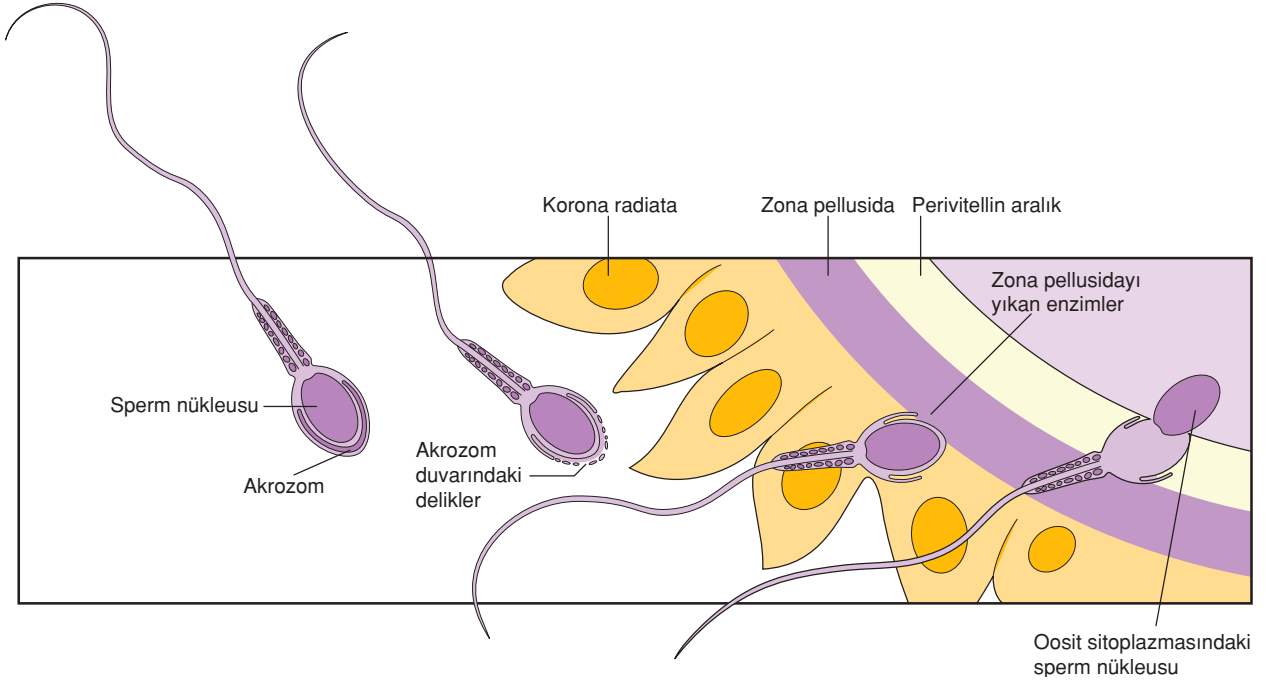
1951 yılında tavşan ve farede spermatozoaların oosite penetre olma kapasitesini elde etmesinden önce belli bir saatleri dışı genital kanalda geçirmesi gerekliliği, spermin bu değişikliği için gerekli olan çevresel değişikliklerin belirlenmesi için yoğun çalışmalar yapılmıştır.^{28,29} Spermin bu değişim süreci **kapasitasyon, ejaküle olan spermatozoanın fertilizasyon yapabilmesi için geçirdiği hücresel ve moleküler değişiklikler**, olarak adlandırılmıştır.³⁰ Dikkat hormonal ve zaman gereksinimlerine ve in vitro kapasitasyon potansiyeline odaklanmıştır. Spermi kadın vücudu dışında kapasite etmeye yönelik başarılı deneyler hamster ve farelerde yapılmış ve in vitro fertilizasyon alanına öncülük etmiştir.

Kapasitasyon sperm fallop tüplerinde iken gerçekleşmektedir ve üç özellikle karakterizedir:

1. Zona pellusidaya bağlanma yeteneği,
2. Akrozom reaksiyonunu geçirme yeteneği,
3. Hipermotilitenin kazanılması.

Kapasitasyon sperm yüzeyini saran seminal plazma faktörlerinin uzaklaşması, yüzeysel yükün modifikasyonu ve reseptör mobilitesinin kısıtlanması ile spermin yüzey özelliklerini değiştirmektedir. Beta-defensin 126 proteini (DEFB 126), epididimis kaynaklı, servikal mukustan geçişi hızlandıran majör yüzey proteinidir; sperm başından salınımı spermin ovumun zona pellusidasına bağlanması için gereklidir.^{16,33} Sperm proteomik çalışmaları sperm yüzeyine kaplı çok fazla sayıda reseptör olduğunu göstermiştir.^{34,35} Bu proteinlerin amacı, spermin tubal epitel hücrelerine bağlanmasını sağlayarak fallop tüplerini sperm deposu haline getirmek olabilir (**Şekil 6.4**).³⁶

Sperm hücre membranı steroller, lipidleri ve glikoproteinlerdeki modifikasyon ile ilişkili yüzey değişiklikleri plazma membranının ve altındaki membranın, dış



• • • • •
ŞEKİL 6.8

Sperm-yumurta füzyonu özel proteinler ile ilişkilidir. Sperm başından iki membran proteini sekanslanmıştır; ilki (PH-20, SPAM1) zona pellusidaya bağlanmada, diğeri (PH-30, fertilin) oosit ile füzyonda görev almaktadır.^{106,107} PH-20, hyaluronidaz aktivitesi ile kumulus hücrelerinin ayrıştırılmasında da aktiftir.¹⁰⁸ Döllenenmiş oositin hücre membranı fibronektin, laminin ve kollajen gibi peptitleri tanıyan integrin adezyon/füzyon molekülleri içermektedir.¹⁰⁹ Fibronektin spermatozoa üzerinde görülmekte ancak kaudal matürasyonla mı yoksa kapasitasyon sonrasında mı oluşmakta bilinmemektedir. Vitronektin kapasitasyon sonrasında ve akrozom reaksiyonu ile aktive olan ve oosit hücre membranı ile ilişkide anahtar peptid olan bir sperm proteinidir.¹¹⁰ Bu füzyon sürecindeki basamaklar sadece akrozom reaksiyonu geçiren bir sperm ile mümkün olmaktadır. Oosit membranına bağlanmada çoklu sperm-ilişkili protein görev almaktadır, ancak fertilizasyon için kesin gerekli olan tek bir peptid tanımlanmamıştır.^{111,112}

Sperm ve oosit membranının zigot oluşturmak için füzyonu kortikal reaksiyon ve oositin metabolik aktivasyonu ile takip edilir. İntrasellüler serbest kalsiyumun periyodik ve salınımlı paterni daima fertilizasyonda kortikal reaksiyonu ve oosit aktivasyonunu başlatır ve bu spermin gelişimsel olayları tetiklediği mekanizma olarak bilinmektedir.^{71,113,114} Fertilizasyondaki kalsiyum sinyalinin oosit içine giren sperm faktörü, kalsiyum salınımı için inositol 1,4,5-trifosfatı aktive eden bir fosfolipaz proteinini, ile başladığına inanılmaktadır.¹¹⁴ ICSI sonrası fertilizasyon

başarısızlığı olan bir çift incelendiğinde, oosit aktivasyonunun başarısız olduğu; kalsiyum iyonofor ile oosit aktivasyonu sonrası tekrarlanan ICSI ile başarılı gebelik elde edildiği bildirilmiştir.¹¹⁵

Bir başka spermin zona penetrasyonundaki blok başlangıcı **kortikal reaksiyon**, oosit yüzeyinin hemen altındaki lizozom-benzeri organeller olan **kortikal granüllerin** salınımı ile olan bir ekzositoz örneği, ile düzenlenir.¹¹⁶ Diğer lizozom-benzeri organeller gibi, bu oluşumlar da çeşitli hidrolitik enzimler içermektedir. Bu enzimlerle oluşan değişiklikler **ekstrasellüler tabakanın yapısal proteinlerinin çarpaz-bağlanması ve sperm reseptör ligandlarının inaktive edilmesi yoluyla zona reaksiyonuna neden olmaktadır**.¹¹⁷ Böylece, polispermiye zona blokajı gerçekleşmiştir. Bu zona blokajındaki ilk değişiklik kalmodülinden salınan kalsiyum iyonları ile oosit membranındaki hızlı depolarizasyondur.^{118,119} İntrasellüler kalsiyumdaki artış oositteki protein sentezini aktive eden bir sinyal ya da tetik olarak rol almaktadır. Membranın depolarizasyonu sperm girişi için sadece geçici bir blok yaratır. Kalıcı blok ise kortikal reaksiyonun ve enzimlerin salınımı ile ayrıca benzer olarak kalsiyum artışı ile tetiklenir.

Fertilizasyondan yaklaşık 3 saat sonra mayoz tamamlanmaktadır.¹²⁰ İkinci polar cisimcik salınır ve oositi terk ederek haploid kromozom yapısını oluşturur. Spermden gelen ek kromozomlar fertilize oositte diploid sayıyı sağlamaktadır. Sperm başının kromatin içeriği decondense olur ve erkek pronükleus yapısı oluşur. Erkek ve dişi pro-



7

Gebelik Endokrinolojisi

Çeviri: Dr. Canan Ünal

Gebeliğin kontrolü kimdedir, anne mi, fetus mu? Olaya dışardan bakan birine göre gebeliğin kontrolü annedeymiş gibi gözükmektedir. Ancak fetus açısından bakıldığında, annenin gebeliğe adaptasyonunun fetus tarafından kontrol edilmesi son derece mantıklıdır. Fetus için intrauterin yaşamın en önemli yönlerinden biri, anne ile etkili bir şekilde besin maddeleri ve metabolik ürünlerin değiştirilmesine bağımlı olmasıdır. Büyüyen fetüsün bu değiş tokuşu ve dolayısıyla çevresini etkileyen veya kontrol eden mekanizmaları bulunması mantıklıdır. Bir fetüsün kendi büyümesini ve gelişimini etkileyebileceği yöntemler, birçok durumda hormonlar tarafından iletilen çeşitli mesajları içerir. Gebelik materyallerinden kaynaklanan hormonal mesajlar metabolik olayları, uteroplasental kan akımını ve hücre farklılaşmasını etkileyebilir. Üstelik, bir fetus, uterustan ayrılmaya hazır ve istekli olduğunu doğumu hormonal olarak başlatarak işaret edebilir. Öte yandan, teleolojik açıdan bakıldığında, hamilelik çok büyük bir biyolojik yatırım olduğundan, annenin yetkin embriyoları desteklemeye odaklanan değerli kaynaklarını tahsis etmesi mantıklı olacaktır. Aslında, endometriyumun yetkin embriyolara olumlu yanıt veren bir biyosensör gibi davrandığı, ancak başarısızlığa mahkum olan yaşayamama ihtimali zayıf embriyolara daha az olumlu davrandığı görülmektedir. Bu konu fetusun gebelik sırasında oluşan önemli olayların kontrolünde hangi mekanizmaları kullandığını gözden geçirmektedir. Önemli bir olay olan laktasyon da 16. Bölümde tartışılmıştır.

GEBELİKTE STEROİD HORMONLAR

Fetoplasental üniteye steroidogenez, tek bir organda gerçekleşen geleneksel hormon üretim mekanizmalarını takip etmez. Bunun yerine, son ürünler, bireysel olarak, gerekli enzimatik yeteneğe sahip olmayan farklı organların ortak çalışması ve kritik etkileşimleriyle oluşurlar.

Olayları fetal kompartman, plasental kompartman (özellikle sinsityotrofoblastlar) ve maternal kompartmana ayrılarak incelemek yararlıdır (**Şekil 7.1**). Ayrı olduklarında fetal ve plasental kompartmanların bazı steroid sentezi aktiviteleri yoktur. Bununla birlikte, birlikte çalıştıklarında ise birbirlerini tamamlarlar ve temel yapıtaşları deposu ve steroidlerin yıkımı için maternal kompartmanı kaynak olarak kullanan bir ünite oluştururlar.

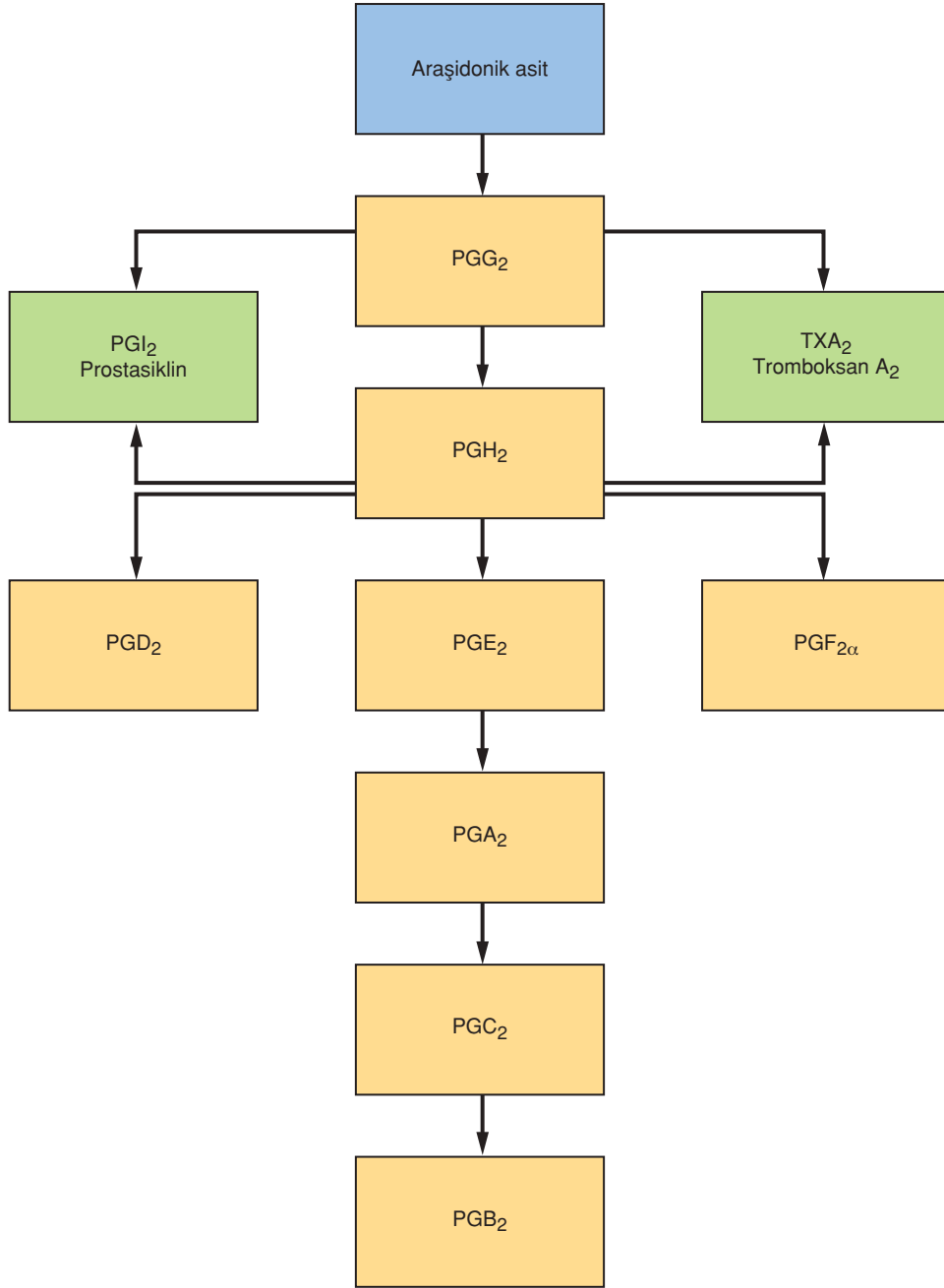
Progesteron

Anne ve fetus arasında kilit duraklardan biri olan plasenta kendi enzim aktivitesindeki eksikliklerin üstesinden gelebilmek için hem anne hem de fetustan bazı hammadde kullanabilir. Plasenta asetati kolesterole veya kolesterolün ara maddelerine dönüştürüyor olsa da bu çok az miktardadır. Progesteron sentezi için maternal kan dolaşımından kolesterol ve pregnenolon elde edilir. Fetal katkı ihmal edilebilir miktardadır çünkü progesteron seviyeleri fetal ölümden sonra da yüksek kalır. Bu nedenle, hamilelikte üretilen büyük miktarda progesteron plasental-maternal işbirliğine bağlıdır, ancak bazı araştırmacılar fetal karaciğerin önemli bir kolesterol kaynağı olduğunu iddia etmiştir (daha sonra tartışılacaktır).

Gebeliğin yaklaşık 10. Haftasına kadar progesteron büyük ölçüde korpus luteum tarafından üretilir. Pulsatil hipofiz luteinize edici hormon (LH) ve nihayetinde implantasyon gebelikten insan koryonik gonadotropin (hCG), gebeliğin devamı için yaklaşık 7. Haftaya¹ kadar gerekli olan yeterli plasental progesteronun korpus luteum tarafından üretimini uyarır. Yardımlı üreme teknolojilerinde (ART), luteal faz disfonksiyonu yaygın bir yan etkidir. Bunun kesin nedeni hala belirsizdir, ancak olası açıklamalar arasında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) hipotalamik baskılanması, hipofiz down-regülasyonu veya GnRH reseptörlerinin bloke edilmesi ve oosit toplama sırasında granüloza hücre kütesinin bozulması yer almaktadır. Ek-

Tablo 7.1 Gebelikle İlişkili Proteinler

Fetal Bölme	Plasental Bölme	Maternal Bölme
α -fetoprotein	Hipotalamus benzeri hormonlar	Desidual proteinler
	GnRH	Prolaktin
	CRH	Relaxin
	TRH	Progesteron ilişkili endometrial protein
	Somatostatin	IGFBP-1
	GHRH	İnterlökin-1
	Nöropeptit Y	Koloni stimule edici faktor-1
	Hipofiz benzeri hormonlar	Korpus luteum proteinleri
	hCG	Relaxin
	hPL	Prorenin
	hGH	
	hCT	
	ACTH	
	Oksitosin	
	Prolaktin	
	Büyüme Fakörleri	
	IGF-I	
	IGF-II	
	Epidermal büyüme faktörü	
	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü	
	Fibroblast büyüme faktörü	
	Transforme edici büyüme faktörü- α	
	Transforme edici büyüme faktörü- β	
	İnhibin	
	Aktivin	
	Follistatin	
	Sitokinler	
	İnterlökinler	
	İnterferonlar	
	Doku nekroz faktörü- α	
	Koloni Stimulan faktör-1	
	Diğer Proteinler	
	Opiatlar	
	Prorenin	
	Gebeliğe özgü β 1-glikoprotein	
	Gebelikle ilişkili plazma protein A	



• • • • •
ŞEKİL 7.13

Tromboksan ve Prostasiklin

Tromboksanlar pentan halkaları olmadığı için gerçek prostaglandin değildir ancak prostasiklin (PGI₂) meşru bir prostaglandindir. Tromboksan (TX) (Yarı ömrü 30 saniye) ve PGI₂ (yarı ömrü yaklaşık 2-3 dakika) birbirlerinin güçlü biyolojik aktivitelerini dengeleyen rakipler olarak görülebilir. Tromboksan bilinen en güçlü vazokonstriktör iken prostasiklin etkili bir vazodilatatördür. Bu iki ajanın trombosit fonksiyonu üzerine karşıt etkileri vardır. Trombositler, akciğer ve dalak öncelikle TXA₂

sentezlerken kalp, mide ve vücut genelindeki kan damarları ise PGI₂ sentezler. Akciğerler de prostasiklinin önemli bir kaynağıdır. Normal pulmoner endotel prostasiklin üretirken TXA₂ ise patolojik uyarılara cevap olarak ortaya çıkar.³¹⁵ Akciğerlerin prostasiklin salgısı trombosit agregasyonuna karşı vücudun savunma mekanizmasına katkıda bulunur (Şekil 7.14).

Trombositlere daha yakından bir bakalım. Trombositlerin temel görevi vasküler sistemin korunmasıdır. Kandaki trombositler yabancı yüzeylere veya dokulara

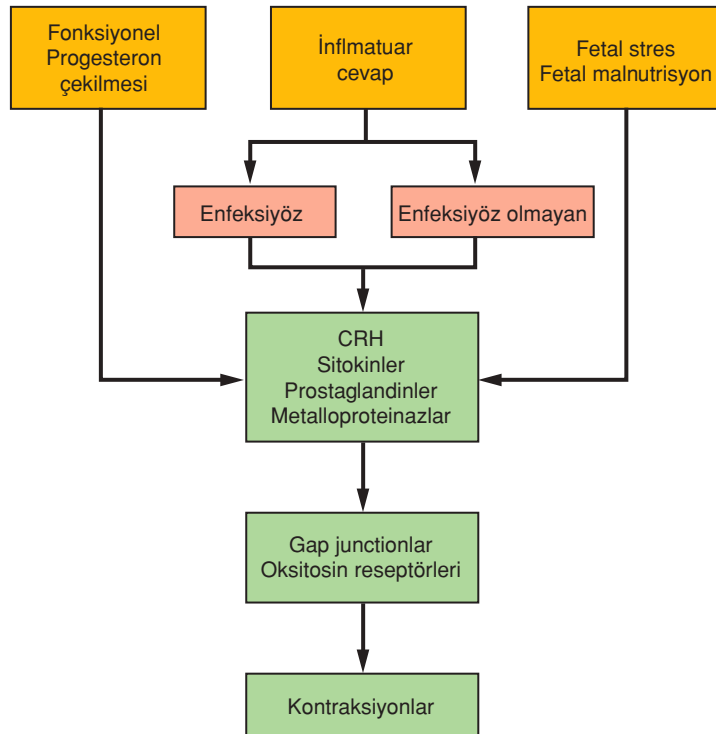
en önemli rolü oynar. Doğumda kordon kanında aşırı yüksek oksitosin konsantrasyonları ölçülebilir ve fetal hipofizden oksitosin salınımı da doğumda rol alıyor olabilir. Ancak, bu çelişkilidir çünkü, maymunlarda yapılan çalışmalar fetal oksitosinin doğumda rol aldığını göstermemiştir.⁴¹⁸ Oksitosinin doğuma katkısının bir kısmı da desidua ve myometriumdaki prostaglandin sentezini uyarmak şeklindedir.⁴¹⁷ Servikal dilatasyon, oksitosinin muhtemelen desiduadaki prostaglandin üretimine yaptığı uyarıcı etkiye bağlıdır. Doğumların daha sıklıkla geceleri olması nokturnal oksitosin sekresyonunun daha fazla olması nedeniyle olabilir. Ek olarak, oksitosin amniyonda, koryonda ve belirgin olarak desiduada sentezlenir.^{417,421,422} CRH'ya yanıt olarak lokal olarak üretilen oksitosin, myometrium ve membranlardan prostaglandin üretimi için önemli bir uyarı oluşturuyor olabilir.

Doğumun erken evreleri boyunca oksitosinin etkisi kandaki oksitosin seviyelerine ek olarak myometriumun oksitosine olan duyarlılığına bağlı olabilir. Gebelik dışı dönemde myometriumdaki oksitosin reseptörü konsantrasyonları oldukça düşüktür ve gebelik boyunca sabit olarak artar (80 kat artış) ve doğum esnasında konsantrasyon ikiye katlanır. Bu reseptör konsantrasyonu uterusun oksitosine olan duyarlılığıyla korelasyon gösterir.⁴²³ Artıştaki mekanizmalar bilinmemektedir ancak, prostaglandinlere ve uterusun hormonal çevresindeki değişikliklere özellikle de fonksiyonel progesteron çekilmesine bağlı olabilir. Oksitosin, östrojen ve progesteronun lokal üretimleri ve

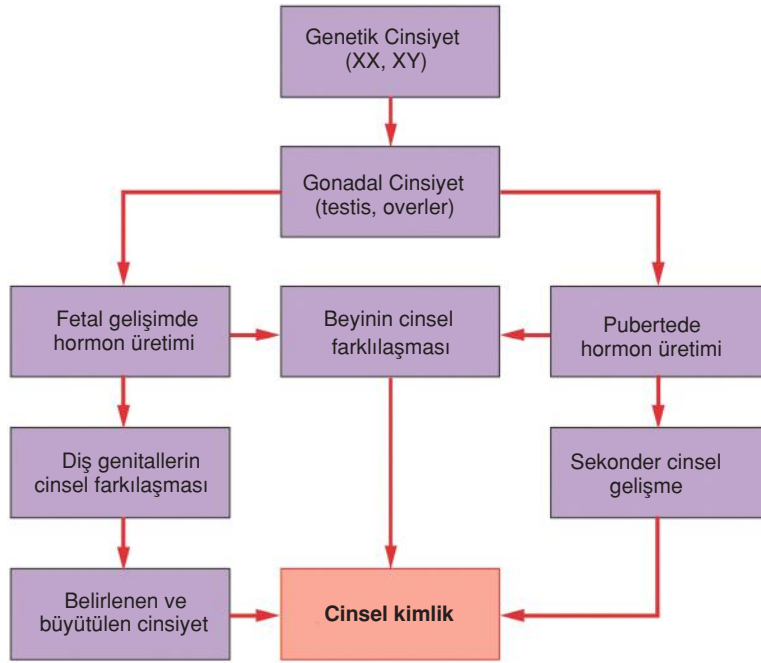
etkileri doğumla sonuçlanacak karmaşık bir otokrin, parakrin ve endokrin etkilerin birleşimini oluşturur.

Doğum boyunca steroid ve prostaglandinlerin etkisinin önemli bir sonucu olarak myometriumda düşük-dirençli gap-junction isimli yolların oluştuğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.⁴²⁴ Gap-junction'da iki hücre arasında sitoplazmadan sitoplazmaya iletişimi sağlayan bir delik oluşur (Şekil 7.20). Bu delik, **konneksin** adı verilen altı özel proteinden oluşan silindirik-şekli kanaldan oluşur. Maddeler ya da elektrik akımı (iyonlar) ekstraselüler alana sızıntı olmadan bu yolu izleyebilirler. Böylece, gap-junctionlar myometrial hücreler arasında, elektriksel iletimin ve aktivitenin senkronizasyonunun artırılmasını sağlayacak şekilde iletişim sağlarlar. Gap-junction oluşumu östrojen/progesteron oranıyla (konneksin-43, gap-junction proteini üzerinde östrojen stimulator, progesteron inhibitör etkiye sahip) ve stimulator etkili prostaglandinler olan PGE2 ve PGF2α'nın varlığıyla ilişkilidir. Bu nedenle, gap-junction sayısının gebeliğin son haftalarında, özellikle de doğumdan hemen önce artışı şaşırtıcı değildir. Gap-junction sayı ve geçirgenliğindeki ayarlamalar uterus kontraktilesinin kontrolüne katkı sağlayan bir diğer faktördür.

Sonuçta uterus kasının kontraksiyonu, sarkoplazmik retikulumda kalsiyum bağlanmasını hızlandıran progesteronun etkisini antagonize eden prostaglandin etkisi ve fonksiyonel progesteron çekilmesi sonucunda, myofibrilde artmış serbest kalsiyum konsantrasyonu aracılığıyla



•••••
ŞEKİL 7.20



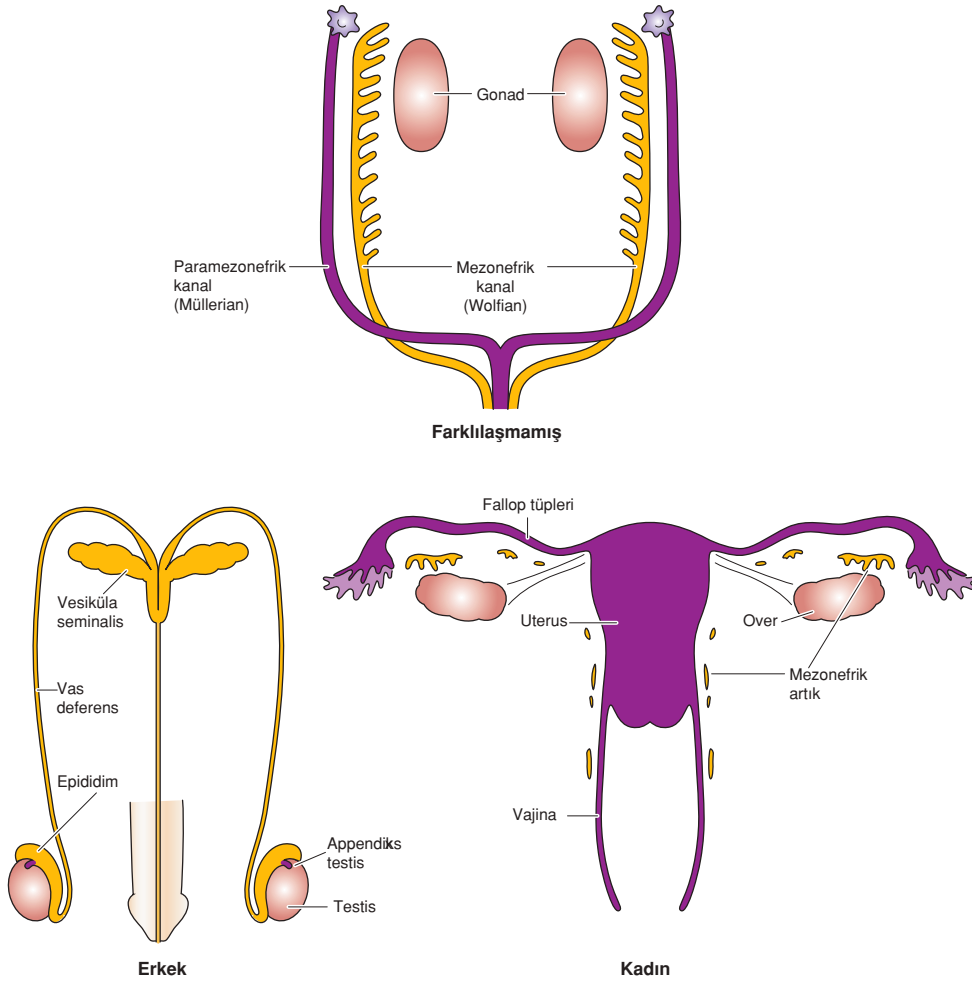
• • • • •
ŞEKİL 8.1

esnasında eşleşip yeniden birleşir.^{10,12} Y kromozomunun geri kalan yüzde 95’lik kısmı erkeğe özgü olup, özellikle testiste eksprese edilen (genin ifade edilmesi) ve özellikli proteinleri kodlayan genlerden oluşur. Bir genin tek kopyası ise testis farklılaşmasında kritik öneme sahiptir: SRY (Y kromozomundaki seks belirleyen bölge). Y kromozomunun distal kısa kolunda (p11.3), ‘psödootozomal’ bölgenin hemen yanında bulunur.¹³

Cinsiyet farklılaşmasının genetik temeli hakkında bilinenlerin birçoğu insan ve fareler üzerindeki çalışmalardan elde edilmiştir. ‘Cinsiyet değişimi’ kavramı kromozomal cinsiyetin gonadal ve fenotipik cinsiyetle korele olmadığı durumları ifade etmektedir. **İnsanlarda 46, XX erkek cinsiyet değişimi, erkek mayozunda X ve Y kromozomları arasındaki eşleşmede birbirine yakın nonhomolog bölgeler arasında anormal eşleşme sonucunda oluşur. Bu şekilde Y kromozomuna ait DNA X kromozomuna uygunsuz biçimde transfer olur.** 4 tane XX kromozom taşıyan erkekteki dikkatli analiz sonucu, X kromozomunda Y kromozomuna ait çok küçük bir DNA parçası bulunmuştur. (60 kb)¹⁴ Bu DNA parçasının içinde korunmuş bölgeler fark edilmiş, bu bölgelerin incelenmesi ile SRY geni keşfedilmiştir.¹³ 3 tane XY kromozumlu kadında SRY gen mutasyonlarının bulunması da SRY geninin kritik öneme sahip olduğunu ve uzun zamandır aranan ‘testis belirleyici faktör’ olduğunu desteklemiştir.^{15,16} Ancak; bu kanıt fareler üzerindeki çalışmalar sonucu elde edilmiştir. Öncelikle, Sry (terminolojik olarak farelerdeki gen sembolleri italik harflerle ve ilk harf büyük diğer harfler küçük olacak şekilde, insan gen sembolleri ise tüm harfler büyük olarak ifade edilmiştir. Hayvan ve insan proteinleri ise genlerle aynı şekilde ifade edilmiş olup italik harflerle yazılmaz ve tüm harfler

büyük olacak şekilde ifade edilir.) geninde delesyon XY kadın farelerde görülmüştür.¹⁷ İkinci olarak, testis farklılaşması döneminde; Sry gen ekspresyonu genital kabartıda izlenmiştir.¹⁸ Üçüncü olarak ise, Sry genini taşıyan transgenik XX fareler erkek gelişimi göstermiştir.¹⁹ **SRY su anda gonadal farklılaşmanın memelilerdeki primer genetik sinyali olarak görülmektedir.**^{10,20} Bununla beraber ovostestisi olan ancak SRY’nin görmediği hermafroditler tanımlanmıştır. Ayrıca XY gonadal disgenezisi (Swyer sendromu) olup fenotipik olarak kadın özellikleri taşıyanların yalnızca küçük bir kısmında SRY mutasyonları görülmüştür. Bu gözlemler cinsiyet tayini ve cinsiyet değişiminde SRY dışında başka genlerin de rol aldığını açıkça ortaya koymaktadır.²¹

SRY ekspresyonunu etkileyen mekanizmalar halen tam olarak bilinmemekle birlikte, nükleer reseptör SF1 (steroidogenik faktör 1) önemli ve muhtemel bir aktivatör olarak ortaya çıkmıştır. Farelerde SF1 Sry promotor bölgesine bağlanır ve bu bölgeyi aktive eder.²² ve SF1 genindeki heterozigot mutasyonlar haployetmezliğe neden olarak XY kadın cinsiyet değişimine sebep olur.²³⁻²⁵ İnsanlarda SF1 haployetmezliği XY kadın cinsiyet değişiminin bilinen bir sebebidir.²⁶ ve SF1 polimorfizmi transaktivasyon yeteneğini yüzde 20 azaltarak mikropenis ve kriptorşidizm gelişimi için bir neden oluşturur.^{27,28} WT1 (Wilms Tumor 1) ve GATA4 (gata bağlayan protein 4) genlerini birleştiren bölgelerdeki varyasyonlar da SRY ekspresyonunu etkileyen faktörlerden biri olarak bulunmuştur. Her iki protein de zincfinger motifleri taşıyan transkripsiyon faktörleri taşıyıcı ve SRY geninin promotor bölgesini aktive eder.²⁹ WT1 mutasyonları erkeklerde gonadal disgenezi ve ambiguous genitalya ile ilişkilidir.³⁰



• • • • •
ŞEKİL 8.5

lerini indükler. Çöломik epitel hücreleri göç eder, süreç içinde mezenkimal hücrelere dönüşür ve mülleryan kanalları sarar.^{101,102} Mülleryan kanal mezoepitelinde *Wnt7a* ekspresyonu, bir sinyal molekülü olan WNT7a üretimini sağlar ve WT1 aracılığı ile mezenkimal hücrelerde AMHR2'nin aktivasyonunda rol alır.⁹¹ WT1, *Amhr2*'nin promoter bölgesine bağlanır ve aktive eder. Aynı zamanda B-katenin gen ekspresyonu kanalı saran mezenkimal hücrelerde artar ve B-katenin birikimine mülleryan kanal epitelindeki apoptoz eşlik eder.^{101,102} WNT'ye bağlı B-katenin aktivitesinin, *Amhr2* ekspresyonunda ya da AMH sinyal yolağından hangilerinde gerekli olduğu hâlen net değildir. Buna rağmen, mülleryan kanal regresyonu hem apoptoz sürecini hem de duktal epitelin mezenkimal hücrelere değişimini kapsar.⁹¹ Ekstraselüler matriksin yıkımını sağlayan matrix metalloproteinaz (MMP2) da bu süreçte görev alır. Elimizdeki bilgiler MMP2 aktivitesinin AMH bağımlı olduğunu göstermektedir ancak bu süreçte rol alan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.¹⁰³ (Şekil 8.6).

Eksternal Genitalyanın Gelişimi

Dokuzuncu gebelik haftasında kadar devam eden bipotansiyel dönemde eksternal genitalya; genital tüberkül, ürogenital sinüs ve lateral labioskrotal katlantılardan oluşur. Eksternal genitalya; her iki kanal sisteminin beraber bulunduğu internal genitalyadan farklı olarak, gonadal steroid hormon sinyallerine bağlı olarak hem erkek hem dişi yapılara dönüşebilen nötral bir kökene sahiptir.

Erkeklerde fetal testisteki leydig hücreleri 8-9. haftalarda testosteron salınımına başlar ve eksternal genitalyadaki maskülinizasyon 1 hafta sonra, aşağı yukarı 10. haftada başlar. **Genital tüberkül büyür, penisi oluşturur, ürogenital sinüsün köşeleri penil üretrayı oluşturmak üzere birleşir ve labioskrotal katlantılar skrotumu oluşturmak üzere bir araya gelir.** Bu süreç 12-14. gebelik haftalarında tamamlanır. Bu süreci takiben temel değişim penisin büyüklük ve uzunluğunda gerçekleşir. Erkek eksternal genitalyanın tam oluşumu ve prostatın farklılaşması sürecinde, intraselüler 5-alfa redüktaz aktivitesi ile testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü gereklidir.

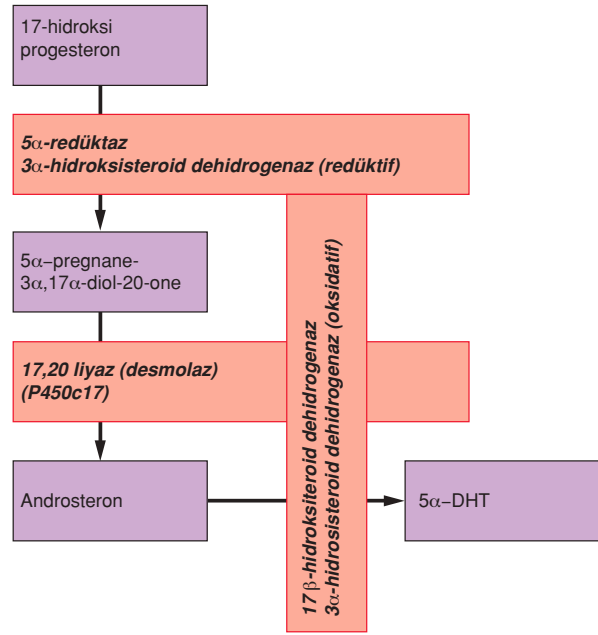
Tablo 8.2 P450 Oksidoreduktaz Eksikliğinde Hormon Profili

Hormon	Bazal Seviye	ACTH-stimule Cevap
17OHP	Yüksek	Abartılı
DHEA/DHEAS	Düşük	Düşük
Androstenedion	Düşük	Düşük
Kortizol	Normal	Düşük

zal serum 17-OHP konsantrasyonları artmıştır ve ACTH stimülasyonuna aşırı artmış cevap görülür. (21-hidroksilaz aktivitesinin etkilenmesi kaynaklı) Bununla birlikte, DHEA/DHEA-S ve androstenedion seviyeleri düşüktür. (bozulmuş 17,20 liyaz aktivitesinden kaynaklıdır) Bazal kortizol seviyeleri genelde normal ya da normale yakındır ancak; ACTH stimülasyonu ile normal olarak yükselmez ve bu durum kronik olarak kompanse edilmiş adrenal yetmezlik tablosunun bir göstergesidir²⁷⁵ (Tablo 8.2).

Şaşırtıcı olarak; POR eksikliği olan kız çocukları, sıklıkla in utero dönemde virilize olurlar. Bu durum beklenmedik bir hadisedir çünkü, fetal androjen üretiminin bu dönemde artması değil azalması beklenir. Bu ikilemi açıklamak muhtemel olan iki hipotez bulunmaktadır ancak, her ikisi de halen kanıtlanamamıştır.²⁷⁸⁻²⁸⁰ İlk hipotez; POR eksikliği olan hastalarda, plasental P450arom eksikliği gelişmesinden ötürü az miktardaki androjenin bile birikim yapabileceği esasına dayanır. İkinci hipotezde ise, artmış olan 17-OHP'nin P450c21 ya da P450c17 aktivitesi ile yeterli olarak metabolize edilememesinden kaynaklı olarak 5-alfa redüktaz ile alternatif bir yolda metabolize edilip, nihai olarak DHT'ye dönüşmesi tanımlanmıştır. Bu yola 'backdoor pathway' (arka yolak) ismi verilmiştir ve şekil 8.10'da bu yolak gösterilmektedir.²⁷⁹⁻²⁸¹ Bu yolda; 17-OHP, androstenedion ve testosteron üzerinden giden klasik yolu atlayarak DHT'ye dönüşmektedir. Arka yolakta P450c17 enzimi olmasında rağmen, alternatif yolda (5alfa-pregnan-3alfa, 17alfa-diol-20-on) enzimin substrata olan afinitesi 17-OHP'ye olan afinitesinden oldukça fazladır. Bu nedenden ötürü, POR eksikliği olan hastalarda arka yolak konvansiyonel metabolik yoldan daha efektif çalışmaktadır.²⁸¹

POR eksikliğindeki fenotip oldukça değişkendir. Bazı hastalarda Antley-Bixler sendromu olarak bilinen iskelet anomali spektrumu (kraniosinotiz, ortayüz hipoplazisi, koanal atrezi ya da stenoz, radiohumeral ve/veya radioulnar sinotiz, femoral eğrilme ve kırıklar, eklem kontraktürleri) görülür. Bu durum fibroblast büyüme faktörü reseptör-2 (FGFR2) geninde görülen mutasyonlardan ayırt edilemez. Diğer hastalarda ise kemik anomalileri ya bulunmaz ya da oldukça hafiftir.²⁷⁵ Kanıtlanmış POR eksikliği olan hastalardaki fenotipik spektrum; 21- hidroksilaz eksikliği için yapılan neonatal taramalarda saptanan

**ŞEKİL 8.10**

asemptomatik hastaları, anneleri gebelikte virilize olan asemptomatik hastaları, virilize kız çocuklarını ve primer amenore ve multikistik overleri olan yetişkin kadınları kapsamaktadır.^{276,278,281,282} Geniş farklılıklar gösteren fenotip; POR eksikliğinin, rölatif olarak sık olduğu ya da tanınmadığı spekülasyonunu ortaya çıkarmıştır.

POR eksikliğinin tanısını koymak kolay değildir. Tanıdan, cinsel belirsizliği olan çocuklar değerlendirilirken ve prenatal trizomi 21 taramasında düşük östriol seviyeleri saptandığında şüphelenilmelidir. Steroid hormon profili hastalıkla uyumlu olan durumlarda mutasyon analizi yapılmalıdır.

Androjen Fazlalığı–Maternal Köken (Gestasyonel Hiperandrojenizm)

Maternal gestasyonel hiperandrojenizm çok nadir görülse de fetal virilizasyona sebep olabilir. Maternal androjen kullanımı, androjenik etkileri olan ilaçların kullanımı ya da maternal androjen üretiminin fazlalığı bu duruma sebep olabilir. Gebelikte; hirsutizm, temporal kelleşme, klitoromegali, seste kalınlaşma gibi ani gelişen erkekleşme belirtileri görüldüğünde böyle bir ihtimalin varlığından şüphelenilmelidir. Virilize kız bebek doğumundan sonra da bu ihtimal düşünülmeli ve luteoma ve teka lutein kistlerinin doğumdan sonra gerilediği akıld tutulmalıdır.

Fetal virilizasyonun ihtimali ve derecesi maternal androjenlerle karşılaşma zamanı ile alakalıdır. Erken gebelikte maruziyet labioskrotal füzyona neden olabilecek iken, 12. haftadan sonraki maruziyet yalnızca klitoral hipertrofiye neden olur.

hız kısıtlayan basamaktır^{415,416} ve adrenal korteks ve gonadlarda eksprese edilirken plasentada bulunmaz. Star geninde birçok farklı mutasyon (8p11.2) tanımlanmıştır, bu mutasyonların birçoğu proteinde azalmış aktiviteye sebep olmaktadır.^{414,417-419} Bozukluk ayrıca CYP11A1 genindeki heterozigot mutasyonlardan da kaynaklanabilir. Bu gen, kolesterolü pregnenolona çeviren, kolesterol yan zincir kırılma enzimini kodlar.⁴²⁰ Tüm steroidojenik yollar etkilenmiştir ve tüm steroid hormonlarda global bir eksiklikle sonuçlanır. Bu eksiklik steroidogenezdaki intrinsik bozuklukları ve kolesterol birikiminden kaynaklı progresif selüler hasarı gösterir.⁴¹⁷ Serum kortizol ve aldosteron seviyeleri düşüktür. ACTH ve plazma renin aktiviteleri ise artmıştır. Seks steroid konsantrasyonları düşüktür ve küçük çocuklarda bile serum gonadotropin seviyeleri artmıştır.^{420,421}

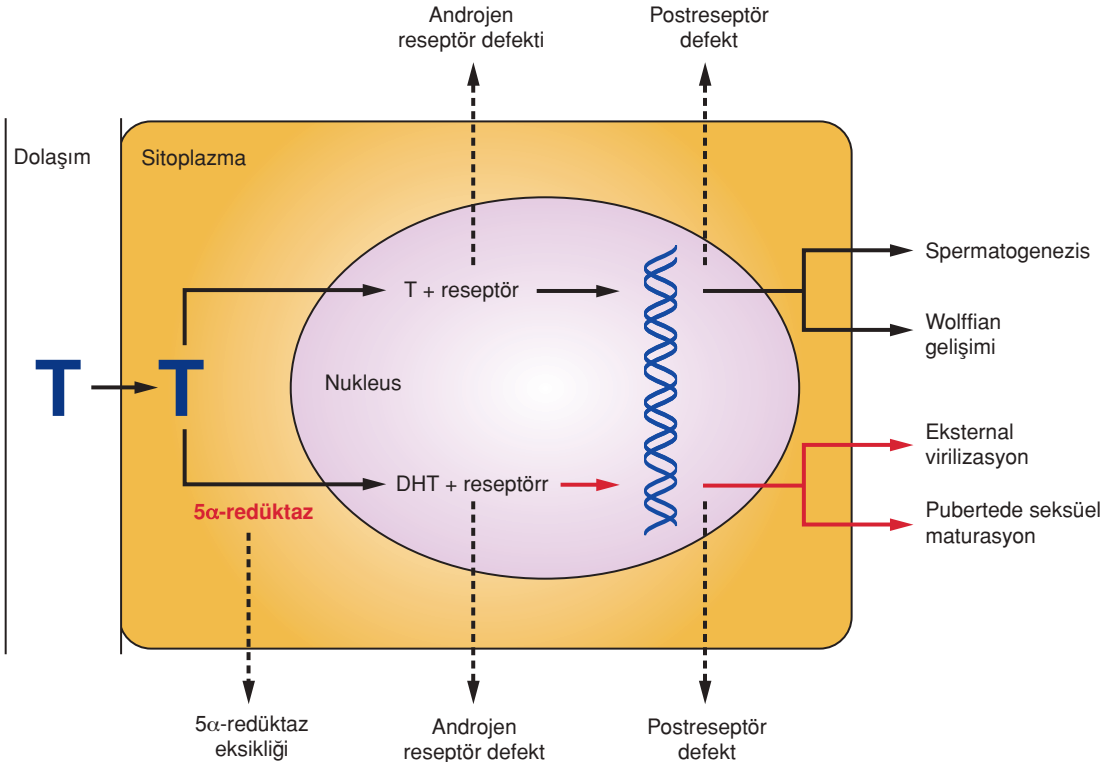
Konjenital lipoid adrenal hiperplazisi olan çocuklar, tipik olarak doğumdan hemen sonra ya da erken infant döneminde ciddi adrenal yetmezlik bulguları (kusma, diare, volüm eksikliği, hiponatremi, hiperkalemi) gösterir.⁴²² Erkek yenidoğanlarda genellikle ciddi androjen eksikliğine bağlı olarak dişi eksternal genitalya bulunur. Kız yenidoğanlar ise doğumda normal görünümündedir ve spontan olarak puberteye girebilirler.⁴²³ Çünkü prepubertal over dokusu; adrenallerden ve testisten farklı olarak rölâtif olarak sessizdir ve kolesterol birikiminin sebep olduğu hücresel hasardan kaçabilir. Bildirilmiş olan hastaların 2/3'ü yenidoğan döneminde kaybedilmiş olmakla beraber,⁴²¹ glukokortikoid ve mineralokortikoid tedavisi almış bazı hastalar hayatta kalmayı başarmış ve puberteye girmiştir.⁴²⁴

Androjen Çalışma Bozuklukları

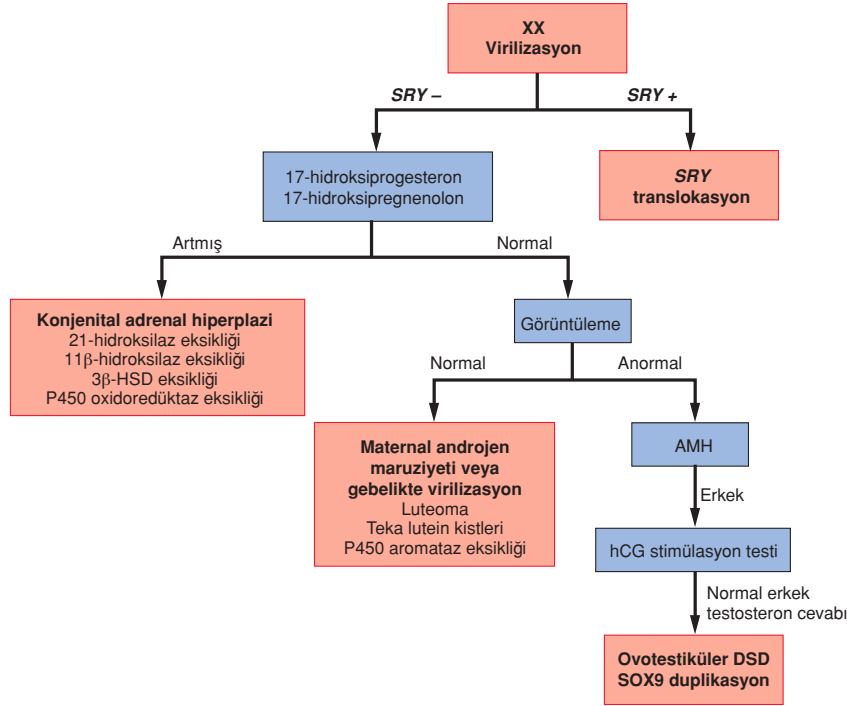
Androjen reseptörünü (AR) kodlayan genlerdeki mutasyonlar, normal testise sahip ve testosteron üretimi olan erkeklerde birçok farklı fenotipe sebep olabilir. 400'den fazla androjen reseptör mutasyonu tanımlanmıştır. Total olarak değerlendirildiğinde; 46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları androjen insensitivite bozuklukları başlığı altında değerlendirilir. Androjen reseptör bozukluklarının genetik kökeni, patofizyolojisi ve endokrinolojisi birbirine benzerdir. Hastaların fenotipi androjen reseptörlerinin tamamen eksik olup olmamasına göre değişir.^{426,427} Androjen reseptörleri; sayısal olarak azalmış^{428,431} olup normal fonksiyonda çalışabilir ya da sayısal olarak normal olup fonksiyonel bozukluk taşıyabilir⁴²⁸⁻⁴³⁰ (Şekil 8.11).

Komplet Androjen İnsensitivite Sendromu

Komplet androjen insensitivite bozukluğu ilk defa detaylı olarak Morris tarafından, Yale'de çalıştığı dönemde tanımlanmış olup 'testiküler feminizasyon' adını almıştır.⁴³² Ancak, son dönemde 'komplet androjen insensitivitesi' terimi tercih edilmektedir.⁴³³ Komplet androjen insensitivitesi, androjen reseptör (AR) genindeki çok sayıda farklı inaktive edici mutasyondan kaynaklanabilir. Bu mutasyonların içinde; major gen delesyonları, erken stop kodonlar, kırılma hataları ve androjen reseptöründe aminoasit değişimi yapan missense mutasyonlar bulunur. AR geni X kromozomunda yer almaktadır (Xq12) ve komplete androjen insensitivitesi bu sebepten ötürü X-resesif kalıtım paternine sahiptir. Etkilenmiş olan bireyin, 3 fenotipik kız kardeşinden bir tanesi XY fenotipe



• • • • •
ŞEKİL 8.11



• • • • •
ŞEKİL 8.14

testiküler dokusu olan hastaların belirlenmesini sağlar.⁵⁸⁶ Düşük serum AMH seviyeleri parsial gonadal disgenezi formlarının, testiküler regresyon sendromunun, ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğunun ya da AMH mutasyonunun göstergesi olabilir. AMH mutasyonu olan hastalarda normal erkek eksternal genitalya, değişken derecelerde testiküler inme ve persiste eden mülleryan kanallar görülür. AMH seviyeleri normal ise ya da görüntüleme testisler var ise, androjen sentez bozuklukları (steroid 5alfa-redüktaz, 17β-HSD ve P450 oksidoredüktaz eksiklikleri) düşünülmelidir. Steroid 5alfa-redüktaz eksikliği olan hastalarda, testosteron/DHT oranı tipik olarak 10'dan büyüktür. 17β-HSD eksikliği olan hastalarda, serum testosteron konsantrasyonları sıklıkla alt normal seviyelerde bulunur, ancak serum androstenedion seviyeleri birkaç kat artmıştır ve testosteron/androstenedion oranı genellikle 0.8'in altındadır.⁵⁸⁷ LH reseptör defekti olan hastalarda, LH seviyeleri yüksek, testosteron seviyeleri düşük ve androstenedion seviyeleri artmamış olarak görülür. hCG stimülasyon testi ile muhtemel enzim eksikliği, inkomplet androjen insensitivitesinden ya da LH reseptör defektlerinden daha net ayırt edilebilir. Test; serum hCG, LH, FSH, testosteron, androstenedion ve DHT'nin 1.gün (bazal ölçüm), 3. gün ve 6. günlerdeki ölçümlerine dayanır. 1. ve 3. günlerde ise hastaya eksojen hCG enjeksiyonu yapılır. (1500 iu/m²) Normal cevapta; 3. günde testosteron 2 kat, 6. günde ise 4 kat artar, testosteron/DHT oranı 10'dan küçüktür³³⁶ ve testosteron/androstenedion oranı 0.8'in üzerindedir.⁵⁸⁷ Ancak; endokrin değerlendirme ile 17β-HSD eksikliği olan hastalar ve LH reseptör defekti olan hastalar net olarak ayırt edilemeyeceği için doğru tanının konulması için genotipleme gerekebilir.

Bazal ve stimüle edilmiş androjen seviyeleri normal olan hastalarda, diğer muhtemel sebepler içinde in-

komplet androjen duyarsızlığı, AMH reseptör defekti ve endokrin bozukluğa sebep olan bir ajana prenatal maruziyet yer alır. Androjen reseptör (AR) geninde dizileme inkomplet androjen insensitivite sendromunu bir kısım hastada gösterecektir. Tanının olası olduğu hastaların yüzde ellisinden daha azında gösterilebilir bir mutasyon tespit edilir.⁴⁶⁴ Mutasyonun gösterilemediği hastalarda diğer ihtimaller (örnek: SF1 mutasyonu) düşünülmelidir. AMH reseptör mutasyonu olan hastalarda normal erkek genitalya ve kriptorşid testisler bulunur. Nadiren, ambiguous genitalya prenatal fenitoin, fenobarbital ya da çevresel bir maruziyete bağlı gelişebilir⁵⁸⁸ (Şekil 8.15).

Mixed Seks Kromozom Paterni

Mixed seks kromozom paterninin ayırıcı tanısında genital belirsizlikle ilişkili olan yalnızca birkaç tanı yer almaktadır: klasik gonadal disgenezi, ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu ve kimerizm. Karışık gonadal disgenezi olan hastalarda eksternal genitalyada asimetri görülür ve ovotestiküler cinsiyet gelişim bozukluğu olan hastalarda genellikle serum AMH seviyelerinin düşük olması beklenir.

Ambiguous Genitalyalı Çocukların Klinik Yönetimi

Ambiguous genitalya ile doğan çocukların yönetiminde öncelikle stabilizasyona odaklanılmalıdır, tuz kaybettiiren KAH formlarında adrenal krizin önlenmesi en acil medical durumdur. Ardından, çocuğun taşıyacağı cinsiyete ait kararların yönetimi gelmektedir. Bu kararlar verilirken birbiri ile etkileşen ve bazen zıtlaşan durumlar, yönetimi sıklıkla zorlaştırmaktadır. Son yıllarda psikoseksü-

üzerine baskılayıcı etkileri azalır. Hipotalamik GnRH sekresyonunun karakteristik pulsatil paterni ortaya çıkar, ve serum gonadotropin seviyeleri cinsiyete uygun şekilde hızla yükselir;^{12,13} kadınlarda FSH daha fazla yükselirken, erkeklerde LH daha fazladır.¹¹ Bazen kız bebeklerde, FSH konsantrasyonları normal erişkin menstruasyon döngüsündeki kadınlarda gözlemlenen seviyeden daha yüksek seviyelere ulaşır.^{14,15} Sonuç olarak, yumurtalık foliküler gelişim dalgaları başlar ve ilk birkaç aydaki östradiol seviyesi adet döngüsünün orta foliküler evresinde gözlemlenen düzeyle karşılaştırılabilir kadar yükselir.¹⁶ Erkek bebeklerde, yüksek LH seviyeleri testislerden testosteron sekresyonunu uyarır. Gonadotropin ve gonadal steroid seviyeleri erkeklerde yaklaşık 3-6. ay ve kızlarda 12-18. ay arasında zirve yapar ve bu dönemden sonra azalır; muhtemelen olumsuz geribildirim mekanizmaları tamamen işlevsel hale gelir. Erkeklerde yaklaşık 9-12. ay ve kızlarda 24-36. aylarda, gonadotropin seviyeleri ergenlik başlangıcına kadar, tipik prepubertal, çok düşük seviyelere kadar düşer.¹¹ Hipotalamik puls jeneratörü aktivitesinin baskılanması kadınlarda erkeklere göre daha az yoğun ve daha kısa sürelidir, bu da testosteronun hipotalamik programlama üzerindeki etkisini yansıtmaktadır.⁷

Çocukluk ve Erken Ergenlik

İnsan olmayan primatlarda bebeklik ve ergenlik arasındaki süre boyunca, “juvenil duraklama” olarak bilinen bir durum vardır ve hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini uykudadır. Prepubertal dişi maymunlarda, daha yüksek amplitüdü, pulsatil eksojen GnRH infüzyonu uygulanarak normal ovulatuvar menstrüel sikluslar uyarılabilir bu da hipofiz veya gonadların sınırlayıcı faktör olmadığını gösterir.¹⁸ GnRH puls jeneratörü aktif olduğunda bile GnRH sekresyonunun frekans ve amplitüdü genellikle düzensiz ve düşüktür.¹⁹⁻²² Beş yaşa kadar prepubertal çocuklarda bile gonadotropinin düşük amplitüdü salınımı, özellikle uyku sırasında tespit edilebilir.²²⁻²⁴ FSH sevi-

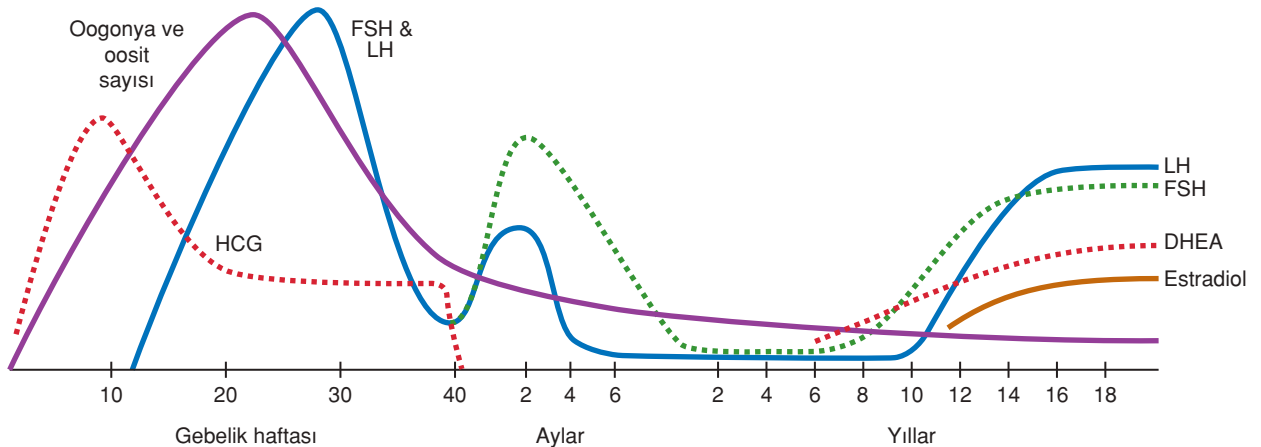
yeleri LH'dan daha fazla yükselir, ancak steroid hormon seviyeleri tespit edilemeyecek düzeyde kalır.

Uzun bir süre boyunca, ergenlikten önce, çocukluk dönemindeki duraklamayı açıklamak için hakim teori gonadal steroidlerin olumsuz geribildirim ile merkezde duyarlılık seviyesini kontrol eden “gonadostat” idi. Bu bağlamda, gonadotropin salınımında değişen paternler, “gonadostat” ayarındaki değişikliklere bağlanıyordu. Geç bebeklik ve çocukluk döneminde gonadotropin düzeylerinde azalma, seks steroidleri çok düşük seviyelerde olsalar bile duyarlılığın yüksek olduğunu yansıtıyordu; ergenliğin başlangıcında artan gonadotropin konsantrasyonlarının geribildirim hassasiyetinde azalmayı yansıttığı düşünülüyordu. “Gonadostat” teorisi, gonadal disgenезi olan çocuklarda yapılan kesitsel ve uzunlamasına çalışmalarda gonadotropin sekresyonunun benzer ve abartılı “difazik” paterni gözlemlenene kadar hüküm sürdü.

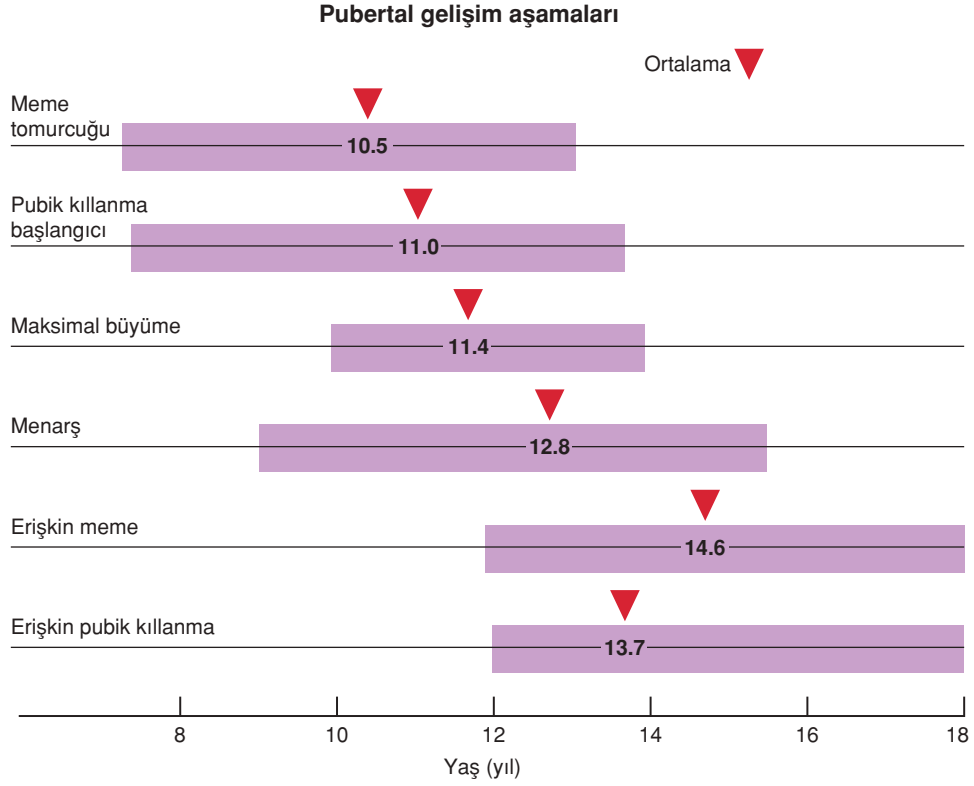
Turner sendromlu kızlarda serum gonadotropin düzeyleri bebeklik döneminde belirgin bir şekilde yükselirken, çocukluk döneminde çok düşük seviyelere düşer ve ergenlik çağında gonadal steroidlerden olumsuz geribildirim olmaksızın tekrar çok yüksek konsantrasyonlara yükselir. Yumurtalıkları çıkarılan insan olmayan primatlardaki benzer gözlemler, gonadotropin salınımı miktarı steroid hormonu tarafından etkilenir, ancak paternin değişmediği gösterilmiştir;²⁷ buda geleneksel “gonadostat” teorisi ile çelişir ve yeni bir paradigma oluşturur. **Bebeklikten ergenliğe gonadotropinin tipik “difazik” salgılanma paterni öncelikle pulsatil GnRH salgısı santral etkilerinin değişimi ve daha az oranda düşük gonadal steroidlere yüksek hassasiyet ile olumsuz geribildirimden kaynaklanır (Şekil 9.1).**

Ergenlik

Ergenlik başlamadan, kızlarda meme tomurcuklanmasından yaklaşık 1 yıl önce pulsatil gece gonadotropin salgılanması başlar. LH seviyeleri FSH düzeyini aşarak değişir; gonadotropin gece atımlarının serum östradi-



ŞEKİL 9.1



• • • • •
ŞEKİL 9.6

man geçtikçe östrojen olumlu geribildirim mekanizması olgunlaştıkça, ovuluar döngülerin sayısı artar, ve geç ergenlikte tamamen işlevsel hale gelir (**Tablo 9.3**).

• • • **ERGENLİKLE İLGİLİ YAYGIN PROBLEMLER**

Anemi, akne, psikososyal problemler, miyopi ve disfonksiyonel uterin kanama gibi ergenlik gelişimi sırasında olağan fiziksel belirtiler hastalar veya ebeveynleri tarafından anormal olarak algılanır. Ayrıca ergenler cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) için yüksek risk altındadır.

Kızlar demir içeriği yüksek gıdalardan daha az yeme

eğilimindedirler, düşük demir alımı, düşük demir depoları riskini artırır.¹⁶⁴ Üçüncü NHANES'de (1988-1994) 12 ve 15 yaşları arasında Amerikalı kızlarda %9 anemi prevalansı saptanmıştır.¹⁶⁵

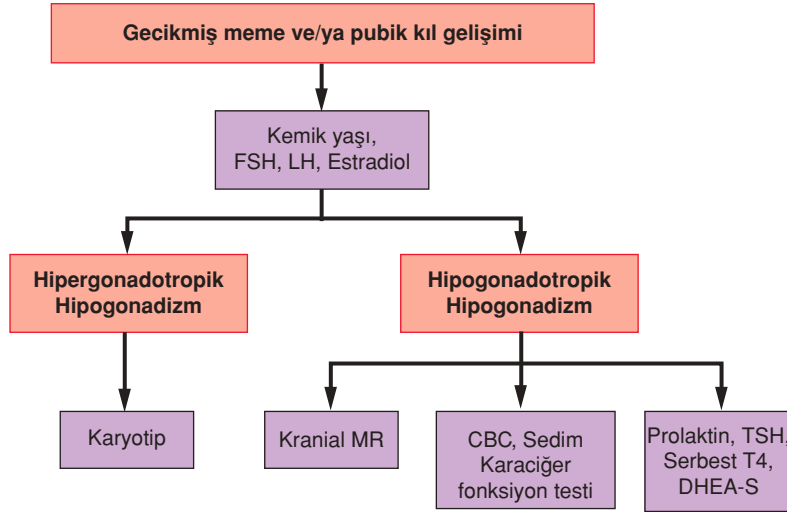
Akne pilosebaceus ünitesinin androjen uyarımı ile neden olduğu foliküler oklüzyon ve inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır.

Ergenlik döneminde akne şeklinde lezyonların sayısı her aşamada artar.¹⁶⁶ Kızlarda akne eğilimi ergenliğin geç evrelerinde daha şiddetlidir ve DHEA-S 'nin daha yüksek serum konsantrasyonlarıyla birliktedir.¹⁶⁷

Ergenlik dönemindeki psikososyal değişiklikler, depresyon insidansında artışa neden olur bu oran kızlarda

TABLO 9.3 Kadın Puberte Gelişimi Sırasında Serum Hormon Konsantrasyon Değişimi

Tanner	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	Estradiol (pg/mL)	DHEA-S (ng/dL)
Evre 1	0.9-5.1	1.8-9.2	<0.8	19-302
Evre 2	1.4- 7.0	2.0-16.6	7-37	45-1,904
Evre 3	2.4- 7.7	5.6-13.6	9-59	125-1,730
Evre 4	1.5-11.2	7.0-14.4	10-156	153-1,321
Erişkin foliküler	3.0-20.0	5.0-25.0	30-100	162-1,620



• • • • • ŞEKİL 9.8

leri hiç gelişmemiş veya çok az gelişmiş kızlarla sınırlı olmalıdır.

Kısa süreli hormon tedavisinde yaşa uygun ikincil seks karakterlerinin gelişimi, büyüme atağının tetiklenmesi ve kemikte erken epifiz kapamasına neden olmadan, kemik yoğunluğunda artış hedeflenir.

Bu nedenle tedavi sırasında 6 aylık aralıklarla kemik yaşının izlenmesi gereklidir. Sonuçta izole bir GnRH eksikliğine sahip olduğu kanıtlanan hastalarda, daha uzun süreli hedefler seks hormonu seviyelerini normal fizyolojik sınırlarda tutmak ve doğurganlık öncelik haline geldiğinde ekzojen gonadotropin ile yumurtlamayı uyarmaktır. Oral veya transdermal östrojen tedavisi yetişkinler için kullanılan dozların çok altında başlanır. (örn. 0.25-0.5 mg mikronize estradiol veya muadili başlanabilir) cevaba göre 3-6 aylık aralıklarla doz artırılır (Tanner evre, kemik yaşı). Amaç cinsel gelişimin 2-3 yıl içinde tamamlanmasıdır.

Meme gelişimi ve tam kontur meme büyümesi gerçekleşene kadar ve büyüme bir plato çizene kadar progesteron başlanmamalı çünkü prematür progesteron tedavisi meme büyümesini veya konturlarını olumsuz etkileyebilir. Genel olarak, adet kanamaları olduğunda veya 12-24 aylık östrojen tedavisinden sonra progesteron tedavisi güvenle başlayabilir. Meme gelişimi sağlandıktan ve adetler olmaya başladıktan sonra, kendiliğinden menstrüasyon olup olmadığını gözlemlemek için hormon tedavisi 1-3 ay kesilebilir. Beklendiği gibi yapısal geç ergenliği olan kızlarda menstrüasyon başlayacaktır. 18 yılı aşan kalıcı hipogonadizm açıkça konjenital GnRH eksikliğini göstermektedir.

Genel olarak, belgelenmiş GH eksikliği ile sınırlı olanlarda en iyi seçenek GH tedavisidir. Yapısal geç ergenliği olan hastalarda tipik olarak serum GH ve IGF-I seviyeleri tipik düşüktür, ancak östrojen ile tedaviden sonra artar ve genellikle normaldir, konjenital GnRH eksikliği olanlarda ise normal sınırlardadır.

• • • ERGENLERDE NORMAL BÜYÜME SORUNLARI

Belki de ergen büyüme sorunuyla ilgili en kötü şey bireyi “farklı” hissettirmesidir. Ergenlerin farklı olmayı sevmeyişi bir gerçektir. Bu nedenle, alışılmadık derecede kısa veya uzun boyla ilgili endişeler dikkate alınmalı ve göz ardı edilmemelidir.

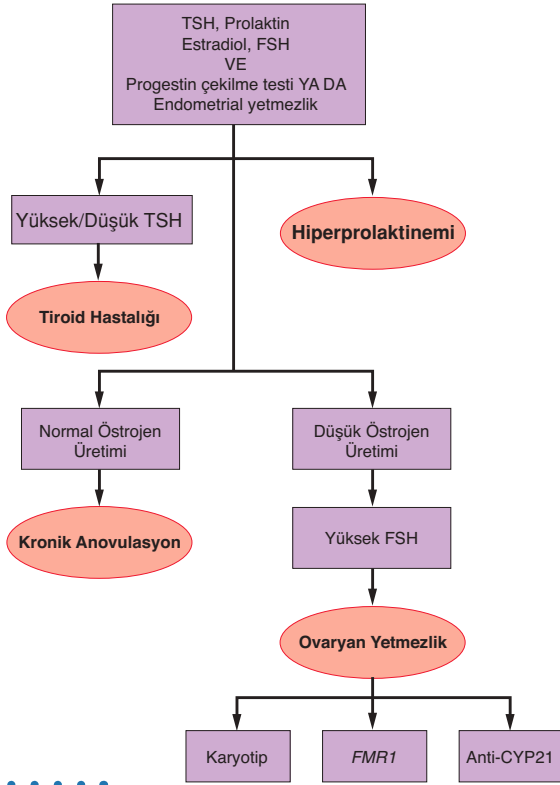
Boy uzaması sürekli olmakla birlikte doğrusal bir süreç değildir. Büyümenin üç ayrı aşaması vardır. İlk olarak hızlı büyüme ile karakterize olan infantil faz, hayatın ilk 2 yılında toplam 30-35 cm uzar. Bir sonraki aşama çocukluk aşamasıdır. Büyüme 5-7 cm /yıl ile nispeten sabit bir hızda ilerler, genellikle geç çocukluk döneminde yavaşlar. Sonuncusu ergenlik dönemidir. Bu dönem pubertal büyüme atağı ile karakterizedir, ve büyüme hormonu ve seks steroidlerinin etkisini yansıtan 8-14 cm/yıl uzama olur.^{296,297}

Kalıtımın yetişkin erişkin boyuna katkısını doğru tahmin etmek zordur ancak, çocuğun boy potansiyeli ortalama ebeveyn boylarının (midparental) hesaplanmasıyla tahmin edilir; kızlar için, orta ana babaya ait yükseklik aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\frac{(\text{babanın boyu} - 13 \text{ cm}) + (\text{annenin boyu})}{2}$$

Hedef boy, beklenen yetişkin boyu için 3. ila 97. Per-sentil arası bir dizi boy uzunluğunu temsil eder ve ortalama ebeveyn boyu $\pm 8,5$ cm ile eşittir.²⁹⁸ Gecikmiş veya hızlanmış büyümesi olan çocuklarda, daha doğru bir yargıya varmak için, boy kronolojik yaştan ziyade kemik yaşına göre uygun yüzdelikte hesaplanmalı ve büyümenin genetik potansiyel ile tutarlı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Değerlendirmede temel laboratuvar testi sol el/bilek röntgeni ile kemik yaşının belirlenmesidir. Bay-



•••••
ŞEKİL 10.4

Ovaryan yetmezliğin bilinen nedenleri ile spesifik olarak düşünülmesi ve ekarte edilmesi gereken bozukluklar bu bölümün ilerleyen kısımlarında daha ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Karyotip

POI tanısı olan 30 yaşın altındaki tüm hastalarda, pre-matür ovaryan yetmezlik için açıklama sunabilecek kromozomal translokasyonları, delesyonları ve mozaizmi dışlamak için karyotip analizi yapılmalıdır. Bir karyotip analizi, test edilen hücrelerin tümünde X kromozomunu eksik olanları (Turner sendromu) veya hücrelerin bazılarında X kromozomunu eksik olanları (Turner mozaik) tanımlayacaktır. Kromozomal analiz benzer şekilde, gizli testis gonadal doku elementlerinde malign transformasyon riski (%20-30) olan ve gonadektomi endikasyonu bulunan Y kromozomuna sahip fenotip olarak kadın görünümündeki hastaları tanımlayacaktır. Virilizasyon belirtileri, risk altındaki kadınları güvenilir bir şekilde tanımlayamamaktadır çünkü Y kromozomu taşıyan birçok kişi androjen fazlalığı belirtisi göstermemektedir. 30 yaşın üzerindeki kadınlarda ovaryan yetmezlik erken menopoza kabul edilebilir. 30 yaşından sonra karyotip analizi genellikle gereksizdir çünkü Y kromozomu olan hastalarda tümöral oluşum, çoğu zaman 20 yaşından ve hemen her zaman 30 yaşından önce ortaya çıkmaktadır.^{52,53} Yine de kısa boylu olan veya ailede erken menopoza öyküsü olan kadınlarda, diğer aile üyelerini etkileyebilecek X kromozom delesyonlarını ve translokasyonları ekarte etmek için 30 yaşından sonra bir karyotip

analizi yapılmalıdır.⁵⁴⁻⁵⁷ Pelvik ultrasonografi, daha önce fark edilmemiş nadir bir tümörü ekarte edebilir. POI'nin genetik temelleri bu bölümün ilerleyen kısımlarında ele alınacaktır.

Frajil X (FMR1) Premutasyonları

Frajil X sendromu, zeka geriliğinin ve otizmin en sık kalıtsal nedeni olup X kromozomunun uzun kolu (Xq27.3) üzerinde bulunan FMR1 (Frajil X Mental Retardasyon) geninin kararsız bir trinükleotidindeki tekrar dizisinin (CGG) anormal artması sonucu gelişir. FMR1 geni normal olarak yaklaşık 30 veya daha az CGG tekrarı içerir, ancak FXS'li hastalarda bu trinükleotid tekrarlarının sayısı 200'ü aşar. İkna edici kanıtlar, POI ile 55-200 CGG tekrarı içeren frajil X "premutasyonları" arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Tam mutasyon FMR1 genini susturur ve karşılık gelen mRNA veya gen ürününün (frajil X mental retardasyon proteini, FMRP) üretiminin çok az olması veya hiç üretilmemesi ile sonuçlanır. Premutasyonlarla ilişkili POI ise FMR1 mRNA'nın toksik fonksiyon kazanımını yansıtabilir.⁵⁸ Premutasyonlu kadınlarda, yaşları benzer normal FMR1 sahibi kadınlara kıyasla sıklıkla erken over yaşlanmasının endokrin kanıtları (dolaşımdaki düşük AMH ve inhibe B, daha yüksek FSH seviyeleri gibi) görülür. Premutasyon taşıyıcılarının üçte biri kadarında erken menopoza (<45 yaş) görülür. Ailevi POF olan kadınlarda premutasyon prevalansı yaklaşık %14'tür. Sporadik POF olgularında bu oran %1 ile %7 arasındadır.^{58,59} **Bu yüzden POI tanılı kadınlara FMR1 premutasyonları için test önerilmelidir.**⁶⁰ Frajil X premutasyonları taşıyan kadınlar (ve etkilenen çocuklar veya kardeşler), Frajil X sendromlu bir çocuğa sahip olma riski altındadır. Çünkü CGG tekrar dizisinin uzunluğu kararsız olup anneden çocuğa geçtiği zaman tam bir mutasyona dönüşebilir. Premutasyonların kalıtımı ve sonuçları karmaşıktır; bu nedenle etkilenen kadınlar genetik danışmanlık almalıdır. FMR1 premutasyon ilişkili POI bu bölümün ilerleyen kısımlarında ele alınacaktır.

Otoimmün Tarama

POI ile ilişkili bir takım otoimmün bozukluklar tanımlanmıştır.⁶¹ Addison hastalığı (otoimmün adrenokortikal yetmezlik) POF ile en güçlü ilişkiye sahiptir. Steroid üreten hücrelere karşı gelişen otoantikorların varlığı ve etkilenen bireylerin overlerinde lenfositik infiltratların gözlenmesi altta yatan mekanizmayı (otoimmün ooforit) göstermektedir.⁶² POF tanılı kadınlarda diğer otoimmün hastalıkların prevalansı (örn. tiroid otoimmünitesi, tip I diyabet ve myastenia gravis) genel popülasyona göre daha yüksektir; ancak neden-sonuç ilişkisini gösteren bir kanıt yoktur. Otoimmün ovaryan yetmezlik, genellikle adrenal yetmezliği içeren spesifik bir otoimmün poliendokrin sendromun (autoimmune polyendocrine syndrome, APS) parçası olarak gelişir. Bununla birlikte POF, adrenal yetmezliğin başlangıcından birkaç yıl önce ortaya çıkabileceğinden, POF tanısı ilk konulduğunda durumun otoimmün nedeni fark edilmeyebilir.⁶¹ POF tanılı kadınlar, *end-organ* hasarı için

güvende hissettirilmelidir. Turner sendromundan farklı olarak gebelik durumunda sağlığı tehdit eden herhangi spesifik bir risk ya da komplikasyon yoktur.¹⁵⁸

46, XX Gonadal Disgenezi

Primer amenore ve gonadal disgenezi (*streak* gonadlar) ile başvuran bazı bireylerde otozomal genlerin de over farklılaşmasında kritik bir rol oynadığını dolaylı olarak kanıtlar şekilde normal 46, XX karyotipine rastlanır. Turner sendromunun aksine etkilenen kadınlarda boy normal olup, çoğu durumda hiçbir yapısal anormallığe rastlanmaz. Özellikle *knock-out* fare modellerini içeren deneylerde, oogenezi sırasında DNA ve RNA-binding proteinleri ve transkripsiyon faktörlerini kodlayan çok çeşitli aday genler tespit edilmiştir.¹⁵⁹

Prematür Ovaryan Yetmezlik

POF, genel olarak 40 yaşından önce ortaya çıkan hiper-gonadotropik hipogonadizm ve amenore olarak tanımlanır. Nedeni ve fenotipi değişkenlik gösteren heterojen bir hastalıktır. Her ne kadar POF literatürde çok yerleşmiş bir terim olsa da, alternatif olarak “*premature ovarian insufficiency*” ya da POI daha doğru bir isimlendirme olacaktır çünkü POI denildiğinde etkilenen kadınlarda azalmış over fonksiyonunun devam ettiği anlaşılmaktadır.¹⁶⁰ Bu hastaların büyük bir kısmında aralıklı olarak over fonksiyonlarının ve ovulasyonun normaleştiği ve yaklaşık olarak %5-10 oranında gebelik ve doğum olabildiği kaydedilmiştir.^{161,162} Bu bölümde POF ve POI terimleri birbirinin yerine kullanılmıştır.

POI her yaşta görülebilir ancak genellikle puberte tamamlandıktan sonra sekonder amenore ile ortaya çıkar. Menarştan önce dahi görülebilen POI’de, overin morfolojisi ve histolojisi gonadal disgeneziden farklıdır; gonadal disgenezili hastalarda rastlanan *streak* gonadlardan farklı olarak POF olan hastaların overleri menopozal dönemle uyumludur. Kadınların yaklaşık %1’inde 40 yaşından önce POF gelişir. Amerika Birleşik Devletlerinde yedi bölgede 40-55 arası yaştaki perimenopozal kadınlarda yapılan ve birçok ırkı içeren toplum tabanlı kesitsel bir araştırmada (*The Study of Women Across the Nation*, SWAN) erken menopoz beyaz ırkta %1, Afrikalı Amerikalılarda ve hispaniklerde %1.4, Çinlilerde %0.5 ve Japonlarda %0.1 oranında bildirilmiştir.¹⁶³

POI’nin bilinen önemli nedenleri; sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, fragil X (FMR1) premutasyonu, otoimmün hastalıklar, radyasyon tedavisi ve kemoterapi olarak sıralanabilir. Hikaye ile son iki neden kolayca anlaşılır ancak ilk üç nedeni saptamak ve ekarte etmek ciddi bir yaklaşım gerektirir. Saydığımız bu ve galaktozemi gibi diğer nadir ovaryan yetmezlik nedenlerinin temel patofizyoloji artmış foliküler atrezidir. Diğer nadir genetik bozukluklar, intraovaryan regülör gen mutasyonları,

steroidojenik enzimleri, gonadotropinleri veya reseptörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar folikül gelişiminde bozulma veya azalmaya sebep olmaktadır. Sonuç olarak hepsinde aynı şekilde fonksiyonel ovaryan yetmezlik meydana gelir. POF olan kadınların çoğunda bir neden tespit edilemez ancak birçok genetik faktörü içeren kanıtlar hızla artmaktadır.¹⁵⁹

Sayısal ve Yapısal Kromozom Anomalileri

Ovaryan yetmezlik ile başvuran kadınlarda çok farklı sayısal ve yapısal kromozom anomalisi saptanabilir. Sekonder amenore olan kadınların karyotip sonuçlarını içeren bir derleme, POF olan kadınlarda karyotipin önemini ortaya koymaktadır.¹⁶⁴ Bunların yaklaşık yarısı X (45, X, 46, XX ve 47, XXX hücre hatları) veya Y kromozomu (46, XY, 47, XYY ve 47, XXY hücre hatları) mozaizmini içeren sayısal anormallikleri; kalanlar ise X kromozomu translokasyonları, delesyonlar ve diğer yapısal anormallikler ve hatta bazı saf 46, XY karyotipini içerir.

X kromozomunun kısa (Xp) veya uzun kolunu (Xq) içeren delesyonlar ve translokasyonlar POF olan kadınlarda tespit edilebilir. X kromozomunun kısa kolunda delesyonları olanların sadece yarısı primer amenore ve gonadal disgenezi geliştirir; kalanlarda ise menarş gelişir ve POF ile sekonder amenore gelişene kadar siklik ovaryan fonksiyon mevcuttur. Muhtemelen X kromozomunun kısa kolunda overdeki germ hücrelerinin fonksiyonu için gerekli olan bazı genler bulunmaktadır. İlgili spesifik genlerin bilinmemesine rağmen, bu duruma sebep olması muhtemel adaylar BMP15 (*Bone Morphogenic Protein*) ve TGFβ (*Transforming Growth Factor Beta*) süper gen ailesinin diğer üyeleridir.¹⁵⁹ X kromozomunun uzun kolu da normal over fonksiyonu için kritik önemi olan genler içermektedir. XIST (X-inaktivasyon geni), DACH2 (bir transkripsiyon faktörünü kodlayan) ve QM (bir ribozomal proteini kodlayan) genleri, Xq ile ilişkili kromozomal delesyonları ve translokasyonları içeren fenotipler sayesinde belirlenen muhtemel aday genlerdir.^{159,165}

Fragil X (FMR1) Premutasyonu

POF’un da dahil olduğu klinik öneme sahip bir takım bozukluk, X kromozomu uzun kolunun (Xq27.3) terminal ucuna yakın bir bölgede bulunan FMR1 geninde dinamik trinükleotidlerin (CGG) tekrar sekanslarının mutasyonunu içerir. Bu bölümün önceki kısımlarında da bahsedildiği gibi normal FMR1 geni yaklaşık olarak 30 tekrar içerir. Bahsedilen CGG tekrar sayısının 200’den fazla olması ile karakterize geniş mutasyon formu, zeka geriliği ve otizmin bilinen en sık genetik nedeni olan FXS ile sonuçlanır. 55-200 tekrar ile karakterize premutasyon, FXS’den farklı iki bozukluk ile ilişkilidir. Birincisi, X’e bağlı bozukluklarda beklendiği gibi özellikle erkekleri etkileyen ve nörolojik bir bozukluk olan fragil X bağlantılı

nik açıdan belirtilere neden olmaz. Fonksiyonel olmayan hipofiz adenomlarının %80-90'ı gonadotroplardan köken alır. Ayrıca orta derecede artmış gonadotropin düzeyleri bile semptomlara neden olmaz. Sonuçta, büyük gonadotrop adenomlar amenoreden ziyade en sık baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi boyutla ilişkili semptomlara neden olurlar.²⁸⁸⁻²⁹⁰ Ancak FSH salgılayan adenomlar nadiren kendiliğinden ovaryan hiperstimülasyon yaparak anovulasyon ve amenoreye, çok sayıda ve büyük ovaryan kistlere ve yüksek serum FSH ve estradiol seviyelerine neden olabilirler;²⁹¹⁻²⁹³ puberte öncesi kızlarda ise meme gelişimi ve vajinal kanama görülebilir.²⁹⁴ Ancak gonadotrop adenomu olan hastaların çoğunda normal veya düşük serum gonadotropin konsantrasyonları saptanır çünkü tümörlerin büyük kısmı nonfonksiyoneldir ve tümörün hipofiz sapına veya çevredeki hücrelere uyguladığı baskı ile dolaylı olarak menstrual bozukluk görülebilir. Hipotalamik GnRH'nin taşınmasını engelleyerek veya normal gonadotropları sıkıştırarak gonadotropin sekresyonunu inhibe edebilirler. Ek olarak, laktotropların üzerinde dopamin inhibisyonu ile etkileşime geçerek hiperprolaktinemiye yol açabilirler ve böylece artmış prolaktin sebebi hipotalamik GnRH'nin sekonder baskılanması sonucu amenore gelişir. Bu tür "null cell" tümörler nadiren klinik olarak önemli miktarda gonadotropinleri salgılasalar da in vitro ortamda gonadotropin üretebilir veya mRNA seviyesinde gen ekspresyonu sergileyebilirler.^{295,296} Gonadotrop adenomlar, aynı zamanda tüm hipofiz glikoprotein hormonları için ortak olan α (alfa)-subuniti (intrinsik biyolojik aktivitesi yoktur ve bu nedenle herhangi bir belirtiye neden olmaz) büyük miktarlarda salgılayabilir.

Nonfonksiyonel gonadotrop adenomlar, persistan hafif bir prolaktin yüksekliğine sebep olabilir ve serum prolaktin düzeyi 100 ng/ml altında olan ve hiçbir hipertiroidi, akromegali ya da Cushing sendromu belirtisi olmayan hastalarda nonfonksiyonel bir gonadotrop adenomu varlığından şüphe edilmelidir. Düşük ya da normal gonadotropin seviyesi varlığında, yüksek serbest α -subunit seviyesi de nonfonksiyonel gonadotrop adenomu işaret eder.²⁹⁵ Fonksiyonel gonadotrop adenomu olan kadınlarda nadiren LH seviyesi düşük olduğunda serum FSH yüksek seyredebilir. Premenopozal kadınlarda, hem FSH hem de estradiol düzeylerinin yüksek olması, multistik overler ve endometrial hiperplazi; FSH salgılayan gonadotrop adenom kaynaklı ovaryan hiperstimülasyon göstergesidir.^{291,297-299} Bu tarz bir tümörün saptandığı kadınlarda GnRH agonisti ile tedavi gonadotropin salgılanmasını azaltmakta başarısız olur ve hatta ovaryan hiperstimülasyonu şiddetlendirebilir.²⁹²

Nörolojik semptomları olan veya aşırı gonadotropin salgılanması sonucu klinik olarak rahatsız edici bir tablo gelişen hastalarda (ovaryan hiperstimülasyona bağlı multistik over varlığında), gonadotrop veya diğer nonfonksiyonel olmayan adenomların transsfenoidal cerrahi rezeksiyonu hızlı bir düzelmeye sağlayabilir. Cerrahi ile kitleye bitişik olan normal hipofize zarar vermeden adenom

başarılı bir şekilde çıkarılırsa, gonadotropin salgılanması ve over fonksiyonu normale döner. Bununla birlikte hipofiz zarar görürse; cerrahi, ek bir hipofizer hormon eksikliği ya da daha geniş bir durum olan panhipopituitarizm ile sonuçlanabilir.³⁰⁰ Kötüleşen görme, kanama ve menenjitte yol açan beyin-omurilik sıvısı rinoresi gibi transsfenoidal cerrahinin ciddi komplikasyonları nadiren görülür ve hastaların %5'ten daha azında saptanır. ADH sekresyonunda değişiklikler, diabetes insipidus ya da tam tersi bir soruna neden olur, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu (*the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*; SIADH) daha sık olarak görülür ve genellikle geçicidir. Ameliyat sonrası görüntülemeye anlamlı rezidü tümör veya progresif büyüme saptanırsa, geleneksel veya stereotaktik radyoterapi faydalıdır. Nörolojik semptomu bulunmayan veya klinik olarak belirgin gonadotropin salgısı olmayan hastalarda, büyüme kontrol etmek için nonfonksiyonel mikroadenom ve makroadenomlar seri görüntüleme ile yılda bir aralıklarla (makroadenomlar için tanıdan 6 ay sonra başlayan) ve ilerleme yoksa daha az sıklıkla takip edilebilir. Herhangi bir hipofizer hormon eksikliği yerine konmalıdır.

Tirotrop Adenomlar

Fonksiyonel tirotrop adenomlar hipertiroidinin nadir görülen nedenlerinden biridir ve fonksiyonel hipofiz tümörlerinin %1'den azını oluştururlar. Çoğu hasta hipertiroidinin tipik belirti ve bulguları ile kendini gösterir; diğer klinik bulgular diffüz guatr, görme bozukluğu, menstrual bozukluklar ve galaktoreyi içerir. Tirotrop adenomlardan salgılanan TSH'nın biyolojik ve immün aktivitesi ciddi ölçüde değişebildiğinden, serum TSH konsantrasyonu da normalden (hipertiroidizm varlığında hala uygunsuz olarak yüksek) aşırı derecede artmış seviyelere kadar yaygın olarak değişebilir.³⁰¹ Fonksiyonel tirotrop adenomu olan hastaların büyük kısmında serum serbest α -subunit konsantrasyonları da yüksektir.

Transsfenoidal cerrahi, fonksiyonel tirotrop adenomu olan hastalarda standart tedavi şeklidir ancak farklı sonuçlar elde edilir. Çünkü en sık tümör tipi makroadenomlardır ve genellikle cerrahi küratif değildir. Persistan tümörü olanlar için en etkili yöntem somatostatin analogu oktreotid ile tedavidir.³⁰¹ Büyük fonksiyonel tirotrop adenomu olan hastalar için preoperatif oktreotid ile 6-12 aylık tedavi planlanabilir. Antitiroid terapi önerilmez çünkü tiroid hormonunun azalması, TSH salgısını ve tümör büyümesini uyabilir.

Somatotrop Adenomları

Akromegali vakalarının %95'inden daha fazlasında, fonksiyonel GH salgılayan somatotrop adenomlar neden olarak saptanmaktadır.²⁸⁶ GH, aşırı hepatik IGF-1 sekresyonuna neden olur ve bu da zamanla hastalığın klinik özelliklerinin çoğunun gelişmesine sebep olur. Akromegalinin karakteristik özellikleri genişlemiş çene, yüzük ve ayak kabı numarasını büyüten genişlemiş eller ve ayaklar,

düzeni sağlananlarda ise kemik mineral yoğunluğu aynı yerlerde benzer oranda artar. Kilo alımından bağımsız menstrual düzen sağlanan kişilerde omurga kemik yoğunluğu artar ve mensten bağımsız kilo alan kişilerde kalça kemik yoğunluğu artar.⁴⁰⁰ Tek başına hormon tedavisi ya faydasız ya da çok az faydalıdır. Oral kontraseptif tedavisi anoreksiya nervozalı kadınlarda progresif kemik kaybını ya önleyemez ya da bu amaçla kullanımı çok az fayda sağlar.⁴⁰¹⁻⁴⁰³ İstisna olarak çok şiddetli hastalığı (ideal vücut ağırlığının %70'inin altında) olanlar gösterilebilir.⁴⁰⁴ Yeme bozukluğu olan ve yetersiz beslenen kadınlarda kemik yoğunluğunun hızla normale gelememesi sıklıkla adölesanlarda görülür ve bunlarda mens düzelse de kemik yoğunluğu hep düşük seyreder.⁴⁰⁵

Yeme Bozuklukları ve Gebelik

Gebelik sürecinde kalori gereksinimleri, vücutta oluşan şekil değişiklikleri ve kilo alma ihtiyacı, yeme bozukluğu olan kadınlar için özel zorluklara neden olur. Bazı kişilerde için gebelik varlığı, iyileşme adına bir fırsat veya bir neden olabilirken diğer kişilerde risk ve stres artışı söz konusu olabilir. Genel olarak kısıtlama tipinde olan kadınlar kısmen daha az kilo alır, bulimik davranışları olanlar ise aşırı kilo alma eğilimindedirler.

Kalori kısıtlaması ve çıkarma gibi kompanse edici davranışlar, anne ve fetüsün ikisi için de risklidir. Anoreksiya nervoza; maternal yetersiz beslenme, fetal büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı riskini artırır. Düşük kilo veya yetersiz kilo alımı bağımsız olarak erken doğum riskini artırabilir.⁴⁰⁶ Yeme bozukluğu olan gebelerde hiperemesis gravidarum, abortus, erken doğum, sezaryen ve postpartum depresyon sıklığı artmıştır.⁴⁰⁷⁻⁴¹⁰ Konsepsiyon sırasında remisyonunda olan anoreksiya nervozalı kadınlar aktif hastalığı olanlara göre daha fazla kilo alma ve daha yüksek doğum ağırlıklı bebek doğurma eğilimindedirler.⁴¹¹ Bulimiya nervozalı kadınların büyük kısmında belirtiler hamilelik sırasında düzelir, ancak doğum sonrası genellikle nüks gelişebilir veya durum daha da kötüleşebilir.⁴¹²

Genel olarak hastalığın gebelik öncesi kontrol altına alınması ile en iyi sonuçlar elde edilir. Anovuluar infertilitesi olan ve yeme bozukluğu saptanan kadınların tedavisinde ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce altta yatan hastalığa odaklanılmalıdır.³⁸¹ Gebelik istemi, tedavi çok güçlü bir motivasyon ve eşsiz bir fırsat olabilir.

Gebelik sürecinde beslenmeye, kilo alımına ve fetal büyümeye dikkat edilmeli ve beslenme danışmanlığı verilmelidir. Yeme bozukluğu olan kadınların çoğunda gebelik ve laktasyon sırasında ağırlaşabilen osteopeni olduğundan özellikle kalsiyum takviyesi önemlidir. En iyi yönetim, yeme bozukluğu olup gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi takım çalışması ile yapılır. Hastalık tekrar ortaya çıkabileceğinden postpartum dönemde de aktif yönetim devam etmelidir ve yeme bozukluğu olan annele-

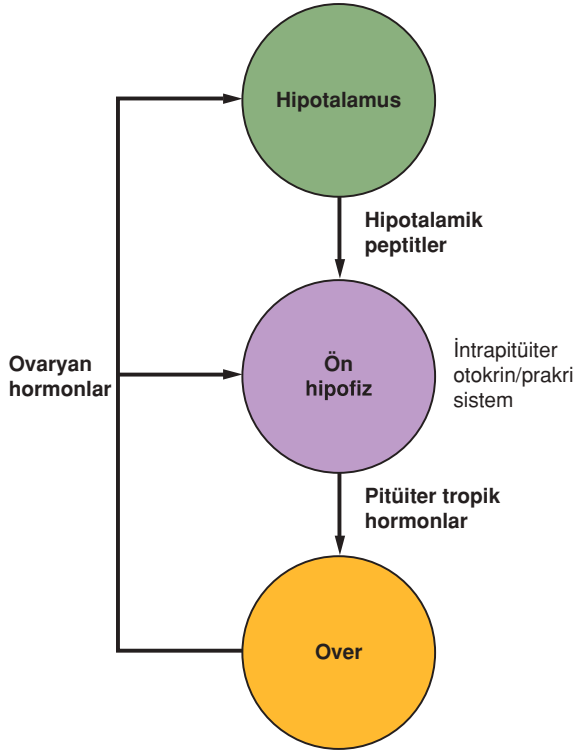
rin bebeklerinin yetersiz besleme eğilimi sebebiyle ekibe pediatrist de eklenmelidir.⁴¹⁴

Egzersiz ve Amenore

İlk yüzyılda Efesli Soranus ünlü eserinde (Kadın Hastalıkları Hakkında) amenorenin gençlerde, yaşlılarda, gebelerde, şarkıcılarda ve çok egzersiz yapanlarda görüldüğünü belirtmiştir. Çağdaş kültürde üreme çağındaki kadınların önemli bir kısmı düzenli olarak egzersiz yapmaktadır. Egzersizin sağlık açısından önemli avantajlarının olduğu aşıkarsa da aşırı egzersiz infertilite ve amenoreye sebep olabilir ve hatta adölesanlarda puberte gecikmesi ile sonuçlanabilir.⁴¹⁵

Ağır egzersiz yapan veya dans gibi zorlu fiziksel aktivitelerle uğraşan kadınlarda menstrual düzensizlik ve amenore sıkça görülür. Koşucuların neredeyse üçte ikisinde kısa luteal faz veya anovuluar sikluslar mevcuttur.^{416,417} Tipik olarak egzersiz öncesi düzgün olan sikluslar egzersiz başladıktan sonra düzensiz hale gelir, egzersiz ağırlaştıkça ve özellikle kilo kaybı olunca amenore gelişir. Menarş öncesi başlayan fiziksel aktivite puberteyi 3 yıl geciktirebilir. **Egzersiz tek başına amenoreye neden olmaz; egzersizin türü ve yoğunluğu önemlidir.** Vücut ağırlığının düşük ve yağsız vücut kütlelerinin yüksek oluşu ile ilişkili fiziksel aktiviteler (koşma, dans, jimnastik, artistik patinaj) yüzme gibi egzersizlere kıyasla daha yüksek amenore insidansı ile ilişkilidir. Ek olarak aşırı olmadıkça düşük vücut ağırlığı tek başına amenoreye neden olmaz çünkü benzer BMI'ya sahip kadınlarda egzersizin menstrual düzen üzerine etkisi önemli ölçüde değişkenlik gösterir. **Egzersiz ve düşük vücut ağırlığının menstrual fonksiyona potansiyel olumsuz etkileri sinerjistikdir.**

Menstruasyonun başlaması ve sonrasında düzenli devam etmesi için kritik ağırlık hipotezine göre vücut ağırlığının kritik eşik değerinin üzerinde olması gerekir; yağ oranının da benzer şekilde kritik eşik değerinin üzerinde kalması lazımdır; menarş için bu oran %17, düzenli menstruasyon için ise %22'dir.⁴¹⁸ Aşırı egzersiz veya yetersiz beslenme vücut yağ oranını azaltabilir, eşik değerin altına düşürebilir ve sonuç olarak adölesanlarda pubertenin gecikmesine, erişkinlerde ise amenoreye sebep olabilir. Vücut ağırlığı ve yağ oranı kritik değerde veya kritik değere yakın olanların, menstrual fonksiyon kaybı açısından en yüksek riske sahip olması mantıklıdır.⁴¹⁹ Hipotezi eleştirenler vücut yağ oranı ve menstrual fonksiyon arasındaki korelasyonu kabul etseler de neden-sonuç ilişkisini reddetmektedir.⁴²⁰ Bakıldığında normal ve anormal menstrual fonksiyon, vücut ağırlığı ve yağ oranının değişik değerlerinde çok farklı şekillerde görülebilir. Ancak leptinin (vücut yağ depolarıyla orantılı olarak yağ hücreleri tarafından salgılanan) ve hipotalamusta leptin reseptörlerinin keşfi ile beraber vücut yağ oranının santral regülasyonu için bir geri bildirim mekanizmasının varlığı açığa çıkmış ve kritik ağırlık hipotezine olan ilgi yeniden artırmıştır (Bknz. Bölüm 19).



• • • • •
ŞEKİL 11.1

larizasyon içeren folikül) büyümesini desteklemeye devam ederken, kohorttaki daha küçük foliküllerin gelişimi için yetersiz kalır. Bu foliküller apoptozise uğramak zorunda kalır.

Geç foliküler dönemde, inhibin A ve insülin-benzeri büyüme faktörleri birlikte, teka hücrelerindeki LH stimülasyonu ile gerçekleşen androjen sentezini artırır. Böylece preovulatar folikülde çoğalan granüloza hücreleri aromatisasyon ile östrojen yapımına substrat sağlar. FSH ve östradiol, granüloza hücrelerindeki LH reseptör ekspresyonunu indükler. Bu ekspresyon artışı, folikül matüritesi tamamlandığında luteinizasyon ve ovulasyona aracılık eder. Sonunda preovulatar foliküllerden salınan östradiolün serum konsantrasyonu eşik değeri geçer ve santral bir pozitif geribildirim gerçekleşir. Midsiklus LH artışı primer olarak hipofiz üzerinden indüklenir. LH piki, foliküler maturasyonun tamamlanmasını, oositin atılması ile sonuçlanan formasyonun tetiklenmesini ve korpus luteumun oluşmasını sağlar. Oosit birinci mayoz bölünmeyi tamamlar, plazminojen aktivatörü ve diğer sitokinlerin lokal salınımı folikül duvarındaki erozyona aracılık eder ve kümlülüs hücreleri ile çevrili oositin atılmasını sağlar. Mural granüloza hücreleri luteinize olmaya başlar ve progesteron - daha az olarak da östrojen- üretir.

Ovulasyondan sonra, serum östradiol konsantrasyonunda ani ancak geçici bir düşüş olur. Ardından korpus luteum tarafından üretilen progesteron ve inhibin A ile paralel olarak östradiol konsantrasyonu yeniden artar. Progesteron etkisi ile endometriyum proliferatif morfo-

lojiden sekretuar morfolojiye geçiş yapar ve endometriyum implantasyon için reseptif hale getiren bir dizi olay uyarılır. Progesteron seviyesi midluteal fazda pik seviyeye ulaştığında, LH salınım frekansı tekrar azalır ve gonadotropin seviyeleri progresif olarak düşerek geç luteal fazda en düşük seviyeye iner. Gebelik meydana gelirse insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeyi hızla artar ve korpus luteumun devamlılığı sağlanarak yüksek miktarlarda progesteron sekresyonu devam eder. Gebelik oluşmazsa korpus luteum varlığını sınırlı bir süre için devam ettirebilir ve regrese olur. Bununla beraber östradiol ve progesteron seviyeleri düşer, sağlanan hormonal desteğin geri çekilmesiyle menstrüasyonu başlatan bir dizi olay stimüle olur (Bölüm 5).

Anovulasyona Neden Olan Santral Defektler

Kesin olarak kanıtlanması güç olmakla birlikte hipotalamik disfonksiyon, ovaryan yetmezliğin nedeni olarak gösterilmektedir. Folikül tarafından gönderilen geribildirim sinyallerine, normal hipofizer cevabın verilebilmesi için GnRH sekresyonunun amplitüd ve frekasının doğru aralık içersinde pulsatil olarak gerçekleşmesi gereklidir. Genç kızlarda pubertenin başlangıcı, GnRH nöronal aktivitesinin santral inhibisyonunun azalması ve pulsatil GnRH sekresyonunun artışıyla bağlantılıdır. Bu durum hipofizer gonadotropin salınımında kademeli bir artışı uyarır. Sonuç olarak adölesanlarda HHO aks olgunlaşana, östradiol ile gonadotropin sekresyonu arasındaki pozitif geribildirim ilişkisi kurulana ve ovulasyon gerçekleşene kadar menstrüel karakteristikler değişkenlik gösterir. **Emosyonel, nutrisyonel nedenler (kilo kaybı, yeme bozuklukları), farmakolojik ajanlar (opiadlar veya dopamin agonistleri) veya fiziksel stres (aşırı egzersiz) gibi faktörler santral inhibitör mekanizmaları tekrar aktive ederek, GnRH nöronal aktivitesini baskılayabilir. Bu durum gonadotropin salınımında disfonksiyona neden olur ve buna bağlı olarak foliküler gelişimde yetersizliğe yol açarak anovulasyon ile sonuçlanır.** Bu hastalar sıklıkla amenore ile prezente olmalarına rağmen (Bölüm 10), daha az seviyelerdeki GnRH nöronal supresyon hipofizer-ovaryan fonksiyonun homeostatik düzeyde devam etmesine ve normoöstrojenik kronik anovulatar bir durumun oluşmasına neden olur.

Hipofizer Tümörler

Hipofizer tümörler gonadotropin sekresyonunu inhibe ederek anovulasyona neden olabilir. Hipofizer gonadotropin hücrelere direkt baskı yoluyla veya hipofiz sapına baskı yaparak hipotalamik GnRH iletiminde aksaklığa neden olabilirler. Alternatif olarak, hipotalamik dopaminin (prolaktin için inhibitör) hipofizer laktotrop hücreler üzerindeki inhibitör etkisini engelleyerek hiperprolaktinemiye yol açar ve pulsatil GnRH salınımında sekonder bir baskılanmaya yol açarlar (Bölüm 4).

Tablo 11.2 PKOS: Tanı Kriterleri Sınıflaması

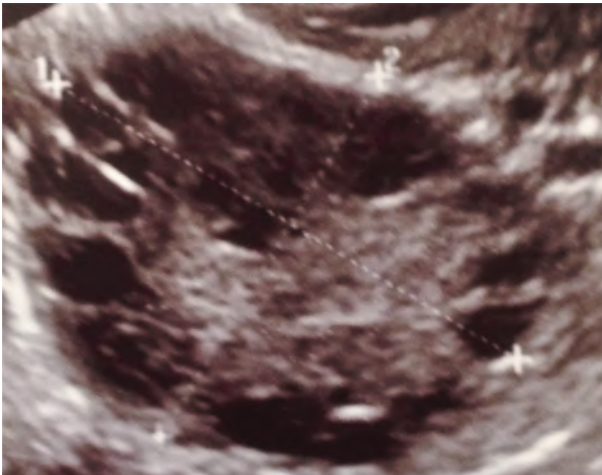
Kriterler	NIH Kriterleri 1990	Rotterdam Kriterleri 2003	AE-PKOS Derneği Kriterleri 2006
1 İrregüler periyotlar ^b	1 ve 2 ^a	3 kriterin herhangi 2'si ^a	1 ve 2 ^a
2 Yüksek serum androjenleri veya Hiperandrojenizm			veya 2 ve 3 ^a
Hirsutizm			
Akne			
Androjenetik alopesi			
3 Polikistik over morfolojisi (PKOM) ya da polikistik over (PKO) ^c			

^aKlinik prezantasyonu taklit eden diğer nedenler dışlanmalıdır

^bBir yılda 8 veya daha az menstrüasyon

^cOver hacmi >10ml³ ve/veya en az bir overde 2-9 mm büyüklükte >12 follikül

hastalıkların dışlanması olarak belirlenmiştir.³⁵ PKOS tanısındaki ikinci adım ise, Avrupa Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği tarafından (ASRM) atılmıştır. Bu iki grup 2003 yılında Rotterdam-Hollanda'da toplanarak, PKOS tanısı için üç major kriter belirlemiştir. Tanı için bu kriterlerden en az ikisinin varlığı gerekmektedir: (1)oligo/anovulasyon, (2) hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal bulgular) ve (3) polikistik over görünümü (ultrasonografi ile belirlenen over volümün 10 ml ve üzerinde olması veya en az bir overde 2-9 mm çapında 12 ve üzeri follikül görülmesi, **Şekil 11.4**) ve androjen fazlalığına yol açan diğer hastalıkların dışlanması olarak belirlenmiştir.^{36,37} Üçüncü girişim 2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS derneği tarafından (AE-PKOS) yapılmıştır. Bunun sonucunda

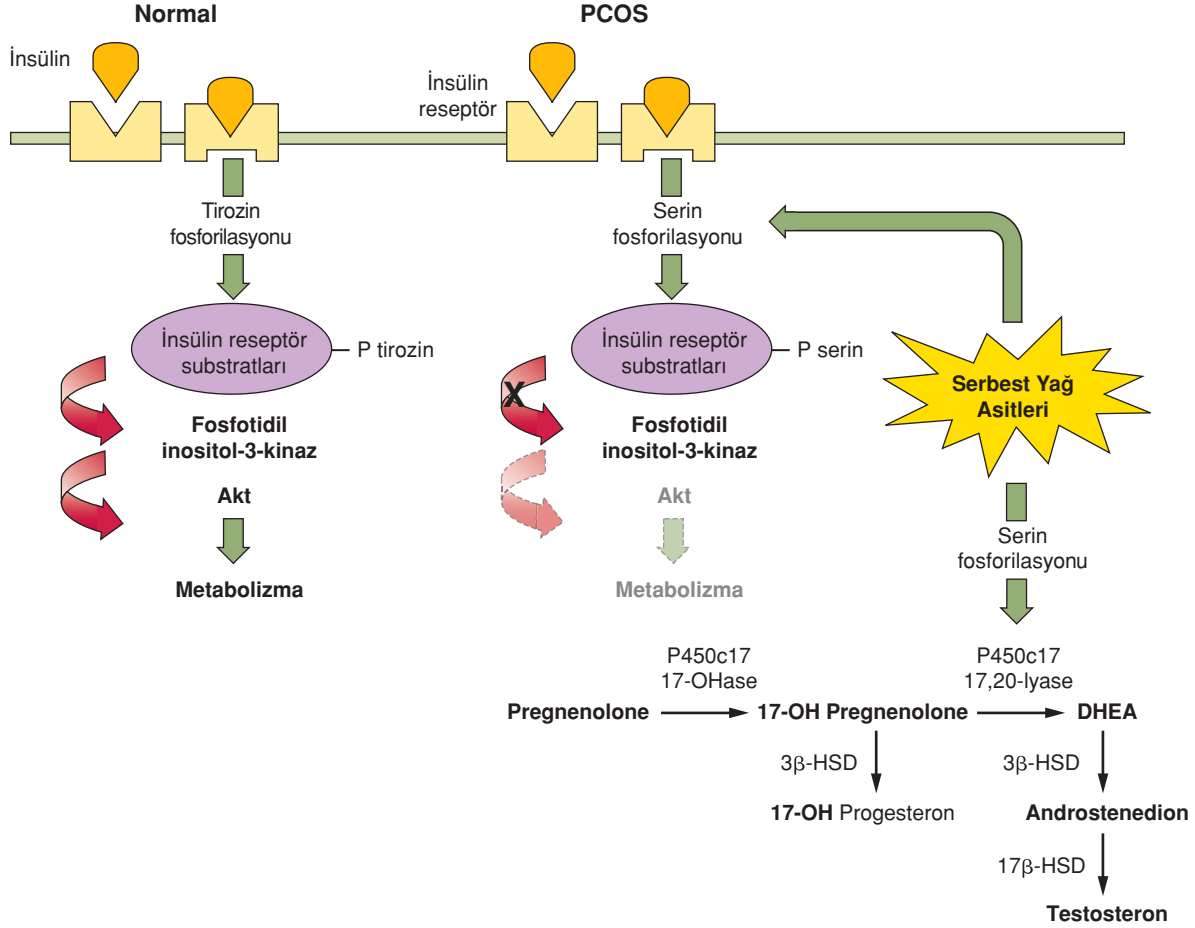


• • • • •
ŞEKİL 11.4

PKOS tanı kriterleri: (1) hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi), (2) over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler) ve (3) androjen fazlalığı ile ilişkili diğer hastalıkların dışlanması olarak belirlenmiştir.³⁸

1990 yılında NICHD tarafından belirlenmiş orijinal kriterler polikistik over sendromunun geleneksel konsepti üzerine kurulmuştur. Tanı için polikistik over görüntüsü olsa da olmasa da hem hiperandrojenizm (hiperandrojenizm ve/veya hirsutizm) hem menstrüel disfonksiyon (oligo-/amenore) bulgularının olması gerekmektedir. 2003 yılındaki ESHRE/ASRM ("Rotterdam") kriterleri polikistik over sendromunu daha geniş bir spektrumda tanımlamayı hedeflemiştir. Tanı için üç kriterden ikisinin yeterli oluşu, düzenli menstrüel siklusları olan ve/veya hiperandrojenizm ya da hirsutizmi olmayan hastaların da tanıya dahil edilmesini sağlamıştır. 2006 yılındaki AE-PKOS derneği tarafından oluşturulan kriterler menstrüel irregülerite veya polikistik over görünümünün ovaryan disfonksiyon bulgusu olarak düşünülebilmesine olanak sağlamıştır. Rotterdam kriterlerinin aksine AE-PKOS Derneği hiperandrojenizm bulguları ve semptomlarının tanı için mutlaka gerekli olduğunu vurgulamıştır. Yakın zamanda AE-PKOS Derneği, polikistik over görünümü tanısı için gerekli olan küçük follikül sayısının 12'den ≥25'e çıkarılmasını önermiştir.³⁹

NIH tarafından belirtilmiş tanı kriterlerini karşılayan kadınlar reproduktif ve metabolik hastalıklar açısından artmış bir riske sahiptir (Ör, tip 2 diyabetes mellitus, obezite, dislipidemi).⁴⁰ Polikistik over sendromu tanısı almış ovulatuar hastalar NIH kriterlerine göre tanı almış hastalara göre daha düşük vücut kitle indeksine sahip olup, hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi seviyeleri de daha düşüktür.⁴¹ Klinik veya biyokimyasal androjen fazlalığı bulguları olmayan oligo-/anovulatuar kadınlar ise PKOS sekellerinden en az etkilenen gruptur.²⁵



• • • • •
ŞEKİL 11.9

lize daha duyarlıdır ve daha fazla serbest yağ asiti oluşur. İnsülin direnci ile ilgili tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6, leptin ve resistin gibi bazı sitokinleri üretir.¹⁶² Dokularda serbest yağ asitlerinin birikimi lipotoksisite ve insülin direncine yol açar. Bunu kısmen TNF-alfa aracılığı ile serin fosforilasyonunu artırıp insülin sinyalini inhibe ederek gerçekleşir.¹⁶³ Obeziteye bağlı insülin direnci ayrıca leptin direncini indükler ve adiponektin seviyesini azaltır, böylece yağ asit oksidasyonunu azaltarak lipotoksisiteyi artırır.^{162,164} PKOS'lu kadınlarda obezite genellikle santraldir ve visceral yağ subkutan yağa kıyasla daha fazla artmıştır.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Ancak PKOS'lu zayıf kadınlar bile vücut kitle indeksi (VKİ) benzer olan sağlıklı kadınlara göre daha yüksek vücut yağ yüzdesi, daha yüksek bel-kalça oranı, daha çok intraabdominal peritoneal, ve visceral yağa sahiptirler.¹⁶⁹

Obezitenin genel prevalansı, PKOS'lu kadınlar ve farklı hasta popülasyonları arasında değişkenlik gösterir;¹⁷⁰ Birleşik devletlerde, tüm yetişkin kadınların yaklaşık %35'i, PKOS'lu kadınların ise %60'ı obezdir.^{171,172} Ancak farklı popülasyonlar arasında PKOS prevalansı oldukça benzerdir (yaklaşık %7).^{27,173-175} Dahası, seçilmiş popülasyondaki kadınlar arasında PKOS prevalansı artan vücut kitle indeksi ile nispeten daha az değişkenlik

gösterir: %8.2 zayıf kadınlarda (VKİ<18.5 kg/ m²), %9.8 normal kilolu kadınlarda (18.5–24.9 kg/m²), %9.9 hafif kilolu kadınlarda (VKİ 25.0–30.0 kg/ m²), %9.0 sınıf 1 obez kadınlarda (VKİ 30.0–34.9 kg/m²), %12.4 sınıf 2 obez kadınlarda (VKİ 35.0–40.0 kg/ m²) ve %11.5 sınıf 3 obez veya morbid obez kadınlarda (VKİ >40.0 kg/ m²).¹⁷⁶ **Obezitenin başlı başına PKOS benzeri bir tabloya yol açabileceğinin farkında olmak önem taşımaktadır. Obezite kaynaklı HHO aks regülasyonunda bozukluk ve SHBG'in hepatik üretiminin azalmasına bağlı artmış serbest testosteron nedenli hiperandrojenizm görülebilmektedir.** Yüksek androjen seviyeleri ve kronik olarak artmış östrojen seviyeleri (yağ dokusundaki androjenlerin aromatisasyonundan üretilmiş), LH puls frekansını ve amplitüdünü artırarak ve FSH sekresyonunu inhibe ederek anormal bir gonadotropin sekresyon paterninin devamını sürdürür. Menstrüel düzensizlik, disfonksiyonel kanama, hirsutizm ve infertilite sıklığı obez PKOS'lu hastalarda zayıf kadınlara göre daha yüksektir.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Glukoz intoleransı ve diyabet geliştirme riski açısından obezite bağımsız bir risk faktörüdür.^{107,180}

Bu gözlemler obezitenin öncelikli olarak genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Obezite tanısı için zorunlu bir kriter değildir. Obezite

Tablo 11.4 PKOS'ta Sıklıkla Görülen Metabolik Anormallikler

Metabolik Anormallik	Yol Açtığı Medikal Durum	Tarama	Yönetim
Glukoz homeostazında anormallikler	Tip 2 Diyabet CVD riski Endometriyal Hiperplazi riski	OGTT HbA1c Açlık veya OGTT ile provokasyon sonrası insülin düzeyi	Kilo kaybı Egzersiz ve diyet modifikasyonları İnsülin duyarlılığını arttıran ajanlar İncretinler İnsülin
Lipid anormallikleri	CVD riski İnme riski	Açlık lipid profili	Kilo kaybı Egzersiz Diyet modifikasyonları Lipid seviyesini düşüren ajanlar Düşük doz aspirin
İnflamasyon	CVD riski	Kardiyo CRP	Kilo kaybı Egzersiz Diyet modifikasyonları Lipid seviyesini düşüren ajanlar Düşük doz aspirin
Metabolik Sendrom	CVD riskinde artış Tüm mortalite ve kanser riskinde artış	Açlık lipid profili HbA1c Açlık glukozu Kan basıncı monitorizasyonu Bel Çevresi	Yaşam tarzı değişiklikleri kombinasyonu ile agresif risk azaltıcı yaklaşım, antihipertansif, glukoz düşürücü ve lipid düşürücü ajanlar,

bağımsız olarak PKOS için bir tanı kriteri değildir.^{101,103} **PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin genel prevalansı %30 ile %35 arasında değişir ve bu oran obezlerde daha yüksektir.**

PKOS ve insülin direnci olan kadınların çoğu genç olup geniş pankreatik β hücre rezervine sahiptir. Dolayısıyla, en azından açlık durumunda normal glukoz homeostazını korumak için kompensatuvar hiperinsülinemi oluşturabilirler.¹⁰⁷ Çoğu hasta glukoz tolerans testinde aşırı insülin cevabı gösterir. Hastaların bir kısmında özellikle tip 2 diyabet için aile öyküsü olanlarda, β -hücre disfonksiyonu görülür.³²³⁻³²⁶

PKOS patofizyolojisinde insülin direnci ve hiperinsülineminin önemli bir role sahip olduğu konusunda şüphe bulunmamaktadır. Bununla beraber, evrensel olarak kabul edilmiş bir test yoktur ve bu durum insülin direnci tanısında zorluklara yol açmaktadır. Akantozis nigrikans (Şiddetli insülin rezistans sendromları bölümünde detaylı anlatılmıştır) insülin direncinin klinik tanısında ayırıcı bir özellik olarak yer alır (Şekil 11.14).

Tüm yöntemler karşılaştırıldığında insülin duyarlılığını ölçmek (insülin rezistansının tam tersini gösteren bir konsept) için altın standart, hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir.^{25,327} Bu teknikte, normal aralık içinde sabit bir plazma glukoz düzeyi oluşturmak için sabit dozda insülin ve değişen dozlarda glukoz infüzyonu intravenöz olarak uygulanır. Plazmadaki glukoz düzeyi stabil seviye-

ye geldiğinde görülen glukoz infüzyon hızı, tanımlanmış plazma insülin konsantrasyonunda dokulardaki glukoz alım oranını bildirir ve insülin direnci derecesi ile ters orantılıdır. Stabil glukoz düzeyine ulaşan glukoz infüzyon miktarı ne kadar düşükse insülin rezistansı o kadar yüksektir. İnsülin duyarlılığı, glukoz atılım oranının sabit durum insülin konsantrasyonuna oranı olarak tanımlanır. İnsülin duyarlılığı, kararlı durumdaki insülin konsantrasyonundaki glukoz atılım oranı olarak tanımlanır (glukoz atılım oranı[mmol/KG]x dakika/ mU/Lx100). Klemp tekniği ve diğer glukoz ve/veya insülin infüzyonu gerektiren yöntemler (örneğin, sık örnekleme ile intravenöz glukoz tolerans testi, insülin duyarlılık testi, insülin tolerans testi ve model değerlendirme ile devamlı glukoz infüzyonu), glukoz ve insülin dinamiklerini araştırarak klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu testlerin hiçbirisi klinik pratikte kullanılmamaktadır, çünkü bu testler zaman alan, invaziv, pahalı ve deneyimli personel gerektiren yöntemlerdir.

Klemp tekniği ve intravenöz infüzyon ile birden çok kan örnekleme gerektiren diğer yöntemlerin karmaşıklığı insülin duyarlılığını değerlendirmek için basit ve ucuz bir yöntem bulma çabasını doğurmuştur. Açlık glukoz ve insülin konsantrasyonlarını esas alarak temel hesaplamalar içeren çeşitli açlık durumu (homeostatik) ölçümleri kullanılmıştır.³²⁸ Tüm bu yöntemlerin ortak zayıflığı, glukoz ve insülin arasında doğrusal bir ilişki olduğunun varsayımıdır, ki aslında bu ilişki paraboliktir.

ve bu tarz bir tedavinin uzun dönemde diyabet ve kalp hastalıkları açısından artmış riskle ilişkili olabileceği şüphesini oluşturmuştur.⁵⁵⁸

PKOS'lu zayıf veya obez kadınların büyük çoğunluğunda insülin direncinin olduğu⁵⁷⁷⁻⁵⁸⁰ ve PKOS'ta bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet prevalansının arttığı ile ilgili şüphe bulunmamaktadır.^{107,109,495} Zayıf hastalarda, insülin direnci intrinsik olmakla beraber çok az anlaşılabilmektedir,^{105,138,581} obez hastalar ise ek metabolik yükleri taşımaktadırlar.⁵⁸² Aynı zamanda insülin direnci ve PKOS'un hipertansiyon gelişimi^{168,583,584} dislipidemi^{351,585-587} ve kalp hastalıkları açısından artmış riske sahip olduğuna dair şüphe yoktur.^{347,502,514,518,546,588-590} Anlaşılabılır şekilde PKOS, bazı açılardan metabolik sendromun erken işareti veya bir komponentini oluşturmaktadır.⁵⁵⁸

Bazı çalışmalar östrojen—progesteron içeren kontraseptiflerinin insülin duyarlılığını azalttığını göstermektedir.^{415,437,439,441,591} Genel olarak, veriler östrojen-progestin kontraseptiflerinin insülin direnci ve glikoz toleransı üzerindeki etkilerinin etinil estradiol dozu, progestin dozu ve tipi, fenotip ile değişebildiğini ve klinik açıdan önemli olmadığını göstermektedir.^{418,419,592} Spesifik olarak PKOS'lu kadınlarda tip 2 diyabet gelişim riski için yapılmış geniş çaplı araştırmalar bulunmamaktadır. Sağlıklı kadınlarda yapılmış çalışmalar geçmişte östrojen—progesteron içeren kontraseptif kullanım hikayesi olan veya halen kullanmakta olanlar ile hiç kullanmamış kadınlar karşılaştırıldığında tip 2 diyabet riskinin artmış olduğu görülse de bu artış anlamlı bulunmamıştır.^{593,594} Östrojen-progesteron içeren kontraseptifler insülin duyarlılığını veya glukoz toleransını azaltabilse de, PKOS ve altta yatan insülin direnci olan kadınlarda riskin önemli ölçüde daha yüksek olabileceğinden endişe edilmektedir.

Benzer olarak östrojen—progesteron içeren kontraseptiflerin spesifik olarak PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık gelişimi riski üzerine etkileri ile ilgili yapılmış geniş çaplı çalışmalar bulunmamaktadır. Vasküler ve endotelial fonksiyonlardaki değişimler. Menstrüel düzensizliği olan kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile ölüm oranlarında artış olduğu bulunmuştur.⁵⁸⁴ Vaka kontrol çalışmaları östrojen-progesteron içeren kontraseptiflerin miyokard enfarktüsü açısından riski arttırdığını göstermektedir. Ancak vakalar nadir olup risk neredeyse tamamen hipertansiyonu olup sigara içen kadınlarla sınırlı olarak bulunmuştur.⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁸ Östrojen-progestin kontraseptif kullanımının PKOS'lu kadınlar açısından daha büyük bir risk oluşturabileceği endişeleri anlaşılabılır, ancak bu konuda ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır.

Metformin ile tedavi gerçekten PKOS'lu kadınlarda diyabet ve kalp hastalığı geliştirme riskini azaltabilir, ancak bu faydalara ilişkin direkt bir kanıt bulunmamaktadır. Mevcut veriler öncelikle bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda yapılan çalışmalardan⁴⁰⁸ ve kalp hastalıkları için belirteç ve risk faktörlerini inceleyen çalışmalardan çıkarılmıştır. PKOS'un en yaygın ve klasik iki özelliği anovulasyon ve hiperandrojenizmdir. Östrojen-proges-

tin kontraseptifleri ve antiandrojenlerle veya klomifen ve metformin ile tedavinin de çok az etkisi bulunmaktadır. Metformin menstrüel siklusa düzelme sağlar ve çoğunluğunda olmamakla beraber PKOS'lu bazı kadınlarda ovulasyonu sağlayabilir. Anovulatuvar infertilite için standart tedaviler açık ara daha etkilidir.

Sonuç olarak, PKOS'lu kadınların büyük çoğunluğu için, tek başına metformin tedavisi spontan ovulasyonu sağlamayacak ve aromataz inhibitörü veya klomifen gibi bir ovulasyon indüksiyon ajanının kullanılması gerekecektir. Klinik için en ilişkili soru bu tedaviden en çok fayda görecektir grubun bulunmasıdır. Metformin ile tedavi için en uygun adaylar (tip 2 diyabete ilerlemeyi önlemeyi veya yavaşlatmayı ve kardiyovasküler hastalık için daha uzun vadeli riskleri azaltmayı amaçlayan), açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı, anormal derecede yüksek hemoglobin A1c seviyeleri dahil olmak üzere disglisemik endeksleri olan^{590,599} ve santral obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendromun diğer özelliklerine sahip olan kadınlardır. PKOS tanısı almış tüm kadınlar, başvuru sırasında ve sonrasında en az 2 yılda bir (veya klinik tablo kötüleşirse daha erken) herhangi bir OGTT ile taranmalıdır; bozulmuş glikoz toleransı olanlarda yıllık tarama gerekir.³⁴⁰ Değerlendirme, kan basıncının ölçümünü içermeli ve metabolik sendrom özelliklerine sahip olanları belirleyerek risk belirlemek için bel çevresinin ölçümü ve lipid profilinin değerlendirilmesini içermelidir. Diyabet Önleme Çalışmasında metformin tedavisinin, bozulmuş glikoz intoleransı olanlarda diyabete ilerleme riskini yaklaşık %30 oranında azaltabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (yoğun yaşam tarzı müdahalelerinde daha iyi sonuçlar görülmesine rağmen).⁴⁰⁸

Metformin ile tedavi edilen PKOS tanısı almış 50 kadını içeren bir retrospektif çalışmada (başlangıçta bozulmuş glukoz toleransı olan 11 hasta bulunmaktadır), hastaların 5/11 (%45)'inde bozulmuş glikoz toleransının devam ettiği ve geri kalanında normale döndüğü (6/11,%55) bildirilmiştir. Ortalama takip süresi 43 aydır.⁶⁰⁰ Genel olarak, küçük çalışmalardan elde edilen veriler, KOK kullanan PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık parametrelerinde çok az düzeyde bir alevlenme olduğunu göstermektedir.³⁴⁹ Hormonal kontraseptiflerin uzun süreli kullanımının, PKOS'lu kadınlar ile normal kadınlar arasında insülin duyarlılığı indeksleri, pankreatik hücre rezervleri ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlık yaratan mekanizmalar üzerinde farklı bir etkisinin olup olmadığının belirlenmesi için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. Metforminin daha önce bahsedilen yararlı metabolik etkileri göz önüne alındığında, metformin ve hormonal kontraseptif kombinasyonu değerlendirilmiş ve güven verici sonuçlar elde edilmiştir.⁶⁰¹ Metformin kullanımının, hormonal kontraseptif kullanan PKOS'lu kadınlarda kalp hastalığı riskini azaltabileceği düşüncesi makul olmakla beraber, bu konuda kesin bir kanıt bulunmamaktadır.⁶⁰² Bölümde daha önce bahsedildiği gibi, metforminin, NAFLD tanısı olan PKOS'lu kadınlarda gerçek bir rolü bulunmaktadır.

Embriyoloji

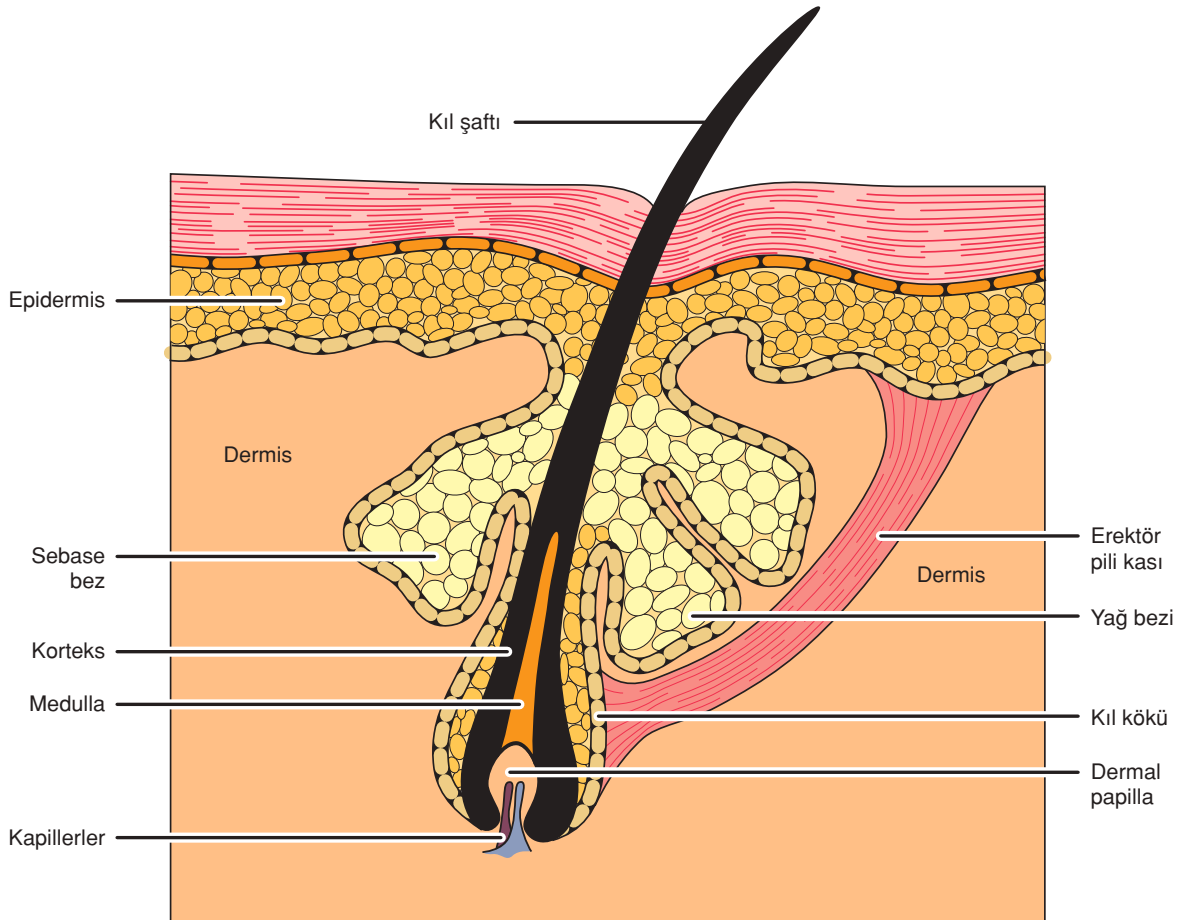
Kıl folikülleri, farklılaşmamış mezenkimalin üstündeki küçük bir grup epidermal hücreden yaklaşık 8-10 haftalık gebelik haftasında gelişir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) süper familyası, aktivinler ve özellikle kemik morfogenetik proteinlerinin (BMP) üyeleri, normal kıl folikülü gelişimi sırasında epitelyal ve mezenkimal bölmeler arasındaki iletişimde önemli bir rol oynar.^{4,5} Başlangıçta, kıl folikülü, epiderminin bazal katmanlarından çoğalan ve dermise doğru aşağı doğru uzanan katı bir hücre kolonundan oluşur. Sütun uzadıkça, bulboz ucu (kök) saran bir mezenkimal hücre kümesiyle (dermal papilla) karşılaşır. Katı epitel kolonu daha sonra bir kıl kanalı oluşturmak için oyuklaşır ve **pilosebaceous ünitesi** (PSU) oluşturulur. PSU, kıl folikülünü, bitişik yağ bezini ve kıl folikülünü dermise bağlayan küçük bir kas olan erektör pili (**Şekil 12.2**) içerir ve kasıldığında kılın “dik durması” nı sağlar. Korku ya da soğuğa maruz kalındığında ortaya çıkar. Kıl rengi, kıl kökünde bulunan melanositler tarafından üretilen pigmentlerle belirlenir.

Bir kişinin kıl köklerinin toplam sayısı 22 haftalık gebelik süresince belirlenir ve bundan sonra yeni kıl kökü gelişmez. Yüz derisindeki kıl foliküllerinin kon-

santrasyonu cinsiyetler arasında önemli farklılıklar göstermez; ancak ırklar ve etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Asyalı ve Kızılderili kadınlar genellikle az vücut kıllarına sahipken, Akdeniz kökenli kadınlar genellikle artmış vücut kılına sahiptir; ancak serum androjen konsantrasyonları üç grupta benzerdir.⁶ Irklar ve etnik gruplar arasındaki kıl büyümesindeki farklılıklar muhtemelen 5 α -redüktaz aktivitesinin lokal seviyeleri, testosteronu daha güçlü ve aktif androjen olan dihidrotestosterona (DHT)⁷ dönüştüren enzimdir (**Şekil 12.3**).

Kıl Büyüme Döngüsü

Kıl büyümesi sürekli değil döngüseldir ve **anajen** (büyüme fazı), **katagen** (invölüsyon fazı) ve **telojen** (hareketsiz veya dinlenme fazı)² olarak bilinen üç farklı faz gösterir (**Şekil 12.4**). Büyüme (anagen) başladığında, kıl folikülünün tabanındaki epitelyal matristeki hücreler çoğalmaya başlar ve istirahat uzunluğunun yaklaşık 4-6 katına kadar büyüyen bir sütunda dermise doğru uzanır. Hızlı büyümenin devam etmesi ile epitel kolonu da cilt yüzeyini yukarı doğru iterek, önceki kılla olan teması keserek döker. En yüzeydeki epitel hücreleri, keratinize bir kolon oluşturmak üzere farklılaşır ve bazal epitel hücrelerinde aktif

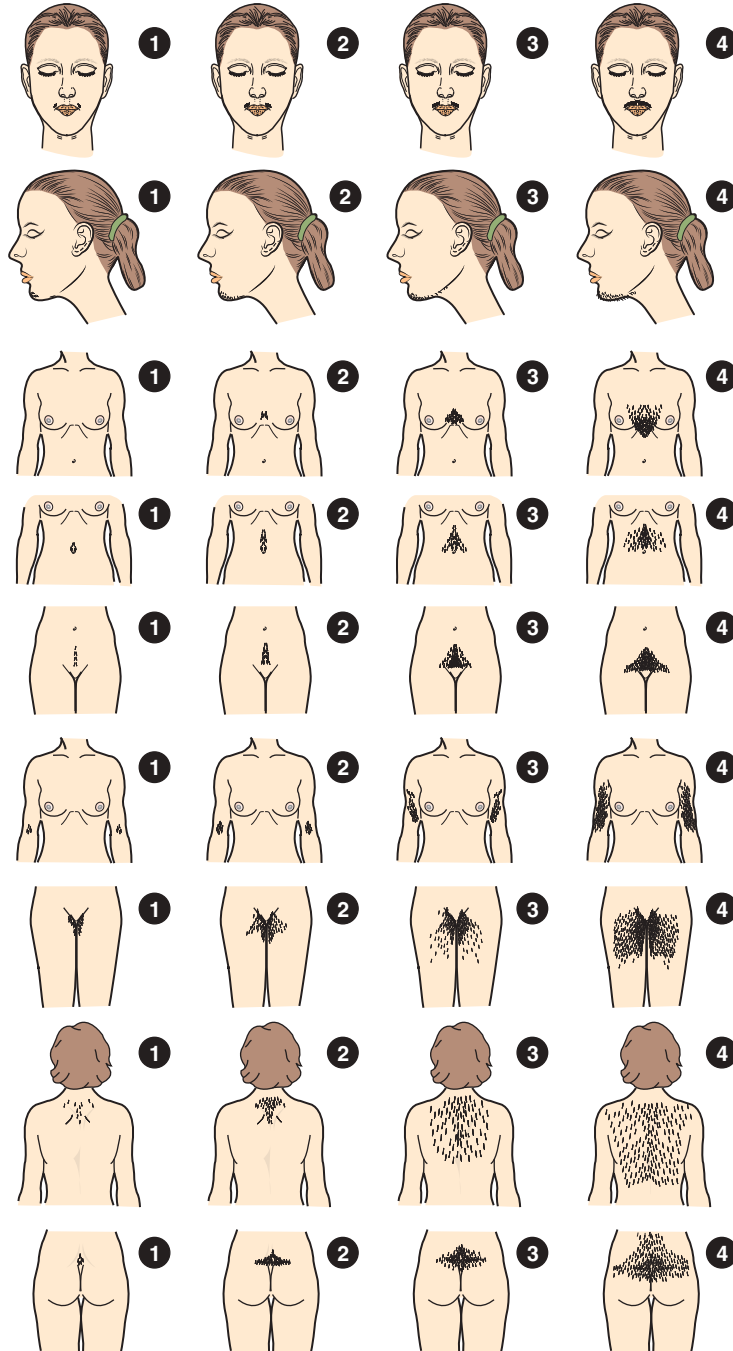


• • • • •
ŞEKİL 12.2

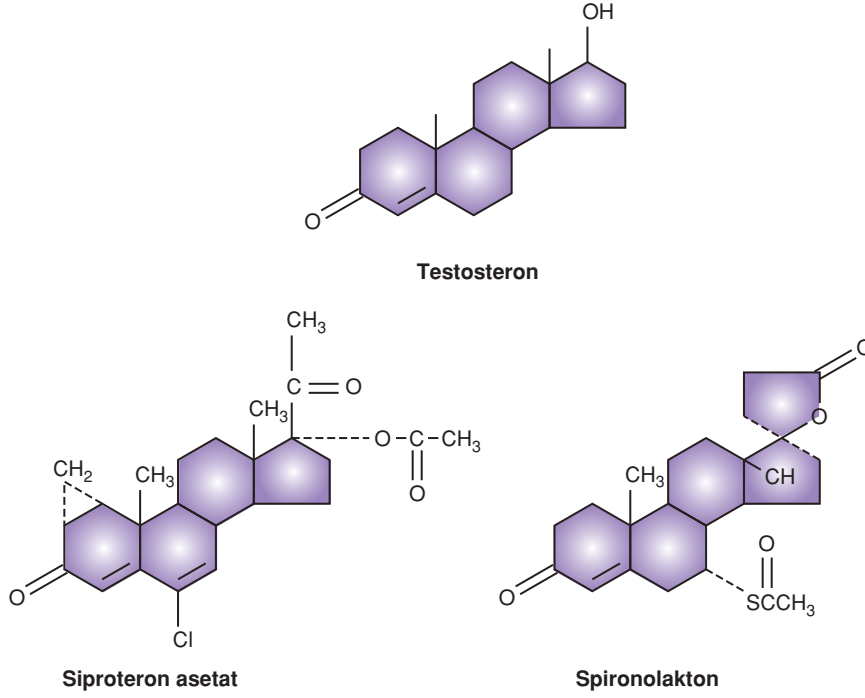
skoru, hirsutizmin varlığını ve şiddetini derecelendirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir.^{73,74} Modifiye edilmiş FG yöntemi, üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt abdomen, üst kol, uyluk, üst ve alt sırt bölgesi olmak üzere 9 (orijinal versiyonu 1961’de tanımlanmış ve 11 bölge içermektedir) androjene duyarlı alanı her birinde 0 ila 4 arasında kıl büyümesini skorlar; ölçek 0- 36 arasında skorlanır ve her artan değer terminal kıl yoğunluğunu gösterir (**Şekil 12.7**).

Hirsutizm için Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması (Şekil 12.7)

Başlangıçta tarif edilen puanlama yöntemi beyaz kadınlarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Klinik uygulamaya girişinden bu yana, FG skorlama sistemi, eşik skor kategorizasyonunda normalle anormali⁷⁵ ayırt etmede etnisiteyi göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulayarak çeşitli etnik popülasyonlardaki kıl fazlalığını ölçmek için kullanılmıştır; çünkü cilt yüzeyine düşen kıl



•••••
ŞEKİL 12.7

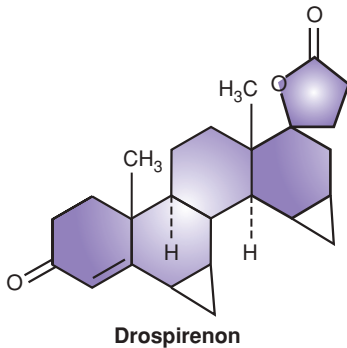


• • • • •
ŞEKİL 12.10

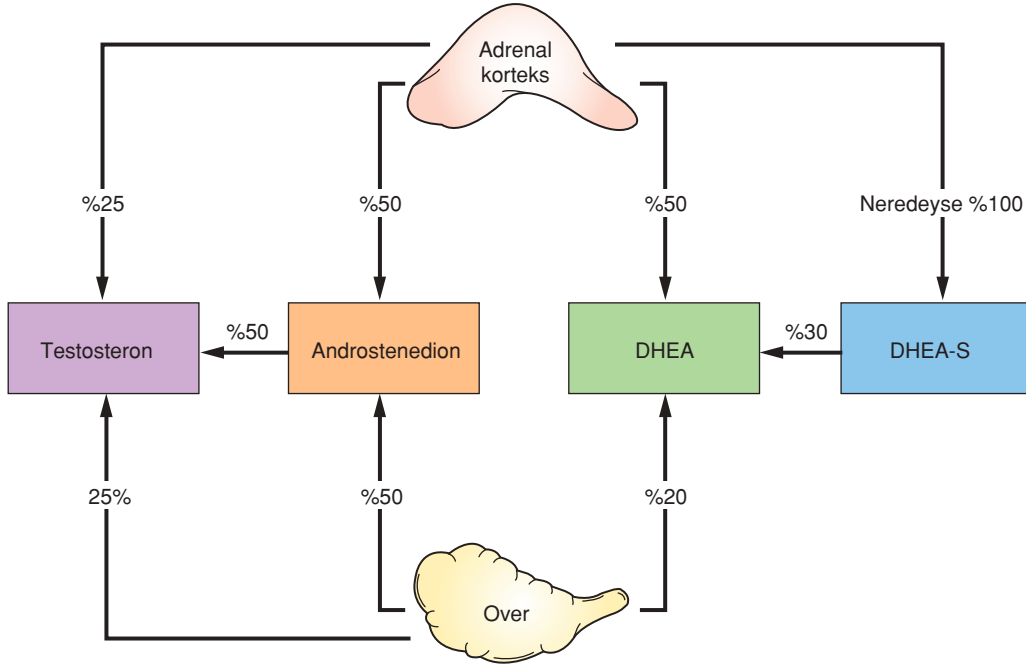
ğının yanı sıra güvenilir kontraseptif etkinlik, hirsütizmi yönetmek için birinci basamak bir yaklaşım olarak combine östrojen-progestin kontraseptif formülasyonlarını sağlayan ek faydalardır.

Mevcut oral kontraseptifler, günde 20 ila 50 µg arasında değişen dozlarda etinil estradiol ve çeşitli progestinlerden birini içerir. **Genel olarak, tüm düşük dozlu oral kontraseptifler (20-35 µg etinil estradiol içeren) akne ve hirsütizm tedavisinde benzer etkinliğe sahiptir.** Östrojen, serum SHBG konsantrasyonlarında doza bağlı bir artışa neden olsa da, ^{131,132} düşük ve daha yüksek doz hapları, serbest testosteron düzeylerini benzer ölçüde bastırır.^{143,144} Kontraseptif progestinlerin SHBG düzey-

lerine değişken derecede etkisi olmasına rağmen, çoğu çalışma genel klinik etkiye farkedilir bir etkisi olmadığını belirtir.¹⁴³⁻¹⁴⁷ **Bununla birlikte, antiandrojenik progestin içeren formülasyonların hiperandrojenizm semptomlarına karşı üstünlük gösteren kayda değer birkaç çalışma vardır.** Siproteron asetat (CPA, **Şekil 12.10**) uzun zamandır etinil östradiolle birlikte oral kontraseptif olarak bir çok ülkede kullanılmakta; fakat Amerika pazarında bulunmamaktadır. CPA' nın, 12 aylık kullanımdan sonra, diğer kontraseptif progestinlere göre hirsütizme (modifiye edilmiş FG skoruyla ölçüldüğü gibi) daha fazla iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.¹³⁹ Bir spironolakton derivativesi olan drospirenon (**Şekil 12.11**) bazı intrinsik antiandrojenik özellikler bulunduran daha yeni bir progestindir.^{148,149} Kontraseptif formülasyonlarda kullanılan drospirenon dozu (3 mg) yaklaşık 25 mg spironolaktone⁹² eşdeğerdir ve bu düşük doz, kontraseptif formülasyonların östrojen bileşeni tarafından halihazırda sunulanın ötesinde ek fayda sağlamada etkisiz olarak kabul edilmesine rağmen^{139,150}, son veriler drospirenon içeren kontraseptiflerin hiperandrojenizme karşı diğer progestinleri içeren kontraseptiflerden daha üstün olduğunu göstermektedir.¹⁴¹ Hormonal kontraseptiflerin progestin bileşeni ile ilgili bir başka husus, androjenik potansiyeldir. 19-nortestosteron türevleri olan progestinler (levonorgestrel, norethindrone gibi) progestojenik etkilerinde güçlü olmakla birlikte, doğuştan androjeniktir ve teorik olarak hiperandrojenizm, özellikle akne^{147,151} semptomlarını kötüleştirebilir. **Levonorgestrel içeren**



• • • • •
ŞEKİL 12.11



• • • • •
ŞEKİL 13.4

düşük, menstrüel döngünün ortasında yaklaşık %20 daha yüksektir.⁶ Testosteron biyoyararlanım ve metabolizması, androjenlerin dokudaki etkileri açısından hepatik seks hormonu bağlayıcı globülinin önemi, postmenopozal dönemde overden androjen üretimi ve dolaşımdaki androjen profilinde meydana gelen değişiklikler Bölüm 12’de tartışılmıştır. Adrenal androjen üretimi menopoz durumundan bağımsız olarak ilerleyen yaşla birlikte giderek azalmaktadır; 40-50 yaş arası kadınlarda serum DHEA konsantrasyonları genç kadınlardakinin neredeyse yarısıdır.

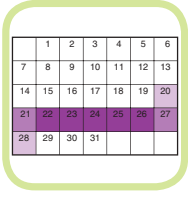
Adrenal medulla hücreleri fonksiyonel ve gelişimsel olarak kortekstekilerden tamamen farklıdır. Adrenal medulla kardiyovasküler ve renal sistemlerin regülasyonunda kritik rol oynayan katekolaminler olan norepinefrin ve epinefrinin üretiminden sorumludur. Her ne kadar önemli sistemik bozukluklar eninde sonunda üreme fonksiyonunu etkileyecek olsa da adrenal medulla hastalıklarının üreme disfonksiyonu ile ortaya çıkması pek olası değildir ve dolayısıyla bu bölümde daha ayrıntılı tartışılmayacaktır.

Kadın Üreme Fonksiyonunu Etkileyen Adrenal Kortikal Bozukluklar

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) steroidogenik yolda görev alan belirli enzimlerin kalıtsal eksikliklerine bağlı olarak bozulmuş kortizol sentezi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan bir grup endokrin bozukluğu kap-

samaktadır.⁹⁻¹⁸ Değişken derecelerde adrenal androjen fazlalığı hastalığın bir özelliğidir. Klinik prezentasyonu belirleyen enzim eksikliğinin şiddeti (ve dolayısıyla kortizol eksikliğinin derecesi) ve buna bağlı olarak androjen fazlalığının derecesidir. Klasik KAH olan kadınlar (Tablo 13.1) genitalyanın kuşku görünümü nedeniyle genellikle doğumda veya erken bebeklikte tanı alırlar (Bölüm 8).¹¹ Non-klasik KAH (NKKAH, veya geç başlangıçlı KAH) ise hemen göze çarpmayan belirtiler ile daha geç ortaya çıkma eğilimindedir. NKKAH prematür adrenarş veya puberte prekoks ile başvurabilir ve hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya akne) ve düzensiz menstrüasyon gibi eşlik eden belirtiler nedeniyle sıklıkla PCOS olarak yanlış teşhis edilir (Bölüm 11).¹⁹⁻²⁵ Klasik KAH’ın tespiti için yapılan neonatal tarama programlarından elde edilen veriler, klasik KAH genel prevalansının yaklaşık 10.000-15.000 canlı doğumda 1 olduğunu ve etnik kökene göre değiştiğini belirtmektedir. Değişik ırklar arasında prevalans Çinlilerde 28.000’de ¹²⁶, beyaz ırkta 5000 ila 23.000’de ^{127,28} iken Yupik Eskimolarda 280’de ¹²⁹ kadar yüksek bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde klasik KAH’ın bildirilen prevalansı beyazlarda 15.500’de 1, Afrikalı Amerikalılarda 42.000’de 1’dir.³⁰ Genel popülasyonun aksine, hiperandrojenizmi olan beyaz Amerikalılar ve Hispanik kadınlarda NKKAH prevalansı daha yüksek olup %1 ila %4 aralığında bildirilmiştir.¹⁴ Diğer ülkelerde prevalans Kuzey İtalya’da %0,3 kadar düşük iken İsrail, Hindistan ve Ürdünlü kadınlarda %6-10 gibi yüksek değerler arasında değişmektedir.^{15,16} Değişik çalışmalarda non-klasik KAH prevalansı %1 ila %15 aralığında değişmektedir.¹⁴⁻¹⁷



Menstrüel Bozukluklar

14

Çeviri: Dr. Özge Senem Yücel Çiçek

Antik çağlardan beri, menstrüel kanama dönemleri ve ayın evreleri arasındaki zamansal ilişki menstrüasyon için “dönem” gibi isimlere ilham vermiştir. Nedeni veya amacı tam olarak anlaşılamamış olsa bile düzenli şekilde meydana gelen bir olay olduğu yine uzun zamandır bilinmektedir. Eski hekimler menstrüasyonu bir detoksifikasyon süreci olarak görmüştür ve menstrüasyona karşı olumsuz görüş ve inanışlar tarih boyunca süregelmiştir.¹

Sağlık hizmetleri ile uğraşanların menstrüasyon ve ilişkili durumlar konusunda eğitim vermek gibi bir yükümlülüğü vardır. Klinisyenlerin hastalarına bu eğitimi verebilmeleri için üreme fizyolojisini tam olarak anlamaları şarttır. Ayrıca hastaları bilgilendirirken üreme fonksiyonları ve cinselliğe karşı sağlıklı bir tavır ve düşünce tarzı oluşmasını teşvik edecek şekilde pozitif ve kültürel olarak uygun davranmaya özen göstermeleri gerekir. Normal üreme süreçlerinin tam olarak anlaşılması menstrüasyonla ilişkili semptomların ve menstrüel bozuklukların değerlendirilmesi açısından da önemlidir.

Dismenore gibi bazı menstrüel bozukluklar fizyolojik olarak açıklanabilir, bu da uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesini sağlar. Maalesef premenstrüel sendrom (PMS) gibi birtakım menstrüel bozukluklar ise hala tam olarak anlaşılamamıştır. **Bu bölümde menstrüasyonla zamansal olarak bağlantılı tıbbi problemler** ve eğer biliniyorsa patofizyolojileri tartışılacaktır.

MENSTRÜASYON VE ADET GÖRMEKTE OLAN KADINLA İLGİLİ TARİHSEL GÖRÜŞLER

Kayda geçirilmiş tarihte menstrüasyon ve adet görmekte olan kadınla ilgili çok sayıda görüş ve inanış mevcuttur. Eski zamanlarda adet görmekte olan kadının kötü ruhlar tarafından ele geçirildiği yaygın bir düşünce idi. Platon’un öğrencisi ve Büyük İskender’in öğretmeni olan Yunan fi-

lozofu Aristoteles (M.Ö. 384-322), adet görmekte olan bir kadının aynayı bir bakışla etkileyebileceğini ve aynaya bakan bir sonraki kişinin büyülenebileceğini söylemiştir. M.S. 23 yılında doğan Pliny, hekimler tarafından yazılan yaklaşık 2000 civarındaki kitaba başvurarak, Karanlık Çağlar boyunca kullanılan bir kaynak olan ve halen 37 cildin tamamını içeren 100’den fazla kopyası mevcut olan bilimsel eseri *Historia Naturalis*’i yazmıştır. Pliny bu eserinde, aşağıdakiler de dahil olmak üzere menstrüasyon hakkında kapsamlı olarak yazmıştır;²

Menstrüasyon kanı ile temas durumunda şarap ekşir, ekinler verimsizleşir, bitkiler ölür, bahçelerdeki tohumlar kurur, ağaçlardaki meyveler dökülür, çelik matlaşır, fildişinin parlaltısı azalır, kovandaki arılar ölür, tunç ve demir hemen paslanır ve havayı kor-kunç bir koku kaplar; onu tadan köpekler çıldırır ve ısırıklarıyla deva bulmaz zehirler bulaşır. Adet gören bir kadın tamamen soyunur ve buğday tarlasında dolaşırsa başaklardan tırtıllar, kurtlar ve diğer böcekler dökülür. Menstrüel içerik taşıyan bir kadın yaklaştığında tüm bitkiler sararır, dokunduğunda ise arılar kovanlarını terk eder. Çünkü arılar bir hırsızlardan bir de adet görmekte olan kadınlardan özellikle nefret ederler ve adet görmekte olan kadının bir bakışı bile koca bir arı topluluğunu öldürmeye yeter.

Erken tarih boyunca, kan korkusu birçok eski tabunun kaynağı olmuştur. Neredeyse evrensel olarak, adet gören kadınlar izole edilmiş ve yiyecekleri ellemesi önlenmiştir. En ilkel toplumlarda adet sırasında kadınlar kirli olarak görülmüş ve ayrımcılık ve özel ritüellere maruz bırakılmıştır. Bu sebeple, her ne kadar bilgi düzeyi artmış olsa da menstrüasyona karşı takınılan olumsuz tavırların modern zamanlara kadar devam etmesi şaşırtıcı değildir.

19. ve erken 20. yüzyıl Avrupa’sında menstrüasyon sıklıkla antisosyal davranışlarla birlikte idi.³ 1845 yılında işverenin çocuklarından birini öldüren bir hizmetçi, obstrükte menstrüasyon nedeniyle cinnet geçirdiğine

Primer dismenorezi olan hastalar karakteristik olarak ağrının 25 yaşından önce başladığını ifade ederken adenomyozis olanlarda ağrı daha geç (genellikle 35 yaşından sonra) başlama eğilimindedir ve sıklıkla siklik olmayan kronik bir pelvik ağrı söz konusudur. Endometriozisi olan hastaların tipik özelliği menstrüasyon dışında ağrı yaşamalarıdır ve buna ilaveten sıklıkla premenstrüel lekelenme, dispareni ve ağrılı defekasyon mevcuttur, bu hastalar non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lerden sınırlı fayda görür ve zaman içinde ağrının şiddeti artar. NSAİİ'lar genellikle primer dismenoreye bağlı ağrıyı gidermede oldukça etkili oldukları için bu ilaçların fayda sağlamadığı hastalarda pelvik patoloji düşünülmelidir.

Primer dismenorezi olan hastalarda genellikle pelvik muayene bulguları normaldir. Sekonder dismenorezi olanlarda ise sıklıkla altta yatan patolojiye ait bulgular saptanır, fakat bu hastalarda da pelvik muayene bazen normal olabilir. Adenomyozis varlığında uterus global olarak büyümüş ve hassastır, myom varlığında ise uterus yine büyüktür, ama konturları düzensizdir. Endometriozise bağlı sekonder dismenore varlığında sıklıkla anormal fizik muayene bulgularına rastlanır, uterosakral ligamentlerde kalınlaşma, nodülerite ve fokal hassasiyet, uterosakral ligamentlerin birinde kısılmaya bağlı serviksin laterale doğru yer değiştirmesi, servikal stenoz veya endometriomaya bağlı ovarian boyut artışı bu bulgulardandır.^{188,189} İlginç şekilde endometriozisi olan kadınlarda kızıl saç, skolyoz ve displastik nevüsler daha sık gözlenir.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Primer dismenore tanısı için laboratuvar testleri veya görüntüleme gerekmez. Ama transvajinal ultrasonografi sekonder dismenorezi olanlarda myom, endometrioma ve adenomyozisin saptanmasında çok faydalı olabilir.¹⁹³ Endometriozisi olanlarda serum CA-125 düzeylerinin sıklıkla arttığı çok sayıda çalışma gösterilmiş olmasına rağmen negatif prediktif değerinin düşük olması bu testin klinik kullanımını kısıtlar.^{194,195}

Tedavi

Dismenorede kullanılmış çok sayıda tedavi vardır. Sıcak uygulaması, diyet tedavileri, vitamin kullanımı, bitkisel tedaviler, egzersiz, davranışsal yaklaşımlar ve de NSAİİ ve oral kontraseptif gibi daha geleneksel tedaviler bunlar arasında sayılabilir.

İki klinik çalışmadan elde edilen veriler karın bölgesine günde 8-12 saat boyunca yapılan sıcak uygulamasının plaseboyla karşılaştırıldığında daha etkin olduğunu, hatta NSAİİ'lar kadar etkin olabileceğini göstermektedir.^{196,197} Az sayıda küçük ölçekli klinik çalışmada ise vejeteryan diyet,¹⁹⁸ vitamin E,^{199, 200} B1, B6 ve E vitamini kombinasyonları ve bitkisel tedaviler plasebodan etkili bulunmuştur, ama iki sistematik derleme dismenore tedavisinde diyet veya bitkisel tedavileri önermek için yeterli kanıt olmadığını ortaya koymuştur.^{201, 202} Egzersizin dismenore üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir, bazılarında egzersizin semptomlar açısından olumlu etki oluşturduğu, bazılarında ise düzenli egzersizin semptomları daha da kötüleştirdiği gözlenmiştir.^{203,204} Hastaların ağrıyla ilgili düşüncelerini veya ağrıya karşı verdikleri ce-

TABLO 14.4 Dismenorede Sık Kullanılan NSAİİ Tedavi Rejimleri

İlaç	Başlangıç Dozu (mg)	İdame Dozu (mg)
<i>Propionik asit türevleri</i>		
İbuprofen	400	6 saatte bir 400
Naproksen	500	6-8 saatte bir 250
Naproksen sodyum	550	6-8 saatte bir 275
Ketoprofen	75	8 saatte bir 75
<i>Fenamatlar</i>		
Mefenamik asit	500	4 saatte bir 250
Meklofenamat	100	6 saatte bir 50-100

vabı değiştirmeyi amaçlayan davranışsal yaklaşımlar bazı dismenore vakalarında faydalı gibi görünmesine rağmen, bunu ortaya koyan çalışmalar heterojen yapıda, az sayıda hastayı içeren, gücü sınırlı çalışmalardır.²⁰⁵

Adolesanlar da dahil olmak üzere primer dismenorezi olan hastalarda ilk seçenek olarak tercih edilen tedavi yaklaşımı NSAİİ'lardır.²⁰⁶⁻²⁰⁸ Kullanılabilecek çok sayıda NSAİİ vardır; propionik asit türevleri (naproksen, ibuprofen ve ketoprofen gibi) ve fenamatlar (mefenamik asit, tolfenamik asit, flufenamik asit, meklofenamat gibi) bunlar arasında sayılabilir (Tablo 14.4). Bu ajanların tümü oldukça etkindir. Çok sayıda klinik çalışma NSAİİ'ların hastaların %70-90'ında etkin bir rahatlamaya yol açtığını göstermiştir.²⁰⁹⁻²¹⁴ Etkinlikleri hem endometrial prostaglandin üretiminde, hem de menstrüel kanama miktarında azalmaya yol açmalarından kaynaklanır. Fenamatlar bunlara ilaveten prostaglandin etkilerini de bloke eder.²¹⁵ Bazı selektif COX-2 inhibitörleri de primer dismenore tedavisinde onay almış olmasına rağmen maliyetlerinin ve potansiyel risklerinin daha yüksek olması nedeniyle sadece ciddi gastrointestinal yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastalarda kullanılmalıdır.

NSAİİ tedavisine menstrüasyonla beraber başlanabilir ve normalde ağrının devam ettiği süre boyunca kullanılır. Şiddetli dismenorezi olan hastalarda tedaviye menstrüel kanamadan 1-2 gün önce başlanması daha faydalı olabilir. Bu ilaçlar sık görülen gastrointestinal yan etkileri en aza indirmek için yemeklerle birlikte alınmalıdır. Ucuz oldukları ve reçetesiz de kolaylıkla temin edilebildikleri için propionik asit türevleri ilk seçenek olarak düşünülebilir. Hastalar farklı NSAİİ'lara farklı yanıtlar verebilir. Bu nedenle birine yanıt alınamadığında bir başkasına geçilmesi makul ve mantıklı bir yaklaşımdır (örneğin; ibuprofenden mefenamik aside geçilebilir). Prostaglandinler ovulasyon sürecinde de rol oynadıkları için NSAİİ kullananlarda ovulasyonun gecikmesi veya engellenmesi söz konusu olabilir.²¹⁴⁻²¹⁶ Fakat dismenorede NSAİİ'ların ovulasyona uzak dönemde kullanıldığı düşünülürse, bu tedavinin çocuk arzusu olan hastalarda genellikle fertilité üzerine olumsuz bir etki oluşturmayacağı söylenebilir.²¹⁹

Oral kontraseptifler de dismenore tedavisinde etkin ilaçlardır. Cinsel açıdan aktif olup kontrasepsiyon isteği de bulunan hastalarda ilk seçenek olarak tercih edilebildikleri gibi NSAİİ'ları tolere edemeyen veya bu

AUK- N (Not Otherwise Classified-Henüz Sınıflandırılmayan)

Yeni sınıflama sisteminin en belirsiz kategorisidir. Kronik endometrit bu sınıflama altında incelenebilir, çünkü hem mekanizması hemde klinik etkileri net değildir. Kronik endometrit, endometriyal stromada plazma hücrelerinin varlığı ile görülen bir histolojik tanıdır. Bu durum infeksiyonlardan (klamida, tüberküloz, mikoplazma), intrauterin yabancı cisimlerden veya gelişimlerden (RIA, submükoz myom) ve radyasyon maruziyetinden kaynaklanabilir, fakat vakaların üçte birinde bir neden bulunamayabilir.¹⁰⁹ **Semptomatik kronik endometriti olan kadınlar, genellikle AUK ile başvururlar. Kanama şikayetleri intermenstrüel kanama ve postkoital kanamadan fazla miktarda adet kanamasına kadar değişkenlik gösterebilir.** Bazıları belirsiz, kramp tarzı karın ağrısı ile gelebilir, fakat bir çoğunda ise hiç bir semptom olmayabilir.

Kronik endometrit, AUK'ta nadiren direkt ama çoğunlukla indirekt veya katkıda bulunan faktördür. İnflamatuvar hücrelerden subepitelyal kapiller pleksusa ve yüzey epiteline hasar veren proteolitik enzimler salgınır, bu enzimler epitel ve kapiller pleksusta kırılmalara sebep olur ve kırılmalara ve mikroerozyonlara duyarlı hale gelirler. Proteazlar hem tamir hem de yeni damar oluşumuna katkıda bulunurlar. Ayrıca, lökositler ve makrofajlar, platelet aktive edici faktörler ve prostoglandinler salgırlar, bunlar ise kuvvetli vazodilatatördürler. Histolojik çalışmalar kronik endometritin, submükoz ve derin intramural myomlar ve polipler ile ilişkili olan anormal kanamalara da katkıda bulunduğunu göstermiştir.⁷⁷

Arteriovenoz malformasyonlar ile ilgili anormal uterin kanamalarda bu grupta sınıflanabilir.¹¹⁰

FIGO'nun yapmış olduğu bu yeni sınıflama terminolojiyi sadeleştirmek ve standardize etmek adına oldukça makul ve övgüye değer olsa da, bu yeni terminolojinin kabul görmesi klasik terimler değişmez bir yer aldığından yavaş olmaktadır (Şekil 15.6).

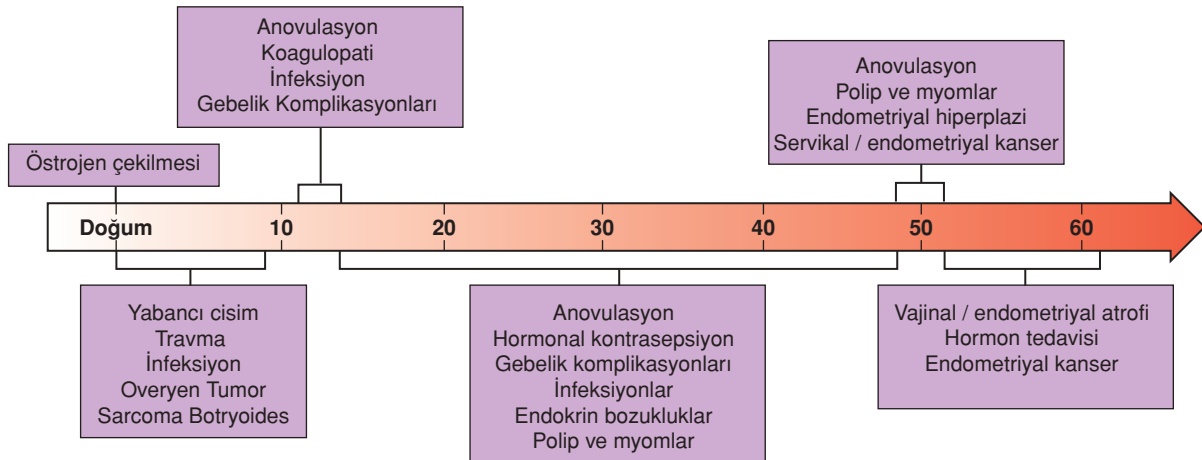
ANORMAL UTERİN KANAMANIN TANISAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Detaylı bir öykü ve fizik muayene, kanama sebeplerinin mevcut olasılıklarını en aza indirir ve tanıya gitmede önemlidir.

Alınan öyküde şu özellikler tanımlanmalıdır;

- **Anormal kanamanın başlangıcı (perimenarşal, ani, kademeli)**
- **Süre (normal veya uzamış, sabit veya değişken)**
- **Intermenstürel süre (toplam gün, düzen)**
- **Hacim (fazla, az, veya değişken)**
- **İlişkili olduğu durumlar (postkoital, postpartum, ilaç sonrası, kilo alımı veya kaybı)**
- **İlgili semptomlar (premenstrüel molimina, dismenore, dispareni, galaktore, hirsutizm)**
- **Altta yatan sistemik hastalıklar (renal, hepatik, hematopoietik, tiroid)**
- **İlaçlar (hormonlar, antikoagulanlar, antipsikotikler, antidepresanlar, antiplateletikler)**

Gerçek anovulatuvar kanaması olan kadınların çoğunda, menstrüel hikaye tek başına tanıyı koydurabilir ve tedavi gereksiz laboratuvar testleri veya pahalı görüntüleme yöntemleri yapılmadan başlanabilir. Miktarı, süresi ve özellikleri değişken olan ve premenstrüel moliminanın eşlik etmediği; sık, düzensiz, tahmin edilemeyen adet kanamalarını yorumlamak zor değildir. Diğer taraftan, fazla miktarda veya uzamış olan, düzenli aylık kanamalar anovulasyondansa daha sıklıkla anatomik bir durum veya kanama bozuklukları ile ilişkili olabilir. Kan kaybını ölçmek için kullanılan objektif yöntemler; fotometrik alalin hematin testi (çalışmalar için altın tanı şeklidir fakat klinik olarak pratik değildir)^{111,112} ve menstürel piktogramlardır (hijyenik pedlerde kanama miktarının çizimlenmesi).^{113,114} Bu her iki yöntem de menstürel kanama miktarını ölçebilmek için kullanılan objektif yöntemlerdir.¹¹⁵ Ancak en pratik yaklaşım menstürel öykünün alın-



ŞEKİL 15.6



Normal menstrual döngüde östrojen-progesteron aksına yanıt olarak rutin değişiklikler olur. Luteal fazın sonunda meme en büyük boyutuna ulaşır. Sıvı sekresyo-

Alveolar epitel hücrelerinin olgun süt hücrelerine dönüşümü ancak öncesinde kortizol ve insülin maruziyeti sonrasında östrojen ve progesteronun gestasyonel artışı ile birlikte prolaktin varlığı ile sağlanabilir. Tam tepkime

Tablo 16.4 Meme Biyopsi Dokusunun Meme Kanseri Riskine Göre Sınıflandırması

Risk artışı yok
Adenosis
Duktus ektazisi
Fibrosis
Hafif hiperplazi (3-4 hücre derinliğinde)
Mastit
Periduktal mastit
Skumöz metaplazi
Olağan kistler (fibrokistik hastalık)
Hafif risk artışı (1,5-2 kat)
Komplex yapıda fibroadenom
Orta dereceli veya ağır hiperplazi
Papillom
Sklerozan adenozis
Kısmen artmış (4-5 kat)
Atipik duktal hiperplazi
Atipik lobuler hiperplazi
Bariz artış (8-10 kat)
Duktal karsinoma insitu
Lobüler karsinoma insitu

tasyonlar anne ya da baba kaynaklı olabilir. Erkek taşıyıcılar prostat ve kolon kanseri için risk altındadır.^{192,193} Otozomal dominant mutasyonların ikinci bölgesi *BRCA2* kromozomu 13q12-q13, erken meme kanseri gelişimi olan ailelerin %35'ini, erkek prostat kanseri pankreas kanseri ve erkek meme kanserini kapsar.^{193,194} *BRCA1* ve *BRCA2* birlikte erken meme kanserli ailelerin %80'ini oluşturur.¹⁹⁵ **Ovaryan kanser geliştiren kadınların %5-10'u *BRCA1* mutasyonuna sahiptir.**¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

BRCA1 1863 aminoasitli ve çinko parmak domain'i olan ve DNA tamiri için önemli bir tümör supresörü kodlar. *BRCA1*'in birçok farklı bölgesindeki mutasyonlar genin bu fonksiyonunun kaybına ya da azalmasına neden olur.^{199,200} Bu nedenle mutasyona sahip her birey kanser geliştirmedeği için diğer faktörler devreye girer ve ön gö-

Tablo 16.5 Etkilenen Birinci Derece Akrabalar¹⁹⁰

Bir akraba	1.80
İki akraba	2.93
Üç akraba	3.90

rüyü zorlaştırır ve bu genin mutasyonu için geniş tarama yapılmasını tartışmalı hale getirir. Kesin rakamları söylemek zordur çünkü meme kanseri hem genetik hem de çevresel faktörlerin olduğu multi faktöryel etiyolojiye sahiptir. *BRCA* geni sporadik meme ve over kanserlerinde rol oynayabilir ancak tümörlerin analizi hayatın ilerleyen zamanlarında sporadik kanserlerde mutasyon saptamayı başaramamıştır.²⁰¹

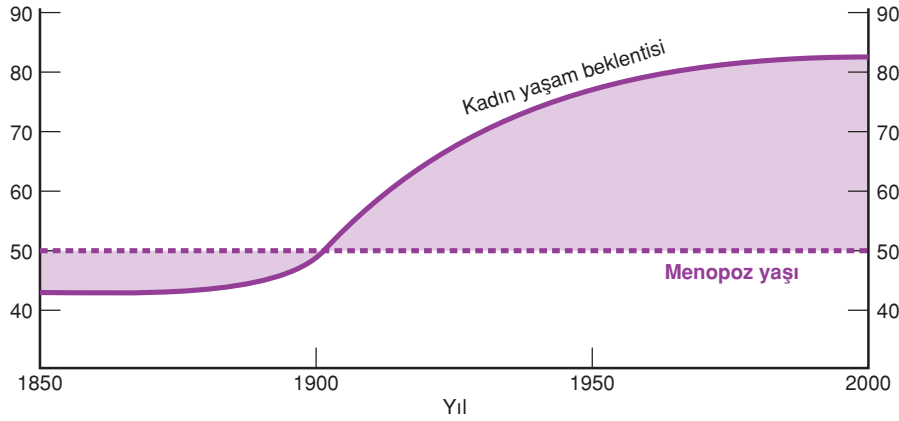
Yüksek riskli ailelerde dominant meme kanseri geninde mutasyona sahip olma olasılığı daha yüksektir. ABD'deki kadınların %0.04-0.2'sinin *BRCA1* duyarlılığına sahip olduğu tahmin edilmektedir (*BRCA2* daha azdır).²⁰² Azkenazi Yahudilerinde *BRCA1-BRCA2* prevalansı %2 civarındadır.²⁰³ Genel popülasyonda aile öyküsü ile ilişkili meme kanseri prevalansı sadece az bir kısmını kapsar, %3 kadardır.^{240,205} Ek olarak dünyanın farklı bölgelerinde büyük değişkenlikler vardır azınlık popülasyonlarındaki prevalans yeterli şekilde ölçülmemiştir.

Ailede ovaryan ve meme kanseri varlığı herediter meme ve ovaryan kanser sendromları için genetik danışma ve muhtemel genetik tarama gerektirir.²⁰⁶ Yüksek riskli aileler yakın akrabalarda otozomal dominant geçiş paterni izleyen multipl meme kanseri vakalarına sahiptir, genellikle 45 yaş öncesi teşhis edilir ve ailede ovaryan kanserlerde bulunabilir. Çoğu vaka *BRCA1-BRCA2* duyarlılık genlerine bağlanabilir. Yüksek riskli aileler 80 yaşına kadar aile hikayelerinin analizi ile belirlenen aşağıdaki kümülatif riske sahiptir (**Tablo 16.6** ve **16.7**).

BRCA mutasyon taşıyıcılarının her çocuğunun %50 oranında mutasyonu geçirme şansı vardır. ABD'de *BRCA1* mutasyonuna sahip kadınlar 70 yaşına kadar %46 kümülatif meme kanseri geliştirme riskine %57 genel ve %39 ovaryan kanser riskine sahiptir.^{207,208} Yine diğer kanserler özellikle pankreas, kolon uterus, ve serviks için küçük artış söz konusudur.²⁰⁹ Bu mutasyonu taşıyanların erkek akrabaları meme kanseri için %12 kümülatif ris-

Tablo 16.6 *BRCA* Mutasyonu Varlığı ile İlişkili Aile Öyküsü Özellikleri

Ailede erken yaşta başlayan meme kanseri
Over, primer peritoneal veya fallop tüpü kanserli akrabalar
Meme kanserli erkek akrabalar
Meme kanserli 3 ya da daha fazla akraba
Bilateral meme kanseri olan yakın akrabalar
Aşkenazi (Doğu Avrupalı Yahudiler), Fransız Kanadalılar, İzlanda soyu



ŞEKİL 17.1 Cope E'den. Postmenopozal yıllar ile fiziksel değişikliklerin ilişkisi, Kaynak: Campbell S, ed. Menopozun Yönetimi & Post-Menopozal Yıllar, Park Üniversitesi Yayınları, Baltimore, 1976, p. 33.

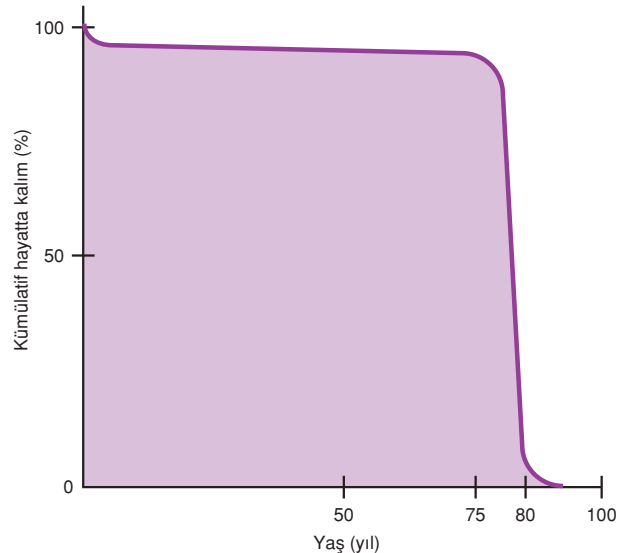
dönemde de bir koruyucu tıp uygulaması olarak görülmelidir.

Bunların ötesinde, kadınların büyük bir kısmının sağlıklı ve mutlu olması, bu yüzden de doktora gitmemesi nedeniyle, doktorların bu konuyla ilgili yanlı (olumsuz) bir bakış açısına sahip olması durumu da tartışılabilir.^{13,14} Klinisyenlerin menopozla ilgili gerçeklere aşina olmasının yanı sıra hayatın bu dönemi ile ilgili uygun tutum ve felsefeye sahip olması hayati önemdedir. Hayatın bu noktasındaki tıbbi müdahaleler koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlanması ve artırılması için bir fırsat olarak değerlendirilmelidir. Kadınlar için koruyucu sağlık hizmetleri belirli bazı sorunlara yöneliktir. Bunlar aile planlaması, sigara bırakma, kilo kontrolü, alkol ile mücadele, kardiyovasküler hastalıklardan korunma, osteoporozu önleme, akıl ve ruh sağlığının korunması (cinsellik de dahil), kanser taramaları ve ürolojik sorunların tedavisi gibi konulardır.

YAŞLI NÜFUSUN ARTMASI

Rölatif olarak yeni bir fenomenle karşı karşıyayız: yaşlı olmayı bekliyoruz. Nüfus piramidinin fiçilaştığı bir toplum olma arifesindeyiz. Böyle toplumlarda neredeyse tüm bireyler ileri yaşlara ulaşır. MÖ 1000'lerde beklenen yaşam süresi sadece 18 yıldır. MÖ 100'e gelindiğinde, Julius Caesar döneminde, bu süre 25 yıla erişti. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1900'lerde yaşam beklentisi ancak 49 yıla kadar yükselebilmisti (Şekil 17.1). 2005'te, beklenen yaşam süresi kadınlar için 80.7, erkekler içinse 75.4 yıldır.¹⁵ Günümüzde ise eğer 65 yaşına ulaşmış bir erkekseniz 83, kadınsanız 85 yaşınıza kadar hayatta kalmayı bekleyebilirsiniz.¹⁶ Sonuç olarak, toplumların üçte ikisinin 85 yıldan fazla yaşayacağını, ve %90'dan fazlasının 65 yaşını aşacağını düşünebiliriz, ki bu da neredeyse mükemmel fiçi formasyonunda bir toplum yapısıdır (Şekil 17.2).^{17,18} Şu anda İsveç ve İsviçre bu demografik kompozisyona en yakın olan ülkelerdir.

Yaşlılık için en çok kabul gören yaş sınırı 65 olmakla beraber, yaşlı insanların büyük bir kısmı 75'e kadar ciddi bir düşkünlük ya da sorun yaşamamaktadır. Bugün Birleşik Devletler'de en çok hasta olan ve bakıma ihtiyaç duyan popülasyon yaşlı nüfustur. Günümüzde hiç olmadığı kadar çok yaşlı insan (ve tabii ihtiyaçları) bulunmaktadır.¹⁹ 1900'lerde, yaklaşık 3 milyon Amerikalı 65 yaş üstüken (toplam nüfusun %4'ü), 2000'lerde bu sayı 35 milyona (toplam nüfusun %12'si) ulaşmıştır. 2030'da Birleşik Devletler'de yaşlı nüfus 70 milyona ulaşacak ve her beş Amerikalıdan biri yaşlı olacaktır.¹⁹ Dünya'nın yaşlı nüfusu 1998'den 2025'e iki mislinden fazla artacak, 2009'daki 264 milyon sayısından 2050'de 416 milyona ulaşacaktır.²⁰ Toplumun yaşlanması nüfus artışı sorununa çok önemli bir sosyal sorun olarak eklenmelidir. Nüfustaki değişimi iki modern fenomen etkilemiştir. İlk olarak 2. Dünya Savaşı'ndan sonraki bebek patlaması (1946-1964, baby



ŞEKİL 17.2 Fries JF, Crapo LM'den, Hayat ve Yaşlanma, W.H. Freeman ve Co., San Francisco, 1981.

TABLO 17.4 ABD Yaşlı Kadın Popülasyonu

Kandaki Steroidlerin Üretim Oranı¹⁶⁸

	Reproduktif Yaş	Postmenopozal	Ooferektomize
Androstenedion	2-3 mg/gün	0.5-1.5 mg/gün	0.4-1.2 mg/gün
Dehidroepiandrosteron	6-8	1.5-4.0	1.5-4.0
Dehidroepiandrosteron sülfat	8-16	4-9	4-9
Testosteron	0.2-0.25	0.05-0.18	0.02-0.12
Östrojen	0.350	0.045	0.045

Menopozda Kandaki Hormon Seviyelerinin Değişimi^{59,154,166}

	Premenopoz	Postmenopoz
Östradiol	40-400 pg/mL	10-20 pg/mL
Östron	30-200 pg/mL	30-70 pg/mL
Testosteron	20-80 ng/dL	15-70 ng/dL
Androstenedion	60-300 ng/dL	30-150 ng/dL

Menopozdan sonra dolaşımdaki östradiol düzeyi yaklaşık 10–20 pg/mL'dir ve çoğu östronun periferik konversiyonu ile oluşur, ki bu da büyük oranda androstenedionun periferik konversiyonu sonucudur.^{154,166,167} Postmenopozal kadınlarda kandaki östron düzeyi östradiolden yüksektir ve yaklaşık 30–70 pg/mL'dir (Tablo 17.4). Östrojenin ortalama postmenopozal üretimi 45 µg/24 saat'dir ve tamamı olmasa da büyük oranda androjenlerin periferik östrojene konversiyonu ile sentezlenir. Menopozdan sonra androjen/östrojen oranı belirgin olarak değişir çünkü, östrojen çok daha bariz olarak azalır ve hafif bir hirsutismusun başlaması sex hormon oranındaki kaymaya işaret etmektedir. Postmenopozal yaşın ilerlemesi ile dolaşımdaki dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve DHEA düzeyinde azalma ölçülebilir. Buna karşılık postmenopozal serum androstenedion, testosteron ve östrojen düzeyleri rölatif olarak sabit kalmaktadır.^{153,154}

Menopozdan sonra overlerin östrojen üretimi durur, ancak postmenopozal kadınların serum östrojen düzeyi yüksek olabilir. Bunun nedeni androstenedion ve testosteronun östrojene ekstraplandüler konversiyonudur. Bu östrojenin klinik etkisi, ekstraplandüler üretimin derecesi ve bir çok farklı faktörün de etkisiyle, bir postmenopozal kadından ötekine farklılık gösterir. Androstenediondan östrojene konversiyon oranı vücut ağırlığı ile koreledir. Artan vücut ağırlığı ile androstenediondan östrojen üretimi büyük olasılıkla yağ dokunun androjen aromatisasyonu yeteneğine bağlıdır. Bu gerçek ve SHBG düzeyinde

azalma (serbest östrojen konsantrasyonunun artması ile sonuçlanır) obezite ile endometriyal kanser gelişimi riski arasındaki iyi bilinen ilişkiye katkı sağlamaktadır. Bunun sonucunda da, vücut ağırlığı serum östron ve östradiol düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir.¹⁵⁴ Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu yağ doku ile sınırlı değildir ve neredeyse incelenen tüm dokularda bu aktivite gösterilmiştir.

Sonuç olarak overyan steroidojenik doku tükenmektedir ve FSH ile LH'nın muazzam reaktif etkisine rağmen gonadal aktiviteye bağlı dişe dokunur bir steroidogenez izlenmez. Postmenopozal overin ağırlığı 10 g'dan azdır ama ultrasonografik olarak vizüalize edilebilir.¹⁶⁹ Artan yaş ile beraber östrojen prekürsörlerinin üretimine adrenal katkı giderek yetersiz hale gelir. Östrojen mevcudiyetinin bu son aşamasında kan düzeyi, genitouriner epitel gibi, sekonder sex dokularının idamesi için yetersiz kalır (Şekil 17.9).

Özetle, uzamış klimakterik dönemde sık görülen semptomlar, östrojen kaybından çok azalan overyan foliküller kompetansla ilişkilidir. Bu semptomlar:

- Anovulasyon, azalmış fertilité, hipo ya da hipermenore, mens aralıklarında düzensizlik ve son olarak da amenoreyi kapsayan menstrüel patern düzensizlikleri
- Vazomotor dengesizlik (sıcak basmaları ve terleme)
- Atrofik durumlar: vajinal epitel atrofisi, üretral karinkül formasyonu, disparoni ve vulvar, introital, vajinal atrofiye bağlı pruritis, genel cilt atrofisi ve urgensi, abakteriyel üretrit ve sistit gibi üriner semptomlar

TABLO 17.9 Dünyada Bulunan Progesteronlar

		Tahmini Eşdeğer Oral Doz
Progesteron	Oral yerfıstığı yağı tableti	200 mg
21-Karbon Deriveleri	Medroksiprogesteron asetat	5.0 mg
	Megestrol asetat	5.0 mg
	Siproteron asetat	1.0 mg
	Didrogesteron	10.0 mg
	Klormadinon asetat	5-10.0 mg
	Medrogeston	10.0 mg
19-Norpregnanlar	Trimegeston	0.0625-0.50 mg
	Promegeston	0.5 mg
	Nomegestrol	5.0 mg
	Nomegestrol asetat	3.75-5.0 mg
	Demegeston	
19-Nortestosteron Ailesi	Nestoron (nonoral)	0.05-0.1 mg
Etinile	Noretindron	0.7-1.0 mg
	Noretindron asetat	1.0 mg
	Levonorgestrel	0.075 mg
	Desogestrel	0.15 mg
	Norgestimet	0.09 mg
	Gestoden	0.20 mg
	Noretinodrel	
	Linestrenol	
	Etinodiol diasetat	
Nonetinile	Dionegest	2.0 mg
Spironolakton ve nonetinilerden derive	Drospirennon	2.0 mg

asetat ile komine edilmiş 0.3 ya da 0.45 mg konjuge östrojenler yeterli kemik yoğunluk artışı sağlarken 0.5 mg mikronize östradiol dozu da kıyaslanabilir etkilere sahiptir.⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁹ 0.45/1.5 mg ve 0.3/1.5 mg konjuge östrojen/medroksiprogesteron asetat kombinasyonu vajinal atrofiyi düzeltmiş, sıcak basmalarını azaltmış ve cinsel fonksiyon ölçeklerini kalitatif ve kantitatif olarak 0.625/2.5

kombinasyonuna benzer oranlarda iyileştirirken daha az mastaljiye neden olmuştur.^{580,581} Bu düşük doz kombinasyonlar eski standart dozlara oranla daha az kırılma kanamaları ve daha yüksek kümülatif amenoreyle ilişkiliyken lipid profilindeki olumlu değişiklikler sürmüştür.^{582,583} Bu düşük dozlarda kombine östrojenlerin progesteronla kombinasyonu artı etki sağlar ancak böyle düşük östrojen dozları progesteron olmadan sıcak basmaları üzerinde çok da etkili değildir. Doz-cevap çalışmasında tespit edilen en etkin oral mikronize östradiol dozu 1mg/gündü.⁵⁸⁴ Etinil östradiol ve noretindron asetatın düşük doz kombinasyonu (2.5 µg/0.5 mg) sıcak basmalarını tedavi etmede yüksek doz kombinasyon (5.0 µg/1.0 mg) kadar etkiliydi.⁵⁸⁵ **Düşük dozlara alınan cevabı değerlendirirken dikkatli olunması önerilmektedir çünkü muhtemelen yüksek metabolizma ve klerens oranına bağlı olarak pek çok kadın zayıf cevap verecektir.**

Menopozal Hormon Tedavisi: Progestasyonel Bileşen

Birçok kadın progestasyonel hormonlarla tedaviyi tolere edemez. Tipik yan etkiler, memelerde hassasiyet, şişkinlik ve depresyondur. Bu reaksiyonlar tedaviye uyumu önemli oranda etkilemektedir. Postmenopozal hormon tedavileri ile ilişkili olan meme rahatsızlıkları büyük ölçüde progesteronlara atfedilebilir. Belli progesteronlarla bu semptomların azaltılıp azaltılamayacağına dair karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır. Progestasyonel ajan daha az sıklıkta uygulanabilir mi? Klinik verilerle desteklenen güvenilir fikrimiz günlük kombinasyon programının endometriyal hiperplaziye etkin şekilde önlediğidir. Progesteronu 14 günden az ekleyen ardışık rejim zaman içinde endometriyal hiperplazi riskini artırır.^{586,587} 14 günden az progesteronlu ardışık rejimler aylık ya da *uzun dönem önerilen kullanımlar* günlük devamlı östrojen-progesteron tedavisinin sağladığı korunmaya erişemez.

Progesteronun iki metaboliti olan allopregnanolon ve pregnanolon progesterona özgü sedatif etkiden sorumlu tutulmaktadır. Mikronize progesteron içeren rejimler yatmadan önce alınmalıdır ve bunlar uyku problemi olan kadınlarda iyi östrojen-progesteron kombinasyonu tercihleridir. Bir uyku laboratuvarı çalışmasında ardışık östrojen ve mikronize progesteron kullanan kadınlarda uykunun kalite ve kantitesinde belirgin iyileşme tespit edilmiştir ama aksine medroksiprogesteron asetat grubunda hiç etki görülmemiştir.⁵⁸⁸

Bazı hastalar medroksiprogesteron asetata çok duyarlıdır. Böyle hastalarda noretindronla çalışmak tercih edilebilir. Ardışık bir rejimde noretindron dozu 0.7 mg (sadece progesteron içeren haplarda, minipill oral kontraseptifte her tablet 0.35 mg noretindron içermektedir) olabilir. Devamlı kombine rejimde noretindron dozu günde 0.35 mg'dır. Marketlerde östradiol ve noretindron asetat içeren kombine ürünler mevcuttur.

la yılmış durumdadır. Bruce Patsner, büyük bileşik ilaç sağlayıcılarının biyoidentik ilaç olarak piyasaya sürdüğü ürünlerin eczacıların kendi kuruluşu olan Amerikan Eczacılar Birliği'nin yaptığı tanım olan — hasta, klinisyen ve eczacının bireysel ihtiyaçları karşılamaya yönelik bir çeşit kişisel ilişkisi — bileşik ilaç tanımına uymadığı argümanının kabul edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.⁸²⁸ FDA yapılan büyük satışların bilinmeyen kullanıcılara ulaştığını ve ne kadar büyük iş olursa olsun bunun bileşik konusunun meşrulaştırmayacağını savunuyor.

Patsner ayrıca en hassas noktanın güvenlik ve etkinlik iddiaları olduğunu belirtiyor. Savunma hiçbir zaman güvenlik ve etkinlik iddialarının yetersiz olduğuna odaklanmamalıdır çünkü eczacılar her zaman kelimelerini kanuni yaptırımlardan kaçınacak şekilde seçecektir. Üzerinde ısrarla durulması gereken konu eczacıların bildirdiği ilke olmalı: eğer satışta olan onaylanmış bir ilaç hastanın ihtiyacını karşılıyorsa bileşik ilaç hazırlamaya gerek yoktur. Raflarda bulunan bir ürün yerine “natürel” adıyla, test edilmemiş, takip edilemeyen bir ürün vermek, hastanın kişisel ihtiyacını karşılayacak reçeteli bir ürün bulunmadığına bileşik hazırlamak ile aynı şey değildir.

Patsner görüşlerini büyük bileşik ilaç sağlayıcılarının, ürünlerini raflarda yer alan, onaylanmış ve test edilmiş ilaçların ikamesi olarak sunması ve klinisyenleri “bireyselleşme” söylemi üzerinden itibarsızlaştırma yöntemine başvurdukları için, gerçek ilaç üreticisi olarak kabul edilmemesi gerektiği şeklinde özetlemektedir.⁸²⁸

Biyoidentik hormonlar ve bazı perakende dişi hormon ürünleri farmasötik firmalar tarafından kullanılabilecek yöntemle çiğ soya ya da tatlı patates kullanılarak üretilmeye başladı. Satıştaki bazı ürünler bileşik ilaç sağlayıcılarının satışa sunduğu steroid ilaçlara benzer şekilde östradiol, testosteron ve progesteron içerir. Raflarda bulunan perakende ürünler ve bileşik ilaç firmalarının sağladığı ürünler arasındaki temel fark raflarda yer alan ürünler yasal olarak kontrole tabi, saflık ve potans açısından testlerden geçirilirken, bileşik ilaçlarda böyle bir kontrol ve test edilmenin olmamasıdır.

Östron, östriol ve östradiol içeren bileşik östrojen formülasyonları raflarda bulunan onaylı ürünlerdeki ile aynı biyolojik etkileri üretecek düzeyde östradiol içermektedir. Bu kombinasyonların daha iyi sonuçlar sağlayacağı ya da daha güvenli olduğuna dair herhangi bir klinik kanıt yoktur. Ayrıca içerikteki östriolün meme kanseri ile ilişkili riski azaltıp azaltmadığı uygun klinik çalışmalarda test edilmemiştir. Vaka kontrol verileri progestasyonel ajan olmaksızın kullanılan östriolün endometrial kanser riskini artırdığı biyolojik davranışının diğer östrojenlere benzer olduğuna işaret etmektedir.⁸²⁹

Satıştaki bileşik formülasyonların daha güvenli ya da iyi olduğu kanıtlanmamıştır ve raflardaki onaylı ürünlerle aynı risk ve yararları sahip oldukları varsayılmamalıdır. Satıştaki bileşik ürünler için öne sürülen iddialar bilimsel olarak test edilmemiştir. Terzi usulü, kişinin kendi tükürüğündeki, hormon düzeyi test edilerek hormon tedavisi düzenlemek çekici bir iddiadır ama bilimsel olarak kanıtlanmamıştır ve tükürükteki

hormon düzeylerinin varyabilite göstermesi nedeniyle de klinik çalışmaların işe yarar bir bilgi sağlaması olası görünmemektedir. Satıştaki bileşik formülasyonların tükürük seks hormon profiline göre bireyselleştirilerek kullanımına dair önerilere tükürükteki hormon düzeylerinin bireyden bireye, ölçümden ölçüme hatta aynı bireyde bile farklılık göstermesi nedeniyle şüphe ile yaklaşmak gereklidir. Kendi ürünlerini pazarlayan kitaplar ve eczanelere de aynı dikkatle yaklaşmak gerekir. Endojen hormonlara benzer ürünler kullanmak isteyen hastalara piyasada bulunan formülasyonların içeriği hakkında bilgi verilmeli ve raflarda olan onaylı ürünlerin 17β östradiol ve mikronize progesteron formülasyonunun aslında güvenilir biyoidentik temsilciler olduğu anlatılmalıdır. Kendi ürünlerini pazarlayan kitaplar ve eczanelere dikkatle yaklaşmak gerekir, bilimi pazarlama ile karıştırmayın.

• • • ALTERNATİF TEDAVİLER

Alternatif tedavilerin pazarlanması işi artık dünya çapında bir fenomen oldu. Bu tedavilerin satışı birçok alternatif sağlayıcı, yazar ve bileşik ilaç firmalarının kurduğu ağlar üzerinden sağlanır. Otlar ve bitkiler neden denetlenmez? Birleşik Devletler'de 1994'te Diyet Suplementleri Sağlık ve Eğitim Akdi, diyet supplementlerini ne gıda ne de ilaç kabul etmeyerek endüstriyi denetimin dışında bıraktı. Yeni diyet supplementleri üreticileri ürünlerini güvenlik ve etkinlik açısından kanıtlamak zorunda değildir. Denetim yokluğuna ek olarak otlar ve bitkiler ile ilgili birçok başka sorun da mevcuttur. Ürünler içeriğindeki aktif bileşenin miktar ve saflığı açısından çok değişkenlik göstermektedir ve aslında raflardaki pek çok ürün bozulmuş ya da başka ilaç veya metalle kontamine olmuştur.⁸³⁰ Ayrıca çok önemli olarak da bitkilerin kendisinde genetik, hasat yılı ve işleme sürecinden kaynaklanan büyük varyasyonlar mevcuttur ve ürünlerin bireysel metabolizması etkilenmektedir.

Vazomotor Semptomlar için Alternatif Tedaviler: Fitoöstrojenler

“Fitoöstrojen” östrojenik aktivitesi olan ya da metabolize edildiğinde östrojenik aktivite gösteren bileşiklere dönüşen nonsteroidal bileşikler için kullanılan tanımlayıcı bir terimdir. Fitoöstrojenler üç gruba ayrılır: izoflavonlar, lignanlar ve komestanlar.^{831,832} Özellikle bakla olmak üzere yaklaşık 300 bitkide bulunurlar ve östrojen reseptörüne bağlanırlar. Soya fasülyesi zengin bir fitoöstrojen kaynağıdır, izoflavonları içerir, en yaygın fitoöstrojen formları genistein ve daidzein ve biraz da glisitin bulunur.

Fitoöstrojen örnekleri:

- İzoflavonlar (genistein, daidzein, glisitin): soya fasülyesi, mercimek, nohut (garbanzo fasülyesi) ve kızıl yonca
- Lignanlar: keten tohumu, hububat, sebze ve meyveler
- Komestanlar: ayçekirdeği ve taze fasülye

yovasküler hadise artışı hormon tedavisinin gerçek bir riskini mi yansıtmaktadır, yoksa plasebo grubtaki yeni başlangıçlı statin ve aspirin tedavileri nedeniyle azalmış hadise sayılarının bir etkisi midir, yoksa sadece belirgin olarak halihazırda koroner arter hastalığı olan kadınlarla sınırlı bir etki midir?

Diğer Sekonder Önleme Çalışmaları

Çok merkezli bir çalışma (Estrogen Replacement and Atherosclerosis [ERA] çalışması) postmenopozal hormon tedavisinin anjiyografik olarak değerlendirilen koroner arter aterosklerozisi progresyonuna etkisini incelemiştir.¹¹⁹⁴ Toplam 309 kadına randomize olarak karşılanmamış östrojen, günde 0.625 mg konjuge östrojenler, östrojen ve progesteronun günlük kombinasyonu, 0.625 mg konjuge östrojenler ve 2.5 mg medroksiprogesteron asetat, ya da plasebo verilmiştir. 3.5 yıllık tedavi boyunca anjiyografi hiçbir tedavi grubunda hastalık progresyonunda farklılık tespit etmedi. Bu çalışmadaki kadınlar başlangıçta kalp hastalığı olan ve rölatif olarak daha yaşlı bir kadın grubuydu (ortalama yaş 65.8). Yarıyı myokard enfarktüsü geçirmişti. Üç tedavi grubunun hiçbirinde kardiyak hadise artışı tespit edilmedi.

ERA çalışması HERS çalışmasıyla belirgin KKH olan yaşlı kadınlarda postmenopozal hormon tedavisinin sekonder önleyici etkisi bulunmaması konusunda örtüşüyordu. Bunların beraber, **iki çalışma karşılaştırıldığında, önemli bir gözlem vardır. ERA çalışmasında bir sadece östrojen kolu vardı ve sadece östrojen ile östrojen-progesteron kolları arasında fark olmaması günlük medroksiprogesteron asetat uygulamasının olumsuz etkisi bulunması iddiası aksine bir argüman oluşturur.**

Bir başka 3 yıllık sekonder önleme çalışması (Women's Estrogen-progesteron Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial, WELL-HART) karşılanmamış östradiol ya da ardışık östradiol medroksiprogesteron asetat rejimlerinin aterosklerozis progresyonunu yavaşlatıp yavaşlatmadığını değerlendirdi.¹¹⁹⁵ Çift kör, plasebo kontrollü çalışma, ortalama yaşı 63.5 (48–75 aralığında) ve en azından bir koroner arter lezyonuna sahip olduğu gösterilmiş olan, 226 postmenopozal kadını içeriyordu. Sonuçlar plasebo grubunda 59, östradiol grubunda 54 ve östradiol-medroksiprogesteron asetat grubunda 53 kadının takip anjiyogramlarına dayanmaktaydı. Diyet müdahalesiyle LDL kolesterol 130 mg/dL'nin altına düşürülmüştü. Ancak koroner anjiyogramdaki tıkanıklık oranları başlangıça kıyaslandığında plasebo alan, günde 1 mg karşılanmamış östradiol alan ya da günde 1 mg östradiol ve her ay 12 gün 5 mg medroksiprogesteron asetat alan gruplar arasında farklı değildi. **Ayrıca tedavi süresince kardiyovasküler hadiselerde fark yoktu. Sonuçlar ardışık rejimde verilen medroksiprogesteron asetatın istenmeyen bir kardiyovasküler etki ile ilişkili olmadığına işaret etmektedir.**

KKH olan kadınlarda yapılan en az üç sekonder önleme çalışmasında da hormon tedavisinin olumlu bir etkisi gösterilememiştir.^{1196–1198} Bu farklı çalışmalarda oral konjuge östrojenler, oral östradiol valerat ve transdermal

östradiol medroksiprogesteron asetat ya da noretindron ile kombine olarak incelenmiştir. **Mevcut kalp hastalığı olan yaşlı kadınlarda yapılan sekonder önleme çalışmalarının sonuçları hormon tedavisinin hiç olumlu etkisinin olmadığı bulgusu ile tutarlıdır ve veriler farklı östrojenlerle farklı progesteronların benzer etkileri olduğuna işaret etmektedir.**

Zamanlama Hipotezi

Zamanlama hipotezinde iddia, östrojenlerin, rölatif olarak genç postmenopozal kadınlara, aterosklerozis anastabil plak (plaklarda nekroz ve enflamasyon) aşamasına gelmeden önce başladığında, KKH riskini azaltabileceğidir.

WHI araştırmacıları iptal edilen iki klinik hormon çalışma koluna ikinci bir analiz yapmıştır.¹¹⁸⁹ Sadece östrojen kolundaki ve kombine östroje-progesteron kolundaki sonuçlar ile katılımcılar kombine edilerek randomizasyondaki yaş grupları (50–59, 60–69 ve 70–79) ve menopozdan sonra geçen süre (<10, 10–19 ve 20'den fazla) dikkate alınarak yeniden gruplandırıldı. **KKH risk artışı sadece çalışmalardaki yaşlı kadın grubu için söz konusuydu. Yaşı 50–59 arasında olan kadınlarda KKH, inme ya da toplam mortalite artışı yoktu. Aslında sadece menopozun üzerinden 20+ yıl geçen kadın grubunda KKH hadiseleri artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişti. Tedavi alan menopozu yakın kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinde belirgin bir artış görülmüdü. Aslında 50–59 yaşlarındaki kadınlarda toplam mortalitede istatistiksel olarak anlamlı risk azalması mevcuttu.**

Bu 2007 WHI raporundaki veriler yeni değildi. Başlangıçta hükme bağlanmış raporların dikkatli bir okuması KKH riskinin sadece çalışmalardaki en yaşlı kadınlar için geçerli olduğunu açığa çıkaracaktır.^{1181,1199} Subgrup analizlerinde inmedeki tek belirgin artış yaşı 60–69 arasında olan kadınlarda sadece östrojen kolunda görüldü. Ama daha önceden de belirtildiği gibi, önceden kardiyovasküler hastalık bulunan ya da 60 yaşından yaşlı olan kadınlar dışlandığında menopozdan 10 yıldan az süre geçen kadınlarda inme riski belirgin olarak artmıyordu. KKH sonuçlarının değerlendirildiği RKC'ların meta-analizinde HT'nin genç ve yaşlı kadınlarda kullanımı incelenmiş ve genç kadınlarda daha az KKH tespit edilmiştir.¹²⁰⁰ ET'nin koroner sağlığa etkilerini daha fazla incelemek için 50–59 yaşlarındaki kadınlarda bilgisayarlı tomografiyle (CT) CAC ölçüldü. Kalsiyum ateromalar aterosklerozisle ilişkili kronik enflamatuvar sürecin belirtecidir ve klinik kalp hastalığının en iyi bilinen prediktörüdür. Kardiyovasküler hastalığı değerlendirmek için kalsiyum ateroma skorları kullanılmıştır. ET grubundaki kadınların, plasebo gruba kıyasla kalsiyum ateroma skoru istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü ($p = 0.02$). Dahası uyumu %80'in üzerinde olan katılımcılarda (ET ya da plasebo) ET grubunda ciddi koroner kalsiyum riski %61 daha düşüktü ($p = 0.002$).¹²⁰⁰

Menopoz anında ya da yakın zamanda başlanan ve rölatif olarak uzun süre sürdürülen postmenopozal hor-

Tek tip bir çıkarım olmamasına rağmen progesteronların meme dokusu üzerine olumlu etkilerinin daha iyi differansiye ve mevcut olan tümörlerin daha erken saptanabilecek duruma dönüştürmesi mümkündür. Destekleyici veriler iki önemli Amerikan çalışması bulunabilir. Güney Kaliforniya Kaiser programında yapılan retrospektif bir kohort çalışması sadece östrojenle değil aynı zamanda östrojen-progesteron kullanıcısı olan meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri vaka mortalitesinde önemli bir azalma bulmuştur.¹⁴¹⁸ ABD'de altı mamografi merkezinde boyutuyla dikkat çeken bir çalışmada taranan 374.465 halihazırda östrojen-progesteron kullanıcısı kadında düşük dereceli, düşük evreli, östrojen reseptörü pozitif kanserlerde bir artış bulundu.¹²⁵⁹ Bu veriler östrojen-progesteron tedavisinin faydalı etkisi ile tutarlıdır.

Meme kanseri mortalitesi Wisconsin, Massachusetts ve New Hampshire'dan menopoz sonrası 12.269 kadından oluşan bir kohort olan Collaborative Meme Kanseri Çalışma kohortunda kaydedildi.¹⁴¹⁹ Meme kanseri tanısı konduktan sonra kadınlar ortalama 10.3 yıl takip edildi. BMI, sigara kullanımı ve mamografi taraması öyküsü ayarlandıktan sonra hormon kullanmayanlarla kıyasla mevcut östrojen-progesteron kullanıcıları arasında meme kanseri ölümleri düşük olmakla beraber %40'lık bir azalma 5 veya daha fazla yıl hormon kullanıcılarında tesbit edildi. Bunlar çarpıcı veriler.

Çalışmanın gücü, kohortun büyük boyutta olmasındandır. Gerçekten de bu östrojen-progesteron kullanımının daha az agresif meme kanserlerinin gelişimi ile ilişkili olduğuna dair şimdiye kadar yayınlanan en güçlü kanıt.. Mamografi taramasının yaygınlığına göre yapılan çalışmalarda bile hormon kullananlarda meme kanserleri daha küçük, daha az pozitif aksiller lenf nodu ve düşük dereceliydi.

Aşağıdaki kanıtlar önceden var olan tümörler üzerinde progesteronların yararlı bir etkisini desteklemektedir:

- **Östrojen-progesteron tedavisi ile östrojen reseptörü pozitif tümörlerde artış daha erken görülür ve sürekli günlük östrojen-progesteron kullanımı ile daha büyük risk vardır.**
- **Östrojen tarafından up regüle edilen genler östrojen-progesteron tedavisi ile down regüle edilir.**
- **Östrojen-progesteron ile aktive edilen genler DNA onarımı ve hücre döngüsüyle ilişkilidir.**
- **Progesteronlar PR-A'nın meme dokusu seviyelerini azaltarak daha iyi farklılaşma ve sonuçla ilişkili PR-A: PR-B oranında olumlu bir değişikliğe neden olur.**
- **Sadece östrojen içeren hormon kullanımı ile değil östrojen-progesteron kullanımı ile meme kanseri vaka mortalitesinde bir azalma olduğu bildirilmiştir.**

Meme Kanseri Prevelansı ve Hormon Tedavisi

Birden fazla raporda WHI yayınları sonrası postmenopozal hormon tedavisi kullanımındaki azalmaya paralel ola-

rak meme kanseri insidansında ABD'de bir düşüş olduğu belgelenmiştir.¹⁴²⁰⁻¹⁴²³ Benzer bir düşüş Fransa, İskoçya, İsviçre ve Avustralya'da da belgelenmiştir.¹⁴²⁴⁻¹⁴²⁷ Bu düşüş kısmen ABD'de tarama mamografisindeki azalmadan etkilenmiştir ancak incelenen popülasyon sadece mamografi ile taranan kadınları içerdiğinde bile hormon kullanımı ile korelasyon mevcuttur.

WHI popülasyonunda mamografi sıklığında bir değişiklik olmamasına rağmen, östrojen-progesteron kolunun, takip eden yıllarda ve gözlem kolundaki kadınlar arasında WHI'dakine benzer bir patern görülmüştür.¹⁴²⁸ Prevalanstaki bu azalma sadece mevcut hormon kullanıcılarında meme kanseri riskindeki artışın vaka kontrolü ve kohort çalışmalarındaki tek tip bulgularla tutarlıdır ve tedavinin kesilmesinden sonra hızlı bir redüksiyon söz konusudur. Mevcut tümörler üzerindeki etki İsviçre'nin Cenevre çevresindeki bölgeden elde edilen meme kanseri istatistiklerinde görüldüğü gibi madalyonun diğer yüzü tarafından desteklenmektedir. 1997'den başlayarak Cenevre bölgesindeki en yüksek meme kanseri insidansı östrojen reseptörü pozitif tümörleri olan hormon kullanıcılarında sadece evre I ve evre II hastalığında bir artışla daha genç bir kadın grubunda (60-64 yaş) görülmektedir.¹⁴²⁹

WHI da 8 yıllık medyan takip WHI'nin iptal edilmiş II kollarından müdahale sonrası bir takip raporu olarak alındı.^{1313,1430} Deneme süresi boyunca meme kanserinin artma eğilimi takip süresine kadar uzanmadı. Bu nedenle WHI sonuçlarının ulusal verilerle uyumlu olması ve ayrıca meme kanseri vakalarının artması için bir meyil olmaması durumu hormon tedavisinin mevcut kullanıcılarda önceden var olan tümörlerin daha erken saptanmasına neden olması durumunda beklenen bir model olarak görülmektedir. Ulusal verilerle sağlanan bu uyum östrojen-progesteron kolunda ve gözlem kolunda meme kanseri prevalansı WHI tarafından rapor edildiğinde randomize çalışmanın iptal edilmesinden sonra belirgin bir düşüş olduğunu doğrulamaktadır.¹⁴²⁸

Prevalanstaki bu ulusal düşüş ve WHI sonuçları hormon tedavisinin önceden var olan tümörler üzerindeki etkisi ile tutarlıdır. Hormon tedavisi önceden var olan tümörleri etkiliyorsa kadınlar hormon tedavisini bıraktığında küçük, tesbit edilemeyen tümörlerin değişmeyi durdurması (en azından geçici olarak) beklenebilir. Bu yanıt bildirilen etkilerle genç postmenopozal kadınlarda östrojen reseptörü pozitif tümörlerinde bir azalma ile tutarlı olacaktır. Veriler büyük olasılıkla 2002'de büyüme-lerini yavaşlatan veya durduran tespit sınırının hemen altındaki mevcut kanserleri ortaya koymaktadır.

WHI (CE)'nin sadece östrojen kolunda kullanılan östrojen seçiminin meme üzerinde görülen olumlu etkileri ortaya çıkardığı ileri sürülmüştür. CE formülasyonu çoklu östrojenlerin bir karışımını içerir ve her bir östrojen tipi iki östrojen reseptörünü (ER-alfa ve ER-beta) tercihli olarak bağlamakla kalmaz aynı zamanda hedef dokuya bağlı olarak da farklı etkilerde de bulunabilir.^{1431,1432} 11 at östrojeninin (CE preparatlarında) ER-alfa ve ER-beta'nın transkripsiyonel aktivitesi üzerindeki etkileri incelenirken at östrojenlerinin çoğunun tercihen ER-beta'yı bağladığı; ER-beta aktivasyonu hücre proliferasyonunda ER-alfa aktivitesini inhibe edebileceği bulunmuştur.¹⁴³³⁻¹⁴³⁵ CE'nin

patolojik süreçlere maruz kaldıkça östrojenle gelişen faydalı etkilerin azaldığı görülmüştür.^{359,1216,1217} Bu sebeple maksimum yarar için menopoz zamanı yakınında erken tedavi başlangıcı gerekmektedir.

Karar vermede yardımcı olacak en etkili ve uygun yöntem, hastanın bireysel amaç ve hedeflerini belirlemektir. Hastanız sizin rehberiniz olsun. Bireyin hedefleri belirlendikten sonra, birden fazla tedavi seçenekleri gözden geçirilebilir. Menopoz sonrası sağlık ve hormon tedavisi büyük ilgi ve uğraşı gerektiren bir durum olup; bu nedenle karar verme süreci en az bir yıl olmalı ve yeni bilgiler olduğu gibi bu sürece dahil edilmelidir. Böyle bir yaklaşım “kısa vadeli” ve “uzun vadeli” terimleri ve terapi için zaman sınırlamayı anlamsız hale getirmektedir. Klinisyen ve hasta beraber hastanın hedeflerini gerçekleştirmeye uygun şekilde yıllık bir klinik karar vermiş olurlar. **Süreçte yol gösterici ilke olarak hastanın ihtiyaçlarına göre uygun bir süre için doğru dozda doğru ilacı kullanmak ve bunun bireyin kendine özgü risk profiline uyarlanmasıdır.**

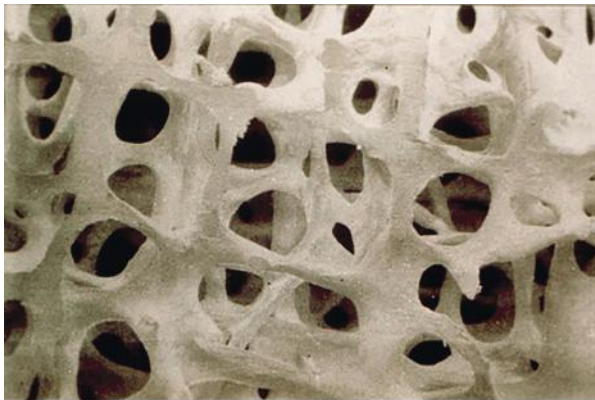
OSTEOPOROZ (Şekil 17.17A, B)

Kemik çok aktif bir organdır. Kemik yeniden modelleme adı verilen sürekli bir işlem, sürekli emilim (osteoklastik aktivite) ve kemik oluşumu (osteoblastik aktivite) içerir. (Şekil 17.18). Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar kemik iliği progenitorlerinden, mezenkimal kök hücrelerden osteoblastlar ve hematopoietik beyaz hücre kökünden osteoklastlardan türetilir. Sitokinler seks steroidleri tarafından düzenlenen bu kemik döngüsü gelişim sürecine katılır. Kemik formasyonunda yer alan osteoblastlar ve kemik resorpsiyonundaki osteoklastlar arasında RANK-L, OPG (osteoprotegerin), katepsin ve sklerostin belirgin olduğu birçok otokrin, intrakrin ve parakrin sinyalleri arasında bir çapraz iletişim sistemi vardır.

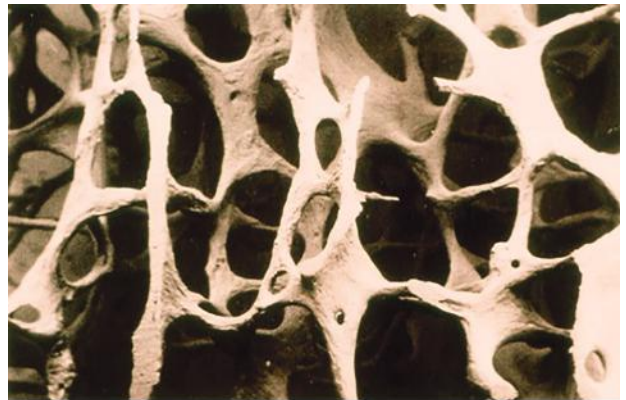
Herhangi bir zamanda kemik miktarı çok sayıda stimüle ve inhibe edici ajanlardan etkilenen osteoblastik ve osteoklastik kuvvetlerin Adölesan döneminde ve erken üreme yıllarında net kemik kazanımı yaşanırken yaşlanma ve östrojen kaybı hem osteoklastik aktivitenin hem de net kemik kaybının baskınlığına neden olur. (Şekil 17.19). Kalsiyum alımında ve / veya emilimindeki azalma da benzer şekilde kemik kaybına neden olur. Bu durum iyonize kalsiyumun serum seviyesini düşürmekte ve bu da osteoklastik aktivitenin doğrudan stimülasyonu ile kemikten kalsiyumun harekete geçirilmesi çabasında PTH'nin salgılanmasının uyarılmasına neden olur. Bu fenomen ikincil hiperparatiroidizm olarak da bilinir. Artan PTH bununla beraber bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonu yoluyla serum kalsiyum seviyelerini artırma amacıyla D vitamininin karaciğer ve böbrek aktivasyonunu stümüle eder. Östrojen eksikliği kemiğin PTH'ye daha fazla cevap vermesi ile ilişkilidir. Bu nedenle östrojen eksik olduğunda verilen herhangi bir PTH seviyesi için kemik dokudan daha fazla kalsiyum salınır ve serum kalsiyum yükselir, bu da dolaşımdaki PTH'yi azaltır ve D vitamini ve kalsiyumun bağırsak emilimini azaltır.

Yaşlılarda en yaygın kemik problemi olan osteoporoz hem azalmış kemik kütlesi hem de azalmış kemik kalitesi ile karakterizedir ve her iki faktör de artmış kırılabilirlik riskinin artmasına katkıda bulunur. Osteoporoz 44 milyondan fazla insanı tehdit eden büyük bir küresel halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyon Amerikalıyı (Kadınlarda erkeklerden 4 kat daha fazla) etkileyen bir epidemidir.¹⁷¹⁹ Buna ilaveten Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 34 milyon insanda (%80'i kadın) düşük kemik kütlesi (Osteopeni) vardır ve bu kişilerde de kırıklarda bir artış vardır.

Gelişmiş dünyada osteoporotik kırıklardaki artış kısmen yaşlı popülasyondaki artıştan kaynaklanmakta ancak sebep tamamen bu değil. 200 yılı aşkın bir süredeki örneklerde proksimal femur kemiklerindeki ke-



A



B

ŞEKİL 17.17 Normal (A) ve osteoporotik (B) Kemik yapısı. Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve mikroyapısal bozukluklar kemik ile kırılabilirliğin artması ve bundan dolayı kırık riskinin artması ile karakterize bir hastalıktır. WHO izniyle.

konusudur. Bu çalışmanın sonuçları, BZA'nın kemik üzerindeki etkisinin östrojen ve bisfosfonatlarla karşılaştırılabilir olması gerektiğini göstermektedir.

Raloksifene kıyasla nonvertebral kırıkların BZA ile azalması göz ardı edilmemelidir. 8 yıllık takip ile bile bir süredir raloksifenin kalça kırığı riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığını biliyoruz. Bunun sebebi daha az güçlü raloksifenin kortikal ve trabeküler kemik karışımına sahip kalçada, hassas ve trabeküler kemikten oluşan omurga kolonuna göre raloksifen etkilerine karşı daha dirençli olmasıdır. Bu bölümde daha önce tartışıldığı gibi konjuge östrojen ile eşleştirilen BZA menopoz yönetimi için Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma sunulan ilk TSEC'dir. Temel fikir östrojenin faydalarını, (BZA'nın sıcak basması üzerinde çok az etkisi vardır) endometriyumu ve muhtemelen memeyi korumak ve östrojenin kırıklarda azalma gibi bazı etkilerini artırmaktır. Postmenopozal hormon tedavisinde bu yaklaşım intakt bir rahmi olan hormon alan postmenopozal kadınlarda progesteron ajanlara olan ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. **Görüşümüz şudur ki; BZA ve östrojen kombinasyonu osteoporoz riskini azaltmak için umut verici bir seçenektir. Bununla beraber kırık riskini azaltmadaki etkinliği belirsizliğini halen korumaktadır ve TSEC'in kırıklara karşı risk azaltma faydasının geleneksel hor-**

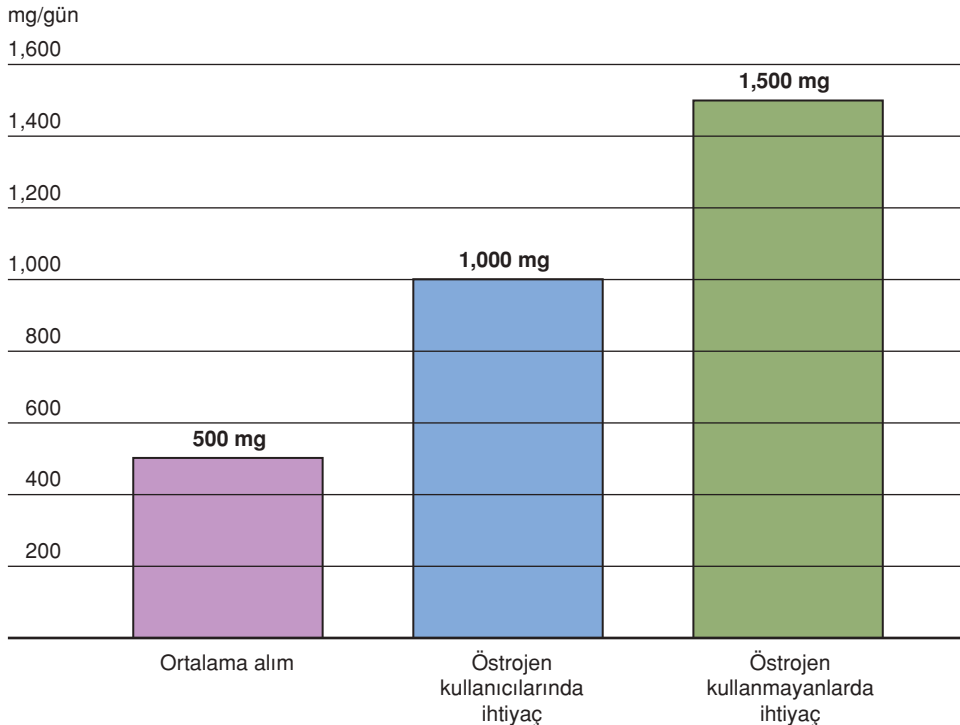
mon tedavisiyle nasıl karşılaştırılacağını belirlemek için gelecekteki çalışmalar beklenmektedir.

Kalsiyum Takviyesi

Kalsiyum takviyesinin kendi başına postmenopozal osteoporozla karşı koruma sağlayıp sağlayamayacağı konusunda büyük karışıklıklar söz konusudur. Bu nispeten kalsiyum çalışmalarının menopoz sonrası çok erken yaşlarda östrojen eksikliğiyle ilişkili hızlı kalsiyum kaybı döneminde yapıldığı gerçeğinden kaynaklanmakta ve östrojenin bu etkisi kalsiyuma verilen yanıtları gölgelemiştir. Postmenopozal dönemin erken evresinin sonrasını kapsayan çalışmalar kalsiyum takviyesinin olumlu bir etkisini göstermektedir.¹⁸⁶⁶⁻¹⁸⁶⁹

Biyolojik olarak aktif D vitaminin azalması birlikte kalsiyum emilimi yaşla birlikte azalır ve menopozdan sonra önemli ölçüde bozulur. Osteoporozla karşı yeterli korunmayı sağlamak için pozitif bir kalsiyum dengesi gereklidir. Kalsiyum takviyesi (1.000 mg / gün) özellikle düşük günlük alımı olan bireylerde kemik kaybını ve kırıkları azaltır.^{1870,1871} Östrojen, 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerini artırarak kalsiyum emilimini artırır ve daha düşük dozlarda etkili ek kalsiyumun kullanılmasını mümkün kılar (**Şekil 17.23**).

Sıfır Dengesi için Kalsiyum Gereksinimi¹⁸⁶⁸



dikkatli değerlendirilmesi sağlık hizmetlerinin önemli bileşenleri olmakla beraber yeterli kalsiyum, D vitamini takviyesi ve belirtilen anti-resorptif ajanlardan biriyle uygun tedavi uygulamak gerekir.

Anahtar Noktalar: Kemik Kaybı Yapan İlaçlar

- Glukokortikoid Tedavisi (3 aydan fazla)
- Aşırı tiroksine maruz kalma (Suprese TSH seviyeleri)
- Depresyonda SRI tedavisi
- Proton Pompa İnhibitörü İlaçlar
- Aromataz İnhibitörleri
- Tiazolidinedionlar

Yanıt Alınamayanlarda Yaklaşım

Tedaviye yanıt KMY (BMD) değerlendirmesinin tekrarlanmasıyla değerlendirilir. Tedavi efikasitesi başlangıç çalışmasından en az 1 yıl sonra tekrarlanan stabil veya artmış BMD'ye yansır. **İnterval değişimlerini değerlendirirken ele alınması gerekenin T skorları değil, g / cm² cinsinden raporlanan gerçek BMD olduğunu bilmek önemlidir.** Tedaviye yanıt alınmama prevalansını sorgulamak için iki sebep vardır. İlk tekli kemik dansite ölçüm sonuçlarının ortalamaya regresyon fenomenini gösterdiği iddiasıdır (Extrem sonuçlar kısmen rastgele hatalardan kaynaklanmaktadır). Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda alendronat ve raloksifenin etkilerini değerlendiren randomize klinik çalışmalardan alınan kalça ve omurga dansite veri analizleri 1 yıllık tedavi sonrası BMD kaybı olan kadınların ikinci yıl boyunca kemik kazanma olasılığını ortaya koymuştur.²⁰⁵¹ 1 yıllık tedavi sonrası ölçüm ne kadar ekstrem olursa gelecek yılki ölçümün tersine değişiklik olasılığı daha yüksektir. Bundan dolayı 1 yıl sonraki ölçümler kemik yoğunluğu kaybına işaret etmesi halinde kemik tedavilerinin kesilmemesi önerilmektedir çünkü tekrar sonuçları genellikle ortalamaya daha yakındır. Kemik yoğunluğunun tekrarlanan ölçümlerine dayanarak bir yanıt eksikliği belirlendikten sonra bir sonraki adım reçete edilen oral ajanların tedavi uyumunu araştırmak olmalıdır. Antifraktür tedavilerinin başarısızlığa uğramasında çok yaygın sebep olan vitamin D eksikliği düşünülmeli ve serumda 25-hidroksivitamin D ve kalsiyum seviyeleri değerlendirilmelidir.

Herhangi bir anti-resorpsiyon ajana yanıtı en üst düzeye getirmek için optimal D vitamini seviyeleri gereklidir.²⁰⁵² Bu durum 25-hidroksi vitamin D dolaşım seviyesini ölçerek D vitamini takviyesi dozunun titre edilmesi ihtiyacını göstermektedir. 30 ng / mL'den düşük bir değer normalin altında iken 20 ng / mL'den az olması D vitamini eksikliğinin kesin bir göstergesidir. Kemik turnover marker değerlendirmeleri östrojen, raloksifen, bisfosfonatlar ve denosumab kullanımı ile kemik resorpsiyon markerlarında minimum %30 azalma olması gerektiği görüşü gibi hasta uyumunun yanı sıra tedavi etkinliğini değerlendirmeye de imkan verir.

TABLO 17.20 Antifraktür Tedavisi Çalışıyor mu?

BMD monitörizasyonu	• Kemik yoğunluğunda anlamlı bir değişikliğin saptanmasını sağlamak için minimum 1 y zaman aralığı gereklidir • Mümkünse aynı cihazı ve tesisi kullanın • T-skorlarını değil, mutlak kemik kütlelerini (g / cm²) mukayese edin • İnterval değişiminin klinik açıdan uygun olup olmadığını belirlemek için tesise ve cihaza özgü en az önemli farklılığa (LSD) dikkat edin • Vertebral kırık şüphesi varsa lateral görüntülemeyi düşünün.
Mronitörizasyonda kullanılan markerlar	• Uyumsuzluk veya etkinlikte eksikliğinin yüksek olduğu hastalarda düşünülebilir • Tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan 3 ay sonra kontrol edilirse >% 30'luk bir değişiklik (düşüş) uyumlu tutarlıdır ve tedavinin etkinliğini gösterir

Kemik dansite tekrar ölçümleriyle tedaviye yanıt takibi taraftarıyız. Aynı zamanda en azından kısa zaman dilimlerinde uyum ve tedavi etkinliğini yansıtmak amacıyla antifraktür tedavisi başlangıcından sonra 1-3 ay içinde kemik markerlarının değerlendirilmesini dikkate almayı desteklemekmekteyiz. Klinisyenler tedavi etkinliğinin yorumlanmasında T skorlarına değil BMD'ye (g / cm²) göre yapmaları gerektiğini bilmelidir (Tablo 17.20).

Hormon Kullanlarda Kan Östrojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Ortalama kadınların yaklaşık %10-15'i hormon tedavisine rağmen kemik kaybedebilir. **Kemik dansite ölçümlerinde hassasiyet hatası nedeniyle klinik olarak anlamlı olması için en az %3-5 oranında bir değişiklik gerekmektedir.**

Finlandiya'da yapılan 5 yıllık bir klinik araştırma kemik yoğunluğu baz alınarak zayıf yanıt prevalansı, spinal kemik için %11 ve kalça kemiği için %26 olarak bildirilmiştir.²⁰⁵³ Beklendiği üzere sigara kullanımı ve düşük vücut ağırlığı zayıf yanıt verenler arasında yaygın bulgularla ancak etkileyicisi daha düşük östradiol ve daha yüksek FSH seviyeleri idi. Verilen östrojenleri daha yüksek oranda metabolize eden ve temizleyen ve bundan dolayı kemik üzerinde koruyucu bir etki sürdürmek için daha yüksek doza ihtiyaç bir grup kadın olması akla yatkın. Gerçekten de gerek oral gerek transdermal hormon tedavisi alan kişilerde östradiol düzeylerinde önemli farklılıklar belgelenmiştir.^{504,2054} İlaç şirketleri pazar ürünlerinde kan seviyelerinin stabil ve sorunsuz bir şekilde sürdürülmesini sağlayan ortalama östrojen seviyeleri sunarlar ve

Tablo 18.1 Sık Kullanılan Terminoloji

Terminoloji	Tanım
Cisgender	Doğumda belirlenen cinsiyetleriyle özdeşleşmiş kişiler için kullanılan terim (transgender karşıtı)
Cinsel Gelişim Bozuklukları (CGB)	Kromozomal, gonadal veya anatomik cinsiyet gelişiminin atipik olduğu konjenital durumlar
Cinsiyet	Kendini nasıl gördüğüne dair kişisel algı (kadın/erkek)
Cinsiyet disforisi	Bir kişinin cinsel kimliği ile kişinin doğumda belirlenen cinsiyeti arasındaki tutarsızlıktan kaynaklanan rahatsızlık veya sıkıntı
Cinsiyet ifadesi	Kişinin adı, içyüzü, kıyafetleri, saç kesimi, davranışları ve beden özellikleri ile ifade edilen cinsiyetin dışsal görüntüsü
Cinsel kimlik	Kişinin erkek, kadın veya alternatif bir cinsiyet (örneğin, hadım, cinsiyetçi, pangender) olma duygusu
Cinsel kimlik bozukluğu	Ruhsal Bozuklukların Tanısal İstatistiksel El Kitabının önceki versiyonlarında cinsiyet disforisi / cinsiyet uyumsuzluğu için kullanılan terim. 4. baskı, Metin Rev (DSM IV-TR) ¹⁶
Cinsiyet uyumsuzluğu	Cinsiyet kimliği ve / veya cinsiyet ifadesi belirlenmiş cinsiyetle tipik olarak ilişkili olandan farklı olduğunda kullanılan kategorik terim
Cinsiyet uyumsuzluğu	Bir kişinin cinsiyet kimliğinin veya ifadesinin, belirli bir cinsiyet için kültürel kalıplardan ne ölçüde farklı olduğu
Cins	Doğumda mevcut biyolojik fenotip (erkek, kadın)
Transgender	Cinsiyet kimliği ve / veya cinsiyet ifadesi, doğumda belirlenen cinsiyet ile ilişkili olanlardan farklı olan insanlar için kapsayıcı terimi
Transgender Kadın (transkadın, erkekten kadına, MTF, transgender kadın)	Doğumda erkek olarak belirlenen ancak kendini kadın olarak tanımlayan ve kadın olarak yaşayan bir erkeği tanımlamak için kullanılır
Transgender erkek (transerkek, kadından erkeğe, FTM, transgender erkek)	Doğumda kadın olarak belirlenen ancak kendini erkek olarak tanımlayan ve erkek olarak yaşayan bir kadını tanımlamak için kullanılır
Transseksüel	Tıbbi müdahalelerle kalıcı olarak geçiş yapan veya bunu yapma arzusu olan kişileri tanımlayan tarihi terim

Data kaynağı: **Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG**, Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice guideline, J Clin Endocrinol Metab 102(11):1–35, 2017; **World Professional Association for Transgender Health**, Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people. ulaşılabilir http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=3926 (Accessed March 14, 2018); and **Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA**, Consensus statement on management of intersex disorders, Pediatrics 118(2):488, 2006.11

tur; genç yetişkinlerin yaşlı yetişkinlere göre TG olarak tanımlanması daha sıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 18 ila 24 yaş arasındaki yetişkinlerin yaklaşık %0,7' si, 25 ila 64 yaş arasındaki yetişkinlerin %0,6'sı ve 65 yaş ve üstü yetişkinlerin %0,5' i TG olarak tanımlanmaktadır.¹²

CİNSİYET KİMLİĞİNİN BİYOLOJİK BELİRTEÇLERİ

Hormonlar

Cinsiyet kimliği ve cinsiyet ifadesi çoğunlukla biyolojik, çevresel ve kültürel faktörlerin karmaşık bir ilişkisini içerir. Cinsiyet kimliğini kavramak amacıyla, cinsel gelişim bozuklukları (CGB) olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, hem fenotipin hem de hormonal ortamın cinsiyet

kimliği ile ilişkisini daha iyi anlamak için bir model olarak kullanılmıştır.

5α-redüktaz-2 (5α-RD-2) ve 17β-hidroksisteroid dehidrojenaz-3 (17β-HSD-3) eksiklikleri gibi androjen sentez bozuklukları olan genetik erkeklerde dış genital organların belirsizliği veya feminizasyonu iyi tanımlanmıştır ve bu bireyler çoğunlukla dişi olarak yetiştirilir.¹⁷ 5α-RD-2 eksikliği durumunda, enzimatik eksikliğin derecesine göre, testosteronun daha güçlü androjen dihidrotestosterona dönüşme derecesi bozulabilir; bu da çeşitli seviyelerde eksternal genitalerin maskülenizasyonunda yetersizliğe neden olabilir. 5α-RD-2 eksikliği olan hastalarda görülen CGB spektrumu, genetik bir erkeğin tam bir dişileşme olmadan, belirsiz genital bölgeler aralığında değişken derecelerde izlenir. Bu durumda, testosteron seviyesi gibi beynin testosteron aracılı nörokognitif modülasyonu ve cinsel olmayan organlarda sinyaller bozulmaz.

Tablo 18.5 Transgender Kadın için Antiandrojen Tedaviler

Tedavi	Doz	Etki
Antiandrojenler		
• Spironolakton	100–200 mg/gün	Androjen reseptör blokörü ve testosteron sentezini azaltır
• Finasterid	1–5 mg/gün	5- α redüktaz inhibitörü, testosteron DHT dönüşümünü bloklar
• Dutasterid	0.5 mg/gün	5- α redüktaz inhibitörü, testosteron DHT dönüşümünü bloklar
GnRH agonistleri		
• Löprolid asetat	3.75 mg/ay 11.25 mg/ 3 ayda 1	Gonadotropin salınımını baskılar ve seks steroidleri azaltır
• Histerelin asetat (Subkütan implant)	50 mg/12 ayda 1	
Progestinler		
• Medroksiprogesteron asetat	5-10 mg /gün 25-30 mg/gün	Antiandrojenik etkili progestin Antiandrojenik etkili progestin
• Siproteron asetat ^a		

^aAmerika'da yok.

Data kaynağı: **Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T'Sjoen GG**, Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society Clinical Practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 102(11):1, 2017; **World Professional Association for Transgender Health**, Standards of care for the health of transsexual, transgender, and gender nonconforming people. ulaşılabilir http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=3926 (Accessed March 14, 2018); and **Chapkin SR, Kim F**, Ten most important things to know about caring for transgender patients, *Am J Med* 130:1238, 2017.

ve libido azalır.¹⁵ **Şekil 18.1**, TGK' larda testosteronun dişileştirici etkilerini göstermektedir.

Cinsiyet Belirleyen Hormon Terapisinin Riskleri

Genel olarak, cinsiyete duyarlı hormon tedavi rejimleri iyi tolere edilir ve güvenlidir. Kullanılan hormonal formülasyon, doz ve uygulama yolu, sonuçları optimize ederken riskleri en aza indirme çabalarında bireyselleştirilmiş bir temel üzerinde düşünülmelidir. Ciddi advers olaylar, sağlık alışkanlıkları ve tedaviyi zorlaştıracak önemli aile öyküsü ile ilgili herhangi bir komorbidite için hastayı dikkatlice tarayarak bu durum en aza indirilebilir.

Polisitemi, kilo alımı, artmış vücut kitle indeksi, akne, androjenik alopesi ve uyku apnesi TG erkeklerde erkeklik hormonu tedavisinin kullanımı ile iyi tanımlanmıştır. Testosteron tedavisinin, yüksek yoğunluklu lipoproteini (HDL) düşürürken trigliseritleri ve düşük yoğunluklu lipoproteini (LDL) arttırdığı gösterilmiştir.^{3,48,49} Obezite ve güçlü aile öyküsü gibi ek risk faktörleri ile, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riski de artabilir.^{47,50} Bu nedenle, hormon tedavisine başlamadan önce ve daha sonra hiperlipidemi ve hiperglisemi gibi olumsuz metabolik etkileri izlemek için periyodik olarak lipidlerin ve açlık glikoz seviyelerinin taranması düşünülmelidir. Testosteron gibi aromatize edilebilir androjenler, son organlar tarafından östrojene aromatize edilebilir. Osteoporoz, TG erkekler için cinsiyet belirleyen hormon tedavisi ile ilgili bir endişe olmasa da, kemik mineral yoğunluğunun çift enerji röntgeni absorpsiyometrisi

(DEXA) ile taranması özellikle GnRH'nın uzun süre devam ettiği tedaviye erken yaşta başlanmış ve hormon tedavisinin kesilmesi düşünülenlerde veya premenopozal gonadektomiye seçmiş iskelet kırılabilirliği riski yüksek olan kişilerde önemlidir.^{3,32}

TG kadınlar tarafından feminizan hormon tedavisinin kullanımı ile ilgili temel endişe, venöz tromboembolik (VTE) gelişme riskidir; bu nedenle, altta yatan tehlikeyi azaltmak için değiştirilebilir risk faktörlerinin (yani sigara içme, obezite, hipertansiyon) optimize edilmesi gerekir.⁵¹ Tarihsel olarak, daha önce kullanılmış ve şimdi kullanılmayan ilaç dietilstilbestrolün TG kadınlarda trombotik komplikasyonların içinde östrojen kullanımı ile ilgili endişeyi artırdığı görülmüştür.⁵² Östrojen kullanımı ile ilişkili VTE riski doz, yol ve rejimden etkilenir. Her türlü sistemik östrojen formülasyonu kullanımı ile VTE riski artmasına rağmen, etinil estradiol içeren formülasyonlar diğer östrojenik formülasyonlardan önemli ölçüde daha yüksek bir derece (20 kat artış) ile ilişkilendirilmiştir.^{50,51,53} Östrojen hormonu tedavisiyle ilgili diğer olumsuz etkiler safra taşı, kilo alımı, hipertrigliseridemi, libido azalması, hiperprolaktinemi ve kalp-damar hastalığıdır.^{3,10,50,54} Uygulama yolu risk faktörlerini değiştirebilir, örneğin, transdermal estradiol, ilk geçiş karaciğer metabolizmasını atlayarak daha düşük bir VTE riskine sahip olabilir ve oral uygulama için yüksek risk altında olduğu düşünülen hastalar için önerilebilir. Benzer şekilde, prolaktinomalar tipik olarak oral estradiol uygulamasıyla görülür; bu nedenle, bu bir sorun haline gelirse alternatif

rilmiş öneriler sunulmalıdır. Yardımlı üreme teknolojileri (YÜT) TG erkek ve kadınların çocuk sahibi olma seçeneklerini artırmıştır. Uzmanlar gelecekte gamet (yumurta veya sperm) ve embriyo kriyoprezervasyon, doku (testiküler veya yumurtalık) kriyoprezervasyon, donör gamet seçenekleri, taşıyıcı annelik ve evlat edinme gibi bir aileye ulaşmak için mevcut çeşitli yöntemleri tartışabilmelidir. Birincil tıbbi sağlayıcı, doğurganlığı koruma seçenekleri konusunda bir bireye danışmanlık yapma konusunda yetkin hissetmiyorsa, hasta daha fazla rehberlik için üreme endokrinologlarına yönlendirilmelidir.

Gametleri korumak için ideal zaman herhangi bir hormon tedavisinden öncedir. TG erkeklerde, testosteron tedavisi HHO aksını bastırır, böylece yumurtlamayı engeller ve amenore ile sonuçlanır. Testosteron kullanımının kesilmesiyle, çoğu TG erkekte 6 ay içinde adet geri döner⁶⁶ Unutulmamalıdır ki çoğu menstruasyona devam edecek olsa da, bazı durumlarda amenore geri dönüşümsüzdür. Cinsiyet belirleyici hormon tedavisini durduran veya bir partnerle spontan ilişkiye giren, donör sperm döllemesi kullanan veya yardımcı üreme teknolojisini kullanan TG erkeklerin çoğunda girişim gebelik ile sonuçlanmıştır. Oosit veya embriyo kriyoprezervasyonu isteniyorsa, TG erkek, kontrollü yumurtalık hiperstimülasyona ve daha sonra oosit toplanmasına uğrayacaktır. Alınan olgun oositler kullanıma kadar kriyo-prezerve edilebilir veya bir partner veya verici sperm kaynağı mevcut olduğunda embriyo oluşturmak için döllenebilir. Testosteron tedavisini daha önce başlatmış olanlar için, tedavinin kesilmesi gerekecektir; hormon parametreleri normal kadın seviyelerine döndüğünde YÜT sunulabilir. Oosit kalitesine uzun süreli testosteron maruziyeti etkisi belirsizdir; bununla birlikte bu durumda normal gebelikler bildirilmiştir.⁶⁷

TG bireylerin mevcut üreme organlarına karşı isteksizlik göstermesi nadir değildir. Kesin cerrahi (TG erkek tarafından histerektomi veya ooferektomi ve TG kadın tarafından orşiektomi) istendiğinde doğurganlığın korunması ile ilgili husus tartışılmalıdır. Yumurtalık korteksi veya testiküler ekstrakte spermin kriyoprezervasyonu, kesin cerrahi sırasında planlanabilir; doğurganlık potansiyelini korumak için yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu isteyen bireylerde, prosedürün hala deneysel olduğu düşünülmelidir. Benzer şekilde, histerektomi isteniyorsa, biyolojik gametlerle gelecekteki hamileliği sağlamak için taşıyıcı anneye duyulan ihtiyaç netleştirilmelidir.

Üreme organları korunursa, TG erkekler hamile kalabilir ve başarılı bir şekilde doğum yapabilir⁶⁶. Bazı TG erkeklerde hamilelik sadece bir aile sahibi olma aracı değildir, aynı zamanda son derece arzu edilen bir deneyimdir. Hamileliğe ulaşıldığında, psikolojik ve fiziksel değişiklikler göz önüne alındığında TG erkeklerde ortaya çıkabilecek zorluklara özel dikkat gösterilerek düzenli doğum öncesi bakım sağlanmalıdır. TG kadınlar için östrojen ve antiandrojen hormonlar gonadotropin seviyelerini baskılayarak testosteron üretiminin bozulmasına neden

olur. Testosteron normal spermatogenez için gereklidir; bu nedenle, spermatozoa sayısı ve motilitesi önemli ölçüde etkilendir.^{67,68} Hormonlar kesilirse, hormonlar normal erkek seviyelerine döndüğünde spermatogenez devam edecektir (bu birkaç ay sürebilir ve her zaman geri dönüşümlü olmayabilir). Birçok TG kadın, normal testosteron düzeylerini yeniden sağlamak ve spermatogenezin devam etmesi için gereken süre boyunca cinsiyet belirleyen hormonları bırakmaktan çekinmektedir. Hormon tedavisi veya gonadektomi öncesinde elektif sperm kriyoprezervasyonu düşünülmelidir. Korunmuş spermatozoa kalitesine ve miktarına bağlı olarak, intrauterin inseminasyon yerine intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile in vitro fertilizasyon önermek en iyisi olabilir⁶⁹. Azospermisi veya hormonun kesilmesini takiben önemli ölçüde bozulmuş sperm parametreleri olanlar için, cerrahi sperm ekstraksiyonu (testiküler sperm ekstraksiyonu) düşünülebilir.

Hormon tedavisine son vermek istemeyen veya tıbbi veya cerrahi değişiklikler göz önüne alındığında fertilitenin geri dönüşü olmayan TG bireyleri için, donör gametlerin kullanımı ebeveynliğe ulaşmak için bir seçenek olabilir. Diğerleri için, ailelerini tamamlamak için evlat edinme tercih edilebilir.

Kontrasepsiyon

Cinsiyet-belirleyen hormon tedavisi tek başına güvenilir bir doğum kontrol yöntemi değildir. Ayrıca, hamilelik sırasında, özellikle erken embriyogenez sırasında testosteron, antiandrojenler gibi bir teratojendir. Kontrasepsiyon, sağlayıcıların TG bireyler ile ele alması gereken bir konudur. Cinsel uygulamalar ve ekzojen hormon maruziyeti üzerine samimi bir tartışma TG bakımının ayrılmaz bir bileşeni olmalıdır.

Cinsel yönelim, cinsel uygulamalar ve bireysel tercihlerin hepsi, bir birey için en uygun doğum kontrol yöntemini belirlerken önemlidir. Cinsiyet belirleyen hormon kullanmayan ve heteroseksüel cinsel ilişki içinde olmayan reproduktif TG erkek ve dişilerde, gebelik istenmiyorsa kontrasepsiyon kullanılmalıdır. Cinsiyet belirleyen hormon kullanmayan TG erkekler için, kombine hormonal haplar, yamalar veya halka, sadece progestin hapları, intradermal progestin implantları veya hormonal veya hormonal olmayan intrauterin araçlar gibi çeşitli kontrasepsiyon yöntemlerinden herhangi biri önerilebilir. Levonorgestrel intrauterin araç (RİA) kullanımı, kontrasepsiyon amacına hizmet ettiği ve östrojen bazlı bir ilaç alma endişesi olmadan genellikle adetin kesilmesine neden olduğu göz önüne alındığında çekici bir seçenek olabilir. Alternatif olarak, cinsiyet belirleyen hormon kullanan ve cisgender bir erkekle ilişkisi olan TG erkekler, hormonal olmayan kontraseptif seçenekler isteyebilir. Bu kişiler için bakırlı RİA veya bariyer kontraseptif yöntemleri tercih edilebilir.⁷⁰

Cisgender kadın partneri ile cinsel ilişkide bulunan cinsel olarak aktif bir TG dişi, hamilelik istemiyorsa ba-

ki yağlara göre daha labil ve kolaylıkla mobilize olabilir. Enerjinin kolaylıkla mobilize edilemediği alanlar yapısal fonksiyonları da bulunan retrobulbar ve perirenal yağ dokularıdır. Yağ dokusu lipazı epinefrin ve norepinefrinin ikisi tarafından da stimülasyona duyarlıdır.

Lipazları aktive eden diğer hormonlar adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimüle eden hormon (TSH), büyüme hormonu, tiroksin (T4), 3,5,3'-triiodotironin (T3), kortizol, glukagon, vazopressin ve insan plasental laktojen (hPL).

Lipaz enzim aktivitesi insülin tarafından baskılanır, bu stimulan faktörlerin majör fizyolojik antagonisti olarak tek gibi görünmektedir. Glukoz ve insülin bir arada bol miktarda mevcut ise glukozun yağ hücresine transportu yüksektir ve yağ asitlerinin esterifikasyonu için gliserofosfat üretimi artmaktadır.

Karbonhidratlar kısıtlı düzeyde olduğunda yağ hücrelerine ulaşan glukoz miktarı azalır ve gliserofosfat üretimi azalır. Yağ hücreleri yağ asidi salgılar ve yağ asitlerinin dolaşımdaki düzeyleri glikolizisi inhibe edecek seviyeye yükselir. Karbonhidratlar lipid substratları kullanabilen dokularda korunurlar. Eğer yağ asitlerindeki artış yeterince fazla ise karaciğere asetil koa akışı gerçekleşir. Bu keton cisimciklerine dönüşür ve klinik ketozis ile sonuçlanır.

En basit haliyle bir kişi yemek yediğinde glukoz kullanılabilir duruma gelir, insülin salgılanır ve yağ depolanır. Açlık durumunda glukoz seviyeleri düşer, insülin sekresyonu azalır, yağ mobilize edilir.

Eğer sadece bir büyük öğün tüketilirse vücut karbonhidratı yağa çevirmeyi çok hızlı bir şekilde öğrenir. Okul çocuklarıyla yapılan epidemiyolojik çalışmalar, daha az öğün sayısı ile obeziteye eğilim arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.³² Bütün gün yemek yemeyen gece ise yemeğe yüklenen bir birey yağ artışıını provoke etmektedir.

KLİNİK OBEZİTE

Leptin ve Ob Geni (İnsanda LEP Geni)

İştah merkezinin hipotalamik lokasyonu 1940 yılında, ratlarda bilateral ventromedial nukleusun lezyonlarında deneysel obezite elde edilmesiyle ortaya kondu. Bu lezyonlar hiperfaji ve azalmış fiziksel aktiviteye neden olmakta idi. Enteresan bir şekilde bu patern insanlarda görülene benzerdir- yeme isteğinin fiziksel inaktif kalma isteğiyle kuvvetlenmesi. Ventromedial nukleusun iştah ve açlık bilgisinin entegre edildiği bir merkez olduğu düşünülmektedir. Ventromedial nukleus destrüksiyonu doyumluk hissinin kaybı ve hiperfaji ile sonuçlanmaktadır. Fazla yeme ve obezite ventromedial nukleus hasarına direkt bağlı olmamakla birlikte yakınındaki alanların hasarlanmasıyla meydana gelmektedir.³³ Bununla birlikte

radıofrekans akımı ile oluşturulan ventromedial nukleus lezyonları obezite oluşturamamıştır. Daha yeni çalışmalar hipotalamustaki arkuat nukleusun yeme davranışını regüle eden ana merkez olduğunu ortaya koymuştur. Ani başlangıçlı hiperfaji bir hipotalamik lezyon nedeniyle olabilir. Olası nedenler tümör, travma, inflamatuvar süreçler ve anevrizmadır.

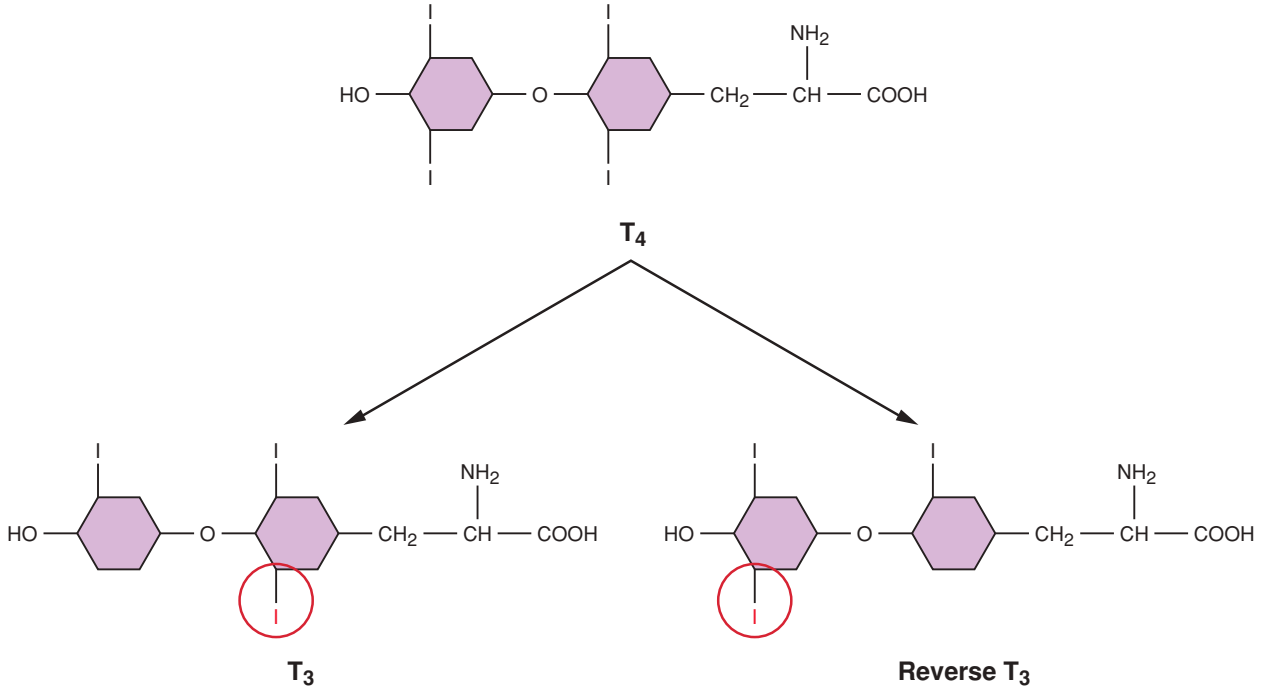
Bu santral sinir sistemi merkezlerine ulaşan sinyaller periferik dokulardan kaynaklanmaktadır. Opiadlar, P maddesi ve kolesistokinin beslenme için kontrolör görevi gören tat alma duyusunda rol oynamakta, mide ve bağırsaklardan salınan peptidler ise doyumluk sinyali olarak görev yapmaktadır.³⁴ Ek olarak santral sinir sistemi merkezleri lokal salınan nöropeptidler tarafından da regüle edilmektedir. İştahı inhibe eden nöropeptidler kortikotropin salgılayan hormon (CRH), nörotensin, oksitosin ve tiotropin salınan hormonun proteolizi sonucu ortaya çıkan bir peptid olan, siklo(HisPro) dur.^{35,36} Gıda alımı ve enerji harcamasının kontrolü oldukça komplekstir ve hiçbir ajan ya da sistem bir diğerinden izole olarak çalışmamaktadır.

Leptin kelimesi yunan kökenli 'leptos' kelimesinden elde edilmiştir ve anlamı 'ince' dir. **Leptin 167 aminoasitlik, primer olarak yağ dokusundan salgılanan, dolaşımda bir protein ailesine bağlı olarak bulunan, ve santral sinir sistemine etki ederek yeme davranışını ve enerji dengesini regüle eden bir peptiddir.** 1950'lerdeki rat çalışmaları, yağ dokuda, hipotalamus ile ilişkisi aracılığıyla vücut ağırlığını regüle eden bir hormonun varlığını düşündürmüştür.^{37,38} Ancak 1994 yılına kadar, farelerde obeziteden korunmadan sorumlu Ob geni tanımlanamamıştır.^{39,40} İnsanlarda bu gen LEP geni olarak bilinmektedir (**Tablo 19.1, Şekil 19.4**).

Farelerde obezite sendromları ile sonuçlanan, bilinen en az dört resesif gen mutasyonu, bir dominant mutasyon bulunmaktadır.⁴¹

Ob/ob ve db/db fareler yıllar önce tanımlanmıştır. ob/ob mutasyonu 1949 yılında Jackson laboratuvarındaki fare kolonisinde spontan olarak ortaya çıkmıştır. ob/ob fareleri kromozom 6 daki Ob geni için homozigot mutasyon göstermektedir, db/db fareleri 1966 yılında keşfedilmiş, kromozom 4 üzerindeki Db geni için homozigot mutasyon göstermektedir.^{41,42} Bu fareler binlerce makalenin öznesi olmuşlardır. Ob geni ürünü leptindir, insanlarda LEP geni kromozom 7q31.1 lokasyonundadır. Db diyabet genidir, bu lokus fare leptin reseptör geni lokusudur. Böylece ob/ob fareler obezdir çünkü leptin üretemezler, ve db fareler de obezdir çünkü leptine yanıt veremezler, bu farelerin leptin seviyeleri çok yüksektir. (mutasyon leptin reseptörlerini değişikliğe uğratar).

fat/fat fareler obezdir ve insülin duyarlıdır. Mutasyon, prohormonların hormonlara dönüşmesini sağlayan örneğin proinsulinden, insüline; karboksipeptidaz E'yi azaltır. Tub biyolojisi ise henüz bilinmemektedir. Hem homozigot Fat hem homozigot Tub mutasyonları yavaş



• • • • •
ŞEKİL 20.1

lanır. Bağlayıcı proteinlerin T₄'e afinitesi daha fazladır ve böylece T₃'ün hücelere daha çok girmesi mümkün olur. TBG karaciğerden sentezlenir ve bu sentez östrojenler tarafından artırılır. Tiroid hormonlarının hücre içine ve dışına geçişi tiroid hormon taşıyıcıları tarafından düzenlenir. Önemli taşıyıcılardan birindeki mutasyonlar yüksek T₃ seviyeleri ve psikomotor gerilik ile ilişkilidir.²

Tiroid hormonunun nükleer reseptörü, steroid hormon reseptörlerini de içeren üst reseptör ailesinin bir üyesidir (Bölüm 1).³ Farklı kromozomlarda yerleşmiş iki genin ürünü olan tiroid hormon reseptörü çeşitli formlarda bulunur. α reseptör geni 17. kromozomda, β reseptör geni 3. kromozomdadır. Nükleer T₃ reseptörü birçok yerde bulunur ve bu tiroid hormonunun tüm vücutta geniş çaplı etkisi olduğunu gösterir. Tiroid reseptör genindeki mutasyonlar normal reseptörleri antagonize eden reseptörlerin oluşumuna yol açar. Bu durumda tiroid hormon seviyelerinin yükselmesi ile karakterize tiroid hormon direnci sendromu görülür. TSH tiroid hormon etkisinde bozulma olması nedeniyle yükselir.

Tiroid aksı, hipotalamik tiotropin salgılayıcı hormon (TRH) tarafından uyarılır ve somatostatin ve dopamin tarafından inhibe edilir. Tiroid hormonları TSH salınımını TRH'yi suprese ederek ama esasen hipofizden TRH duyarlılığını (TRH reseptör sayısını azaltarak) etkileyerek düzenler. Hipofizden TSH salınımı, dolaşımda tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklere çok hassastır. T₄ düzeyindeki ufak bir değişiklik katlanarak artan bir TSH yanıtı oluşturacaktır. TSH salgılayan hücreler T₄ tarafından regüle edilir ama T₄'ün hipofiz hücreleri içinde

T₃'e dönüşmesi gereklidir. Tiroid hormon modülasyonu hipofiz düzeyinde gerçekleşmesine rağmen, hipotalamik salgılatıcı hormon TRH tarafından da denetlenir. Aslında bazı dokular hücre içi T₃ ihtiyaçlarını dolaşımdan sağlarken, beyin ve hipofizdeki T₃ hücre içinde T₄'ün T₃'e dönüşmesine bağlıdır. Dolayısıyla T₄ ve TSH ölçümü tiroid fonksiyonlarının en doğru değerlendirmesini sağlar.

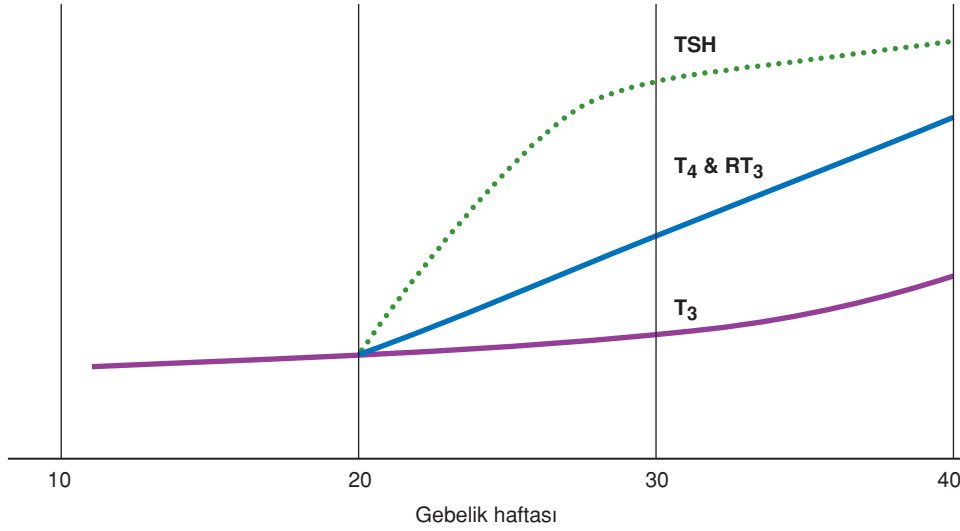
TRH'ye TSH yanıtı başlıca dolaşımdaki tiroid hormon konsantrasyonundan etkilenir; dopamin agonistleri (inhibisyon), glukokortikoidler (inhibisyon) ve dopamin antagonistleri (stimulasyon) daha az etkiye sahiptir. Östrojen hipofizdeki TRH reseptör sayısını artırır. Bundan dolayı TRH'ye TSH yanıtı kadınlarda erkeklerden fazladır ve östrojen-progestin içeren kontraseptif kullanan kadınlarda daha da fazladır.

TRH ayrıca hipofizden prolaktin salgılanmasını da artırır. TSH düzeyinde yükselmeye yol açabilecek küçük TRH dozlarıyla bile prolaktin seviyeleri artar. Bu TRH'nin prolaktin salgılanmasında fizyolojik rolü olduğunu gösterir. Fakat, hipotiroidizm dışında, normal fizyolojik prolaktin değişiklikleri ve anormal prolaktin salgılanması TRH'nin aksine dopaminerjik inhibitör sistem kontrolü altındadır.

Yaşlanmayla Görülen Fonksiyonel Değişiklikler

Yaşlı insanlarda tiroksin metabolizması ve klerensi azalır ve normal serum tiroksin konsantrasyonunu sürdürmek için tiroksin salgılanması da azalır.⁴ Yaşlanmayla

Fetal Tiroid Hormonları



• • • • •
ŞEKİL 20.5

lanmasını değiştirdiğinden, kord kesilmesi periferik T4-T3 dönüşümünü (büyük oranda karaciğerdeki) artırır. T4 ve T3 seviyesindeki sonradan ortaya çıkan (2 saat sonra) artışlar tiroid bezi aktivitesine bağlıdır. Tiroid fonksiyonlarında meydana gelen bu değişiklikler olasılıkla aniden soğuk bir çevreye girmeye bir uyum mekanizmasıdır. Gebelik boyunca süregelen yüksek RT3 seviyeleri ilk yaşamın ilk 3-5 günde devam eder ve 2.haftaya kadar aşamalı olarak normal seviyelere düşer.

• • •
Anahtar Noktalar: Fetal ve Yenidoğan Tiroid Değişiklikleri

- TSH ve T4 fetüste 10-13. haftalarda görülür. Yirminci haftadaki ani artışa kadar seviyeler düşüktür.
- T4 hızlıca yükselir ve doğumda maternal seviyeleri geçer.
- T3 seviyesi yükselir fakat hipotiroid yetişkinlere benzer şekilde konsantrasyonları kısmen düşüktür.
- RT3 seviyeleri normal yetişkin seviyelerini aşar.
- Fetüste izlenen düşük T3 ve yüksek RT3 paterni kalorik malnütrisyonrakine benzer.
- Doğumdan sonra, yaşamın 30. dakikasında TSH pik yapar, bunu 24. saatteki T3 ve 24-48. saatlerdeki T4 pikleri takip eder. T3 yükselmesi TSH değişikliklerinden bağımsızdır.
- Yüksek RT3 seviyeleri doğumdan sonra 3-5. günlere kadar sebat eder ve 2. hafta itibarıyla normal seviyelere döner.

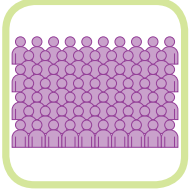
• • •
GEBELİKTE HİPOTİROİDİ

Gebelikte ciddi hipotiroidi nadiren görülür. Bu derecede ciddi hastalığı olan hastalar genelde gebe kalamaz. Hafif

hipotiroidili birçok hastada gebelik sırasında tiroid fonksiyonu için hiçbir laboratuvar değerlendirmesi yapılmaz ve tespit edilmez.

Belirgin hipotroidi ya da subklinik hipotroidi olan hastalarda preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, fetal distres ve fetal ölüm daha sıktır.^{24,70-74,83,84} Hipotiroidisi olan hastalar subklinik dahi olsa artmış spontan düşük riskine sahiptir.^{24,83-85} Nedeni endometrium, korpus luteum ve özellikle plasenta gibi önemli organların bozulmuş fonksiyonları olabilir. Gebeliğin ilk yarısında fetüsün maternal tiroid hormonlarına bağımlı olduğu hatırlanacak olursa, hipotiroidizmi olan annelerden doğan çocuklarda zeka kusurları olur.⁸⁶⁻⁹⁰ Bütün bu nedenlerden dolayı gebelikten önce ya da erken gebelikte hipotiroidizm tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. **İdeal olan konsepsiyon öncesi tarama yapmak ve gebelikten önce ötiroid (TSH seviyesi 2.5 µU/L'den yüksek olmamalıdır) durumun sağlanmasıdır.**^{67,68} TSH'nin normal üst sınırı 1. trimesterde 2.5, 2. ve 3. trimesterlerde 3.0 µU/L'dir.^{67,68} Gebe hipotiroid kadınları tedavi etmek konusunda herhangi bir tartışma yoktur fakat yüksek TSH ve normal T4 (subklinik hipotiroidi) seviyelerine sahip hastaları tespit etmek ve tedavi etmek konusu; hangi TSH düzeyinin yüksek kabul edileceği konusu gibi tartışmalıdır.^{67,68,91,92}

Tüm gebelerin taranması asemptomatik olan subklinik hipotiroidizm ve subklinik hipertiroidizm olgularını saptayacaktır.^{73,93,94} Tüm gebelere tarama yapılması uzlaşmış bir öneri değildir. ABD'de yapılan prospektif bir çalışmada maternal tiroid hipofonksiyonu ile kötü gebelik sonuçları arasında ilişki saptanmamıştır; 10.990 kişilik çalışma grubunda 247 kadında düşük tiroid fonksiyonu saptanmıştır.⁹⁴ Amerikan Obstetrikçiler ve Jinekolojistler Koleji (American College of Obstetricians and Gy-



Aile Planlaması, Sterilizasyon ve Abortus

21

Çeviri: Dr. Soner Gök ve Dr. Erkan Alataş

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki modern kontrasepsiyon dönemi, rahim içi araçların (RIA'lar) yeniden kullanıma sunulduğu ve oral kontrasepsiyonun ilk olarak "Food and Drug Administration" tarafından onaylandığı 1960'a dayanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sosyal ve yasal zeminin kontrasepsiyona yaygın olarak erişilmesine izin verecek kadar değişmesi bu onaydan 12 yıl sonra gerçekleşmiştir. 1961'de Connecticut Planlı Ebeveynlik İcra Direktörü Estelle Griswold ve Yale Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı C. Lee Buxton New Haven'da bir doğum kontrol kliniği açtılar ve böylelikle doğum kontrol haplarının verilmesini yasaklayan yasaya açıkça meydan okudular; ikisi de tutuklandı ve mahkum edildi. Temyiz başvurusu kontrasepsiyon haklarının görüşüldüğü yüksek mahkemeye gitti. 1965 yılında, **Connecticut'a karşı Griswold**, 14. maddenin ilgili özel fıkrasında mahremiyet hakkının korunması kapsamı altına girdiğini savunarak evli kadınların kontraseptiflere erişmesine izin verdi. Bu, 1873'te doğum kontrolünün dağıtımını yasaklamak için tasarlanan Comstock Yasasını kısmen bozdu. Doğum kontrolü dağıtımına ilişkin Comstock Yasalarının tamamen devrilmesi, **Baird'e karşı Eisenstadt**'ın evlenmemiş kişilere erişime sunduğu 1972'de gerçekleşti. Ulusal aile planlaması hizmetleri ve araştırmaları 1970 yılında ABD Kongresi tarafından finanse edilmeye başlandı.

Tahmini olarak Kuzey Amerika'daki gebeliklerin %42'si ve dünya çapındaki gebeliklerin %40'ı istenmemektedir.¹ Bu, gelişmiş aile planlaması girişimleri için ihtiyacın bir göstergesidir. Ek olarak, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genç gebelik oranı 1000 kadın ergen için 57 iken, diğer gelişmiş ülkelerde 1000 kadın ergen başına genç gebelik oranları 47 (İngiltere ve Galler) ile 8 (İsveç) gebelik arasında değişmektedir.² Amerikalı gençler arasındaki tüm gebeliklerin yaklaşık %75'i istenmeyen gebeliklerdir.³ Genç Amerikalılar arasında etkili kontraseptif kullanımının artması 1991'de etkili olmaya başladı ve Amerika Birleşik Devletleri'nde genç doğum oranlarındaki düşüş genel olarak 2015 yılına kadar %61'e geriledi,

en son 2014-2015 arasında düşüş oranı %8 olarak bildirilmiştir.^{2,4,5} 1995'ten 2002'ye kadar genç gebeliklerdeki düşüşün %14'ü ABD'deki gençler arasında cinsel aktivitenin azalmasının bir sonucu iken, düşüşün %86'sı etkin kontrasepsiyon kullanımındaki artışa bağlanmıştır.⁶

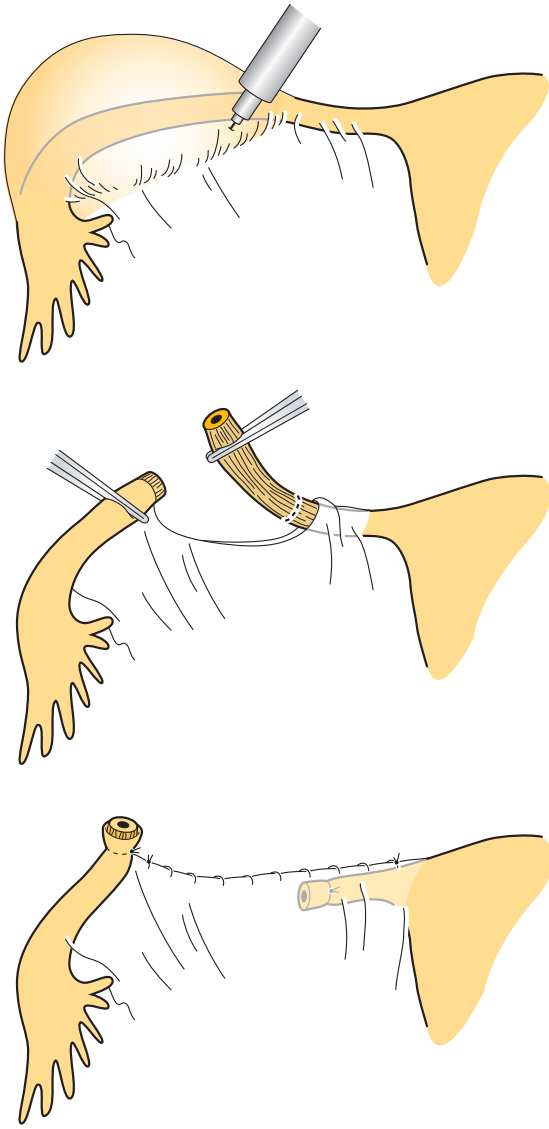
Son yıllarda, daha az sayıda genç doğum kontrolüyle ilgili eğitim almıştır.⁷ Kanıtlar güçlü bir şekilde gösterdi ki yoksun eğitim programları; cinsellik başlangıcının geciktirilmesi veya cinsel eşlerin sayısı da dahil olmak üzere, genç cinsel davranışları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olmamıştır.⁸ Buna karşın, doğum kontrolünü içeren kapsamlı seks eğitimi programları etkilidir ve seks sıklığını veya cinsel aktivitenin başlangıç hızını arttırmamaktadır.⁹

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki planlanmamış gebeliklerin yaklaşık %39-42'si abortus ile sonuçlanmaktadır.^{1,3} Amerikalı genç yaş gebeliklerin %26-38'i abortus olmakta; bu 1990'ların ortasındaki ergen gebeliklerin yaklaşık %50'sinin abortus olduğu zamandakinden azdır.^{2,3} 20-34 yaş Amerikalı kadınlardaki istenmeyen gebelikler %42 ile %44 arasında yüksek bir abortus oranına sahiptir. 20-30 yaş arası Amerikalı kadınlar için istenmeyen gebelik oranı, her 1000 kadın için 66-81'dir.³ Diğer gelişmiş ülkelerde, tüm yaş aralıklarında istenmeyen gebelik oranı her 1.000 kadın için 44'tür.¹ 35 yaşından büyük Amerikalı kadınlar, 2008-2011 yılları arasında istenmeyen gebeliklerin %46'sını oluşturmuştur ki bu tüm yaş grupları arasındaki en yüksek orandır.³ Bu nüfus için istenmeyen gebelik oranı, 1.000 kadın başına 16'dır. Amerikalıların istenmeyen gebelik oranları diğer gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olmasına rağmen, bu sayı azalmaktadır. 2008'den 2011'e, istenmeyen gebelik oranları toplamda %18 azalmıştır.³

ABD'deki istenmeyen gebeliğin azalması, 2010'da kadınlar için kontrasepsiyonun sigorta kapsamında zorunlu olmasına yasal düzenlemeler getiren Ekonomik Bakım Yasası'na kısmen de olsa bağlı olabilir. 2010'dan önce ve sonra Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kontrasepsiyondaki en büyük değişiklik, uzun etkili geri dönüşümlü

III

Uchida



ŞEKİL 21.6

düşüktür (ABD’de 100.000 doğumda yaklaşık 18).^{51,52} Kontraseptif yöntem başarısızlığından kaynaklanan risk göz önüne alındığında, sterilizasyon tüm kontraseptif yöntemlerin en güvenlisidir.

Vazektomi Amerika Birleşik Devletleri’nde uzun zamandır dünyanın her yerinden daha popüler olmuştur, fakat neden daha fazla erkek bu yöntemi kullanmamaktadır? Bir açıklaması, kadınların artan sayılarda laparoskopik sterilizasyonu seçmeleridir. Bir diğer nedeni de erkeklerin, sıklıkla hayvan çalışma verilerinden elde edilen işlemle otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve en yakın zamanda prostat kanseri ile ilişkilendiren yayınlardan korkmuş olmalarıdır. Büyük epidemiyolojik çalışmalarda kesin olumsuz sonuçları kanıtlanmamıştır.⁵³ Hastalar sterilizasyonu düşündüklerinde, onlara vazektominin erkek

sağlığı üzerinde zararlı bir etkisinin gözlenmediği yönünde güven vermek gerekir.⁴⁹ Buna ek olarak, vazektomi, tubal sterilizasyondan daha ucuzdur, morbidite daha azdır ve mortalite neredeyse sıfırdır.

STERİLİZASYONUN ETKİNLİĞİ

Laparoskopik sterilizasyonlar sadece kullanışlı değil, aynı zamanda gebeliği önlemede de oldukça etkilidir. Vazektomi ayrıca vaz deferenste kalan sperm deposu boşaltıldığında daha da etkin olmaktadır. Erkeklerin yaklaşık %50’si 8 haftada azospermiye ulaşmaktaysa da azospermiye ulaşma süresi oldukça değişkendir ve 12 hafta sonra sadece %60-80’i ulaşmaktadır.^{54,55} (Tablo 21.3).

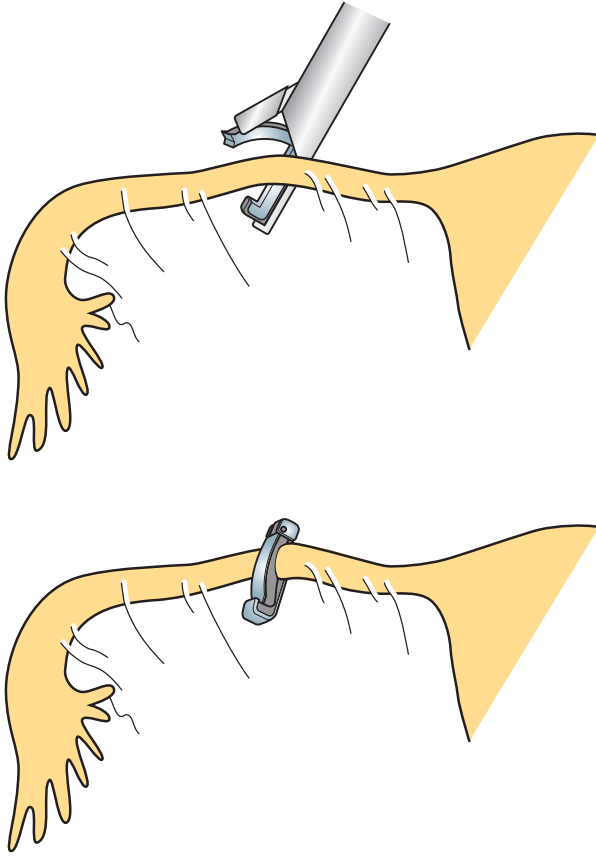
Kullanılan spesifik operasyona ek olarak, operatörün becerisi, hastanın sterilizasyondaki yaşı ve sterilizasyon işlemlerinden bu yana geçen zaman gibi etkenlerin tümü etkinliğe katkıda bulunmaktadır. Başarısızlıkların %50’ye kadarki teknik hatalardan kaynaklanmaktadır. Yaylı klipsler ve silastik halkalar gibi karmaşık ekipman kullanılan yöntemler, Pomeroy tüp ligasyonu gibi daha basit prosedürlere göre daha sık teknik hatalara neden olmaktadır.⁵⁶ İlginç bir şekilde, histeroskopik tubal oklüzyon sonrası histerosalpingogram ile tubal blokajı onaylanan vakalarda %0 başarısızlık rapor edilmiştir.⁵⁷ Bununla birlikte, tubal oklüzyon onayı olmadan, başarısızlık oranları oldukça yüksektir. Hasta özelliklerine bakıldığında, 35 yaşından küçük hastaların gebe kalma ihtimali 1,5 kattan daha fazla olmuştur.⁵⁶ Bu bulgular, genç kadınların daha fazla doğurganlık gösterdiğini ve sterilizasyonunun menopoza girinceye kadar daha fazla sürede etkili kalması gerektiğini göstermektedir.

Tubal oklüzyon işlemi sonrası görülen gebeliklerin önemli bir çoğunluğu gerçekte işlemden önce de mevcuttur. Bu sebepten, bazı klinisyenler rutin olarak tubal oklüzyon öncesi uterin tahliye veya kürtaj uygular.⁵⁸ Sterilizasyon işlemlerinden önce gebeliği dikkatli öykü, fizik muayene ve uygun bir gebelik testi ile dışlamak daha makul (ve uygun maliyetli) görünmektedir. Ek olarak, işlemler foliküler fazda uygulanabildiği zaman, gebelik güvenli bir şekilde önlenir.

Metot, operatör ve hasta özelliklerinin tümü sterilizasyon başarısızlıklarını etkilediğinden, tubal oklüzyondan sonra hangi hastanın gebe kalacağını tahmin etmek zor-

Tablo 21.3 İlk Yıl Kullanımda Başarısızlık Oranları, ABD^{15,16,17}

Metod	Gebelik İzlenen Kadın Oranı	
	Beklenen En Düşük (%)	Tipik (%)
Kadın sterilizasyonu	0.5	0.7
Erkek sterilizasyonu	0.1	0.2

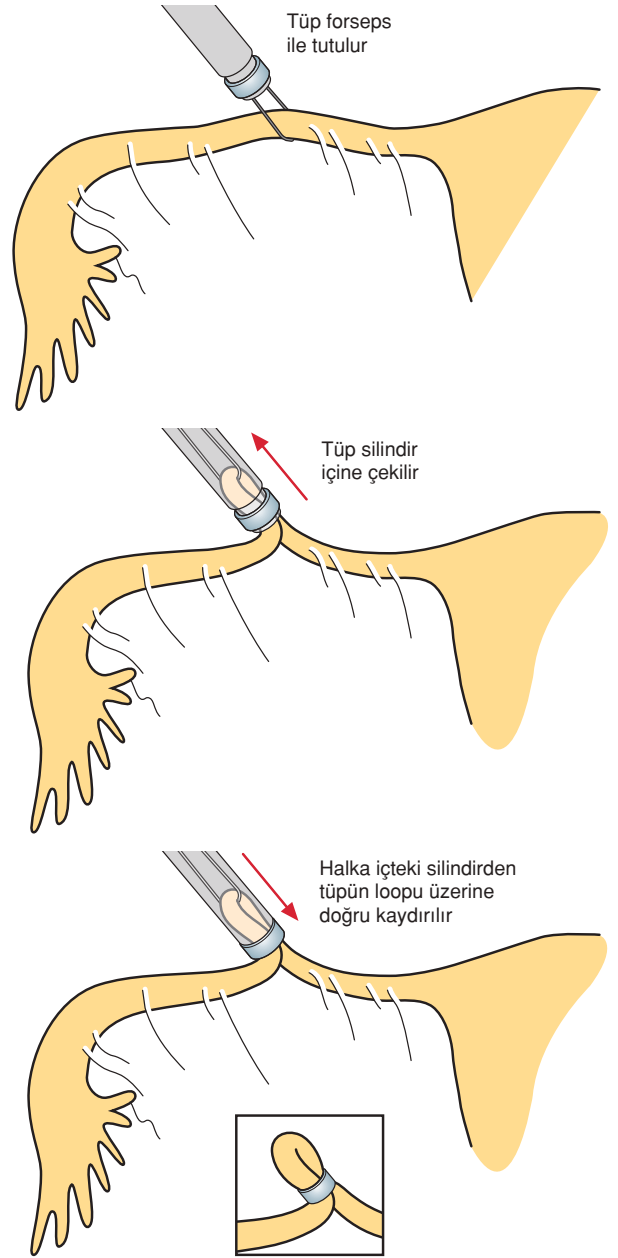
Filshie Klip

• • • • •
ŞEKİL 21.9

klipslerle kapatılabilir, ancak basit bir Pomeroy tubal ligasyonu en sık kullanılan yöntemdir. Obezite, geçirilmiş pelvik enfeksiyon veya geçirilmiş pelvik cerrahi gibi hasta özellikleri komplikasyonların temel belirleyicileridir.⁷⁷

Minilaparotomi genellikle 2-4 cm uzunluğunda bir kesiden yapılır. Obez hastalarda tüp ligasyonu bir suprapubik insizyondan yapılabilir, ancak genellikle insizyonun daha uzun olması gerekir. Zorlayıcı retraksiyon, işlem ile ilişkili ağrıyı ve iyileşme süresini artırır. Bu nedenlerden dolayı, ayaktan yapılan tubal oklüzyonlar için minilaparotominin obez olmayan hastalarla sınırlı olması gerektiğine inanılmaktadır (genellikle <150-160 lb, 70 kg). Vajinal doğum sonrası postpartum ligasyon da benzer şekilde yapılabilir, ancak yakın zamanda gebe olan uterusun büyüklüğü nedeniyle küçük insizyonun yeri infraumbilikal bölgedir.

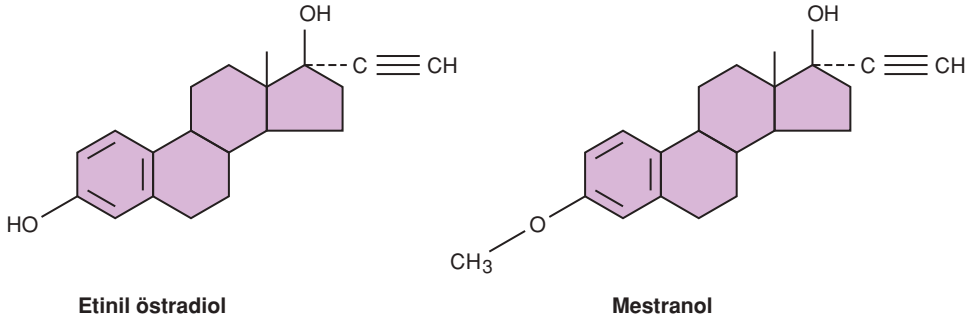
Uterus immobil ise tubal oklüzyonun minilaparotomi ile gerçekleştirilmesi zordur. Öte yandan, laparoskopik tubal oklüzyon aşırı uterus elevasyonu veya rotasyonu gerektirmez, bu nedenle uterusu fiks bir hasta için daha iyi bir seçimdir.

Silastik (Falope-Yoon) Halka

• • • • •
ŞEKİL 21.10

Transservikal Yaklaşım

Mevcut sterilizasyon yöntemleri güvenli ve etkili olsa da, usta cerrahlara ve laparoskopik operasyonlar için ayrıntılı ve pahalı ekipmanlara ihtiyaç duyarlar. Daha basit yaklaşımlar sterilizasyonu daha fazla kadın için uygun ve kabul edilebilir kılabilir. Transservikal yöntemler elektrokoagülasyon, kriyocerrahi veya lazer kullanılarak tüpün interstisyel bölümünü yok etmek, sklerozan ajanları veya doku yapıştırıcılarını (Femcept) tüp ostiumundan enjekte ederek ve tüp lümenini mekanik olarak tıkamak şeklin-



• • • • •
ŞEKİL 22.1

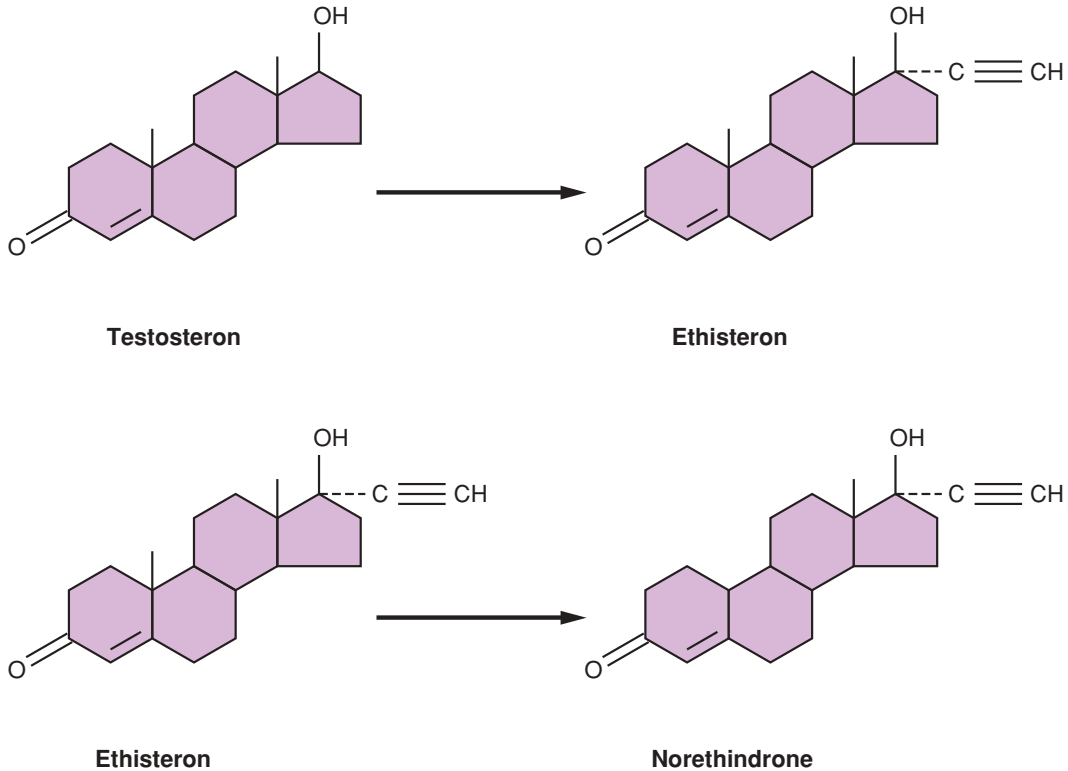
Hapın östrojen içeriği (dozaj) büyük klinik öneme sahiptir ve tromboz riskine ve bu nedenle artmış ölüm riskine (geçmişte yüksek dozlarda) bağlıdır. Oral kontraseptiflerde östrojenlerin temel rolü, progestinin kontraseptif etkinliğini arttırmak ve endometriumu stabilize etmek, böylece kanamaları azaltmaktır. Kanamayı önleyen en düşük östrojen dozu tercih edilir.

Kombine Oral Kontraseptiflerin Progestin Bileşeni

Etinil ilavesi ve oral potensin keşfi (1930'ların sonunda) oral olarak aktif bir testosteron türevi olan etisteronun hazırlanmasına yol açtı (Şekil 22.2). 1951 yılında, no-

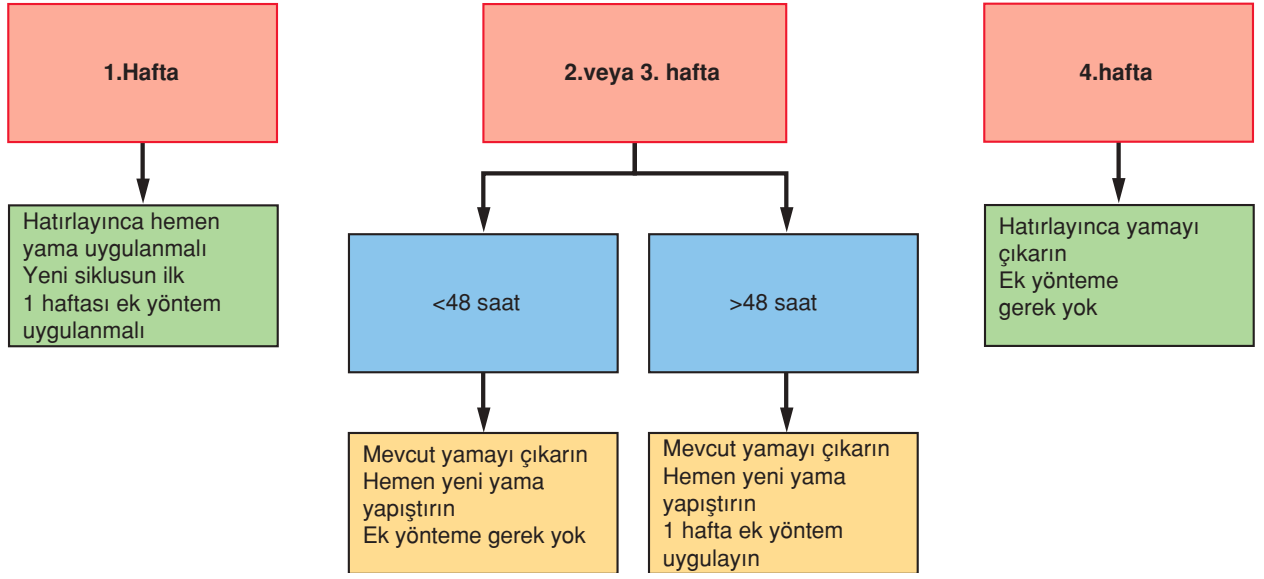
retindron oluşturmak üzere 19-karbonun etisterondan uzaklaştırılmasının oral aktiviteyi tahrir etmediği ve en önemlisi, ana hormon etkisinin androjenik etkinliktен progestojenik etkiye değiştiği gösterilmiştir (Şekil 22.2). Buna göre, testosteronun progestasyonel türevleri 19-nortestosteronlar (eksik 19-karbonu ifade eder) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin androjenik özellikleri tamamen ortadan kaldırılmamıştır ve yapı içinde minimal anabolik ve androjenik potansiyel kalmaktadır.

19-nortestosteronun "safsızlığı", yani androjenik ve progestasyonel etkiler, geçmişte vücutta östrojenik bileşiklere metabolize oldukları inancı ile daha da karmaşıklaştı. Çalışmalar, noretindronun etinil estradiole dönüş-



• • • • •
ŞEKİL 22.2

Yeni Yama Unutulması Durumunda Öneriler



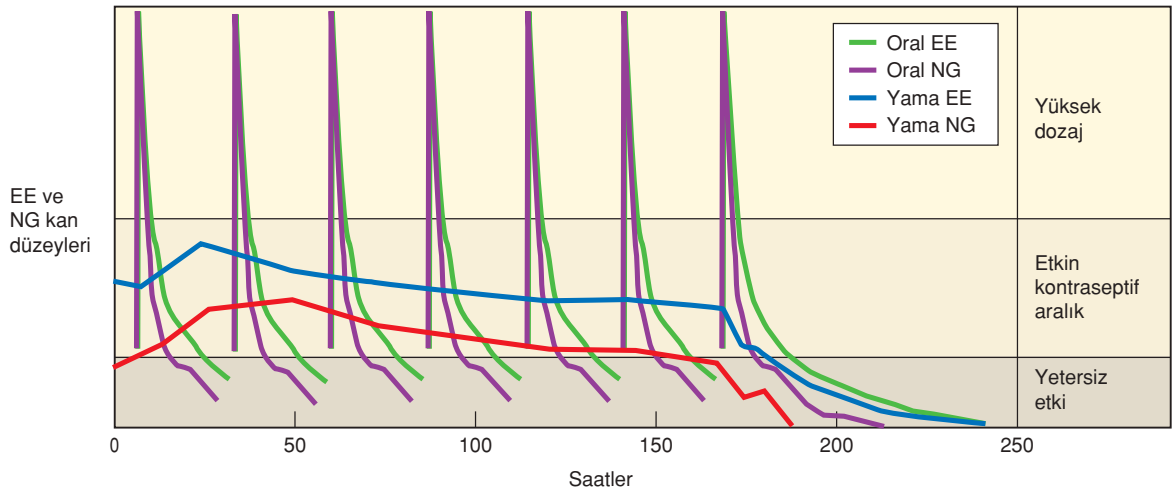
ŞEKİL 22.12

seviyelerinde değişikliğe veya uygulama yerinden ayrılma neden olmaz¹¹⁶ (Şekil 22.13).

STERÖİD KONTRASEPSİYONUN RUHSATDIŞI KULLANIMI

Steroid kontrasepsiyon genellikle kontraseptif olmayan amaçlar için kullanılır. Akne, dismenore, ağır veya düzensiz vajinal kanama, regl ile ilişkili duygudurum değişiklikleri, polikistik over sendromu ve endometrioz tedavisi dahil olmak üzere liste uzundur. Oral kontraseptiflerin 50 yıllık geçmişinin çoğu için, bunların hepsi “etiket dışı”

uygulamalardır, ancak son zamanlarda ilaç şirketleri hem kliniklere hem de tüketicilere yönelik reklamlarda kullanılacak etiket “endikasyonları” elde etmek için denemeler yapmıştır. Böyle bir endikasyonu elde etmek için şirket, formüllerinin örneğin bir akne tedavisinde plasebodan daha iyi olduğunu göstermek zorundadır, örneğin akne gelişimini azaltmak veya PMDD semptomlarını hafifletmek gibi. Bu denemeler genellikle bir ürünü plaseboyla veya sadece başka bir kontraseptif formülasyonla karşılaştırdığından, çalışmalar “endikasyon” için onay alan ürünün diğerlerinden daha iyi olup olmadığını ortaya koymaz. Fiyatlar ve formüller hastaların tüm oral kontraseptif erişimini kısıtlar; bu nedenle, klinisyenler, bireysel bir hastada hangi hapın belirli bir amaç için kullanılacağı



ŞEKİL 22.13

başlatılması ile doğum sonrası anlayışı önlemek için daha etkili olacaktır. Asemptomatik bir kadında iyi kontraseptif bakımın bir parçası olan 3 aylık takip ziyaretine kadar tam bir fizik muayenenin ertelenmemesinin bir nedeni yoktur.

Emzirmeyen Kadınlarda Doğum Sonrası Ovulasyon Dönüşü

Emzirmeyen kadınlarda gonadotropin seviyeleri erken loğusalık döneminde düşük kalır ve prolaktin düzeylerinin taban çizgisine döndüğü 3 ila 5. haftalarda normal konsantrasyonlara döner. 22 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, doğumdan 25 gün önce hiç bir kadın, doğum sonrası 6. haftadan öncede 11 kadın ovüle oldu.^{452,453} Ayrıca kadınların üçte ikisi ilk adet dönemlerinden önce ovulasyon gerçekleşti. **Bu nedenle emzirmeyen kadınlar doğumdan 3 hafta sonra yumurtlamaya başlar ve adetlerin geri dönüşü gösterge olarak kullanılamaz.**

Laktasyonun Kontraseptif Etkisi

İlkel insan toplumlarında, doğum aralığının süresi gençlerin hayatta kalması için çok önemliydi. İnsanlık tarihi boyunca, hiçbir önde gelen toplum mümkün olan en üst düzeyde doğurganlık oranına ulaşamamıştır. Avcı-toplayıcı, göçebe Kung kadınları yüksek emzirme sıklığına sahipti ve yaklaşık 4 yılda bir doğum yaptılar.⁴⁵⁴ Laktasyonel amenore, 2 yıla kadar süren, doğanın en etkili doğum kontrol yöntemi olmuştur.⁴⁵⁵ Gerçekten de, emzirme, tüm mevsimsel olmayan ıslah hayvanlarında gebelikler arasında makul bir aralık sağlayan mekanizmadır. Afrika ve Asya'da emzirme, doğurganlık oranını ortalama %30 oranında azaltır.⁴⁵⁶ 2 yıldan küçük doğum aralıkları, yeni bebek için düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve yenidoğan ölümü ve önceki çocuk için artan 2. yıl ölüm oranı ile ilişkilidir.⁴⁵⁷

Laktasyonun kontraseptif etkinliği, yani doğumlar arasındaki aralığın uzunluğu, annenin beslenme seviyesi-ne, emzirme yoğunluğuna ve bebek diyetine ek gıdaların ne ölçüde eklendiğine bağlıdır. İyi beslenmiş ve yetersiz beslenen kadınlar doğum sonrası aynı zamanda ovulasyona devam eder.⁴⁵⁸

Doğum sonrası ilk 6 ay boyunca gece dahil olmak üzere düzenli aralıklarla sadece emziren (tam emzirme) amenoreik kadınlar, oral kontrasepsiyon (%98 etkinlik) ile sağlanan veya menüstrüasyonla veya 6 ay sonra kontraseptif korumaya sahiptir. Menüstrüasyonla veya 6 ay sonra ovulasyon şansı artar. Tam veya neredeyse tamamen emzirirken, kadınların yaklaşık %70'i 6 ay boyunca amenoreik ve sadece %37 ise 1 yıl civarı kalır. Bununla birlikte, münhasır emzirme ile, 1 yılda kontraseptif etkinlik yüksektir, yaklaşık %92.⁴⁶⁰ Tamamen emziren kadınlar genellikle doğum sonrası ilk 8 haftada vajinal kanama veya lekelenme gösterir, ancak bu kanama yumurtlama-

dan kaynaklanmaz.⁴⁶¹ Tam olarak emzirmeyen kadınların yarısının 6. haftadan önce ovulasyonu gerçekleşir. Bu nedenle laktasyon kontraseptif bir etki sağlar, ancak her kadın için değişken ve güvenilir değildir.

Prolaktin konsantrasyonları, tekrarlayan emzirmenin uyarıcısına yanıt olarak artırılır. Yeterli yoğunluk ve sıklık göz önüne alındığında, prolaktin seviyeleri yüksek kalacaktır. Bu koşullar altında, FSH konsantrasyonları düşük-normal aralıktadır ve LH değerleri de düşük-normal aralıktadır. Bu düşük gonadotropin seviyeleri, laktasyonel hiperprolaktinemi sırasında yumurtalığın foliküler gelişim göstermesine ve östrojen salgılamasına izin vermez. Bu nedenle, vajinal kuruluk ve dispareni emziren kadınlar tarafından yaygın olarak rapor edilir. **Vajinal östrojen preparatlarının kullanımı önerilmez, çünkü östrojenin emilmesi süt üretiminin inhibisyonuna yol açabilir. Over fonksiyonu ve östrojen üretimi geri dönene kadar vajinal lubrikanlar kullanılmalıdır.**

Emziren Kadınlarda Ovulasyonun Dönüşü

Emziren kadınlarda ovulasyonun geri dönüşü, dünyanın her yerinde kanıtlanmıştır.

Şili'de, kadınların %14'ü tam emzirme döneminde ovulasyonu gerçekleştirdi, ancak tam emzirme doğum sonrası 3 aya kadar etkili doğum kontrolü sağladı.^{461,462} Ovulasyonun baskılanma eşiğinin, toplamda en az 65 dakika/gün emme süresi boyunca en az beş besleme olduğu ileri sürülmüştür.⁴⁶³ Bununla birlikte, Şili'den yapılan çalışmalarda, ovülasyon yapan ve yapmayan kişilerde emzirme sıklığı aynıdır. Meksika'da, emziren 29 annenin ve emzirilmeyen 10 bebeğin bir çalışması, kanama ve ek beslenmelerin yokluğunda, emzirenlerin %100'ünün doğum sonrası 3 ay ve %96'sı 6 aya kadar anovulatuvar kaldığını gözlemledi.⁴⁶⁴ Doğumdan ilk yumurtlamaya kadar geçen ortalama süre, emzirenler için 259 gündü, emzirmeyenler için 119 gündü. Bununla birlikte, doğum sonrası 3. ayda, emzirenlerin %18'inin ovulasyonu görülmüştür.

Avustralya'da iyi beslenmiş bir popülasyonda, doğum sonrası 6. ayda ovulasyonu olan emziren kadınların %20'sinden azı ve %25'inden azı mens oldu.⁴⁶⁵ Ne ilk takviye zamanı ne de takviye miktarı yumurtlama veya menstruasyonun geri dönüşünü öngörmüyordu. Başka bir deyişle, bebeklerine ek beslemeler veren kadınlarda bile, emzirmenin ilk 6 ayında ovulasyonun etkili bir şekilde inhibisyonu vardır.

POSTPARTUM GEBELİK RİSKİ

Çoğu zaman, araştırmacılar birçok çiftin doğum sonrası 6. haftadan önce cinsel ilişkiye devam etmediklerini vurguladılar. Vurgulanması gereken şey, araştırmaların etki-leyici sayıda olmasıdır. İngiltere'de, primipar kadınların

rın yalnızca %33'ü her gün hap kullanmıştı ve 3. siklusta kadınların üçte biri 3 veya daha fazla hap kullanmamıştı, birçok seferinde ardışık günlerde hap alınması unutulmuştu.⁵⁶⁰ Bu veriler kadınların zamanda daha az dikkatli davrandıklarını ve hastalar hap almayı unuttuklarında ne yapılacağını defalarca anlatılmasının önemini gösterdi (Şekil 22.14).

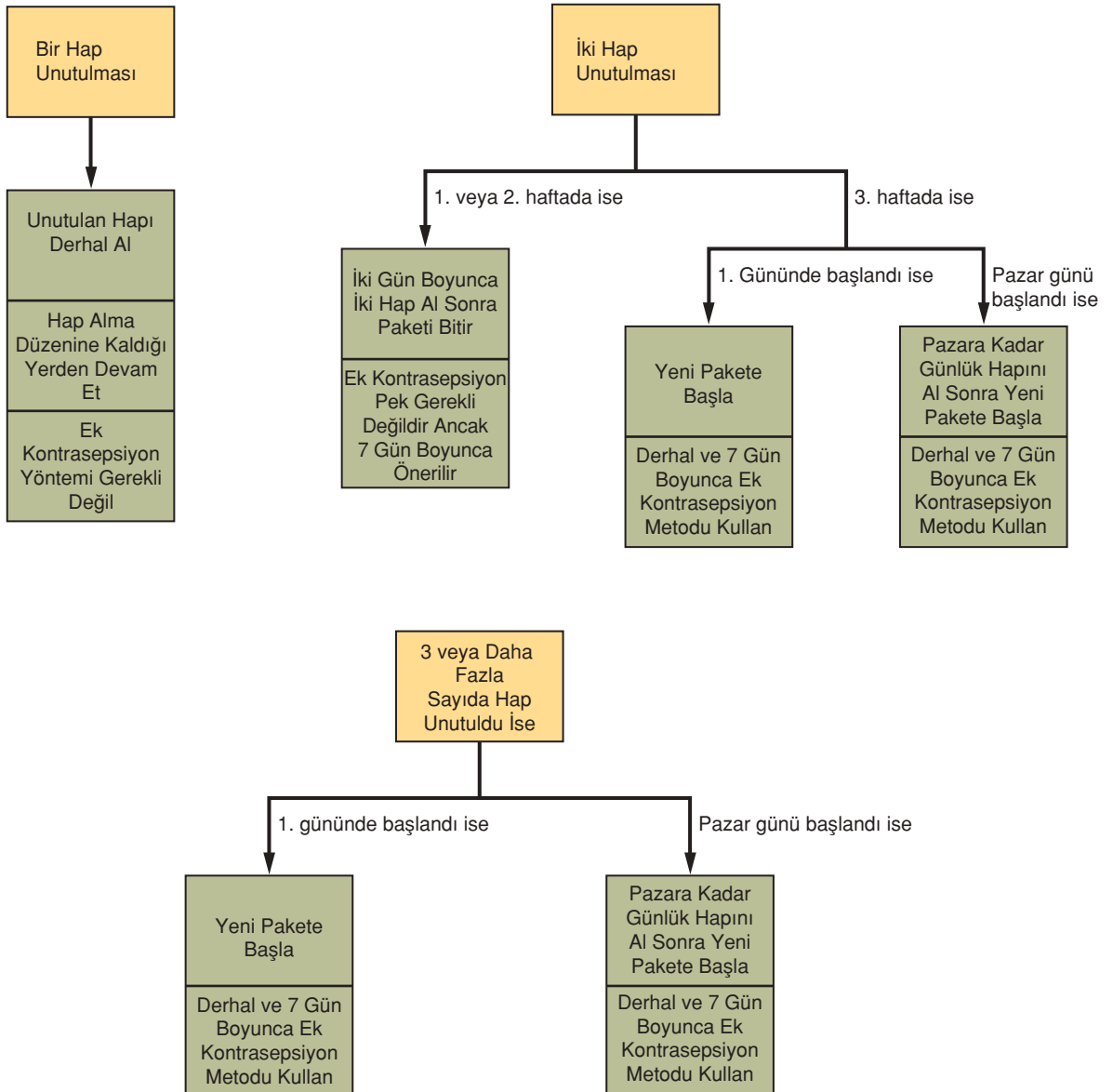
Eğer hasta 1 hapi almayı unutursa, hatırlar hatırlamaz o hapi almalı ve bir sonraki hapi her zaman olduğu gibi kullanılmalıdır. Ek yöntem gerektirmez.

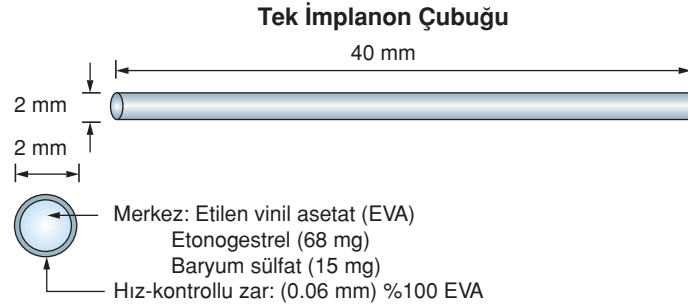
Eğer ilk iki haftada iki hap almayı unutursa, sonraki iki gün boyunca iki hap almalıdır. Ek bir yöntem ihtiyacı duyulması çok olası değildir ancak fikir birliği sonraki yedi gün boyunca ek yöntem kullanılması gerektiği yönündedir, özellikle de unutilan iki hap ilk hafta içerisinde olduysa. **Eğer hasta 20 µg veya daha az östrojen**

içeren preparat kullanıyorsa ve hap ilk hafta içerisinde unutulursa acil kontraseptif yöntem kullanılması düşünülmelidir.

Eğer 3. haftada iki hap veya herhangi bir zamanda ikiden fazla aktif hap unutulduysa başka bir kontraseptif yöntem ek olarak hemen kullanılmaya başlanmalı ve 7 gün boyunca kullanılmalıdır, eğer Pazar Günü Başlangıcı kullanıldıysa sonraki pazara kadar her gün bir hap alınmalı ve pazar günü yeni bir kutuya başlanmalıdır, eğer Pazar Günü Başlangıcı değilse aynı gün yeni kutuya başlanmalıdır.

Çalışmalar hap alınmasının unutulmasının kontrasepsiyon üzerinde bir etkisi olup olmadığını sorgulamıştır. Bir çalışma siklusun farklı zamanlarında ardışık 4 hapi unutulmasının ovulasyonla sonuçlanmadığını göstermiştir.⁵⁶⁰ İlaçsız periyotlarını bilinçli olarak 11 güne kadar





• • • • •
ŞEKİL 23.1

3. Diabetes Mellitus. Çok sayıda çalışma karbonhidrat metabolizması üzerinde önemli bir etki gözlemlendiğinden, bizim görüşümüze göre, implantlar diyabetik kadınlar için oldukça uygundur.
4. Hiperkolesterolemi
5. Hipertansiyon
6. Miyokard enfarktüsü, serebro vasküler hastalık, koroner arter hastalığı, anjina veya daha önceki bir tromboembolik olay dahil kardiyovasküler hastalık öyküsü
7. Yapay kalp kapakçığı olan hastalar
8. Safra kesesi hastalığı
9. İmmün yetmezlikli hastalar gibi kronik hastalıklar

İmplantlar aşağıdaki durumlarda kontrendike değildir, ancak diğer yöntemler tercih edilmelidir:

1. İleri derecede akne
2. Ağır vasküler veya migren baş ağrıları
3. Ağır depresyon
4. Mikrozomal karaciğer enzimlerini uyaran ilaçlarla birlikte kullanımı:
Karbamazepin (Tegretol)
Felbamat
Griseofulvin
Lamotrijin
Nevirapin
Okskarbazepin
Fenobarbital
Fenitoin (Dilantin)
Primidon (Mysoline)
Rifabutin
Rifampisin (Rifampin)
St. John's wort
Topiramet
Vigabatrin
Muhtemelen troglitazone

Düşük progestin kan seviyelerine bağlı, gebelik riskini artıracak ihtimali nedeniyle implantların yukarıda listelenmiş ilaçlardan herhangi biriyle kullanılmasını önermiyoruz.^{15,16,17}

Etki Mekanizması

Kontraseptif implantların salınım hızı, progestin içeren implantların dansitesi ve total yüzey alanı tarafından belirlenir. Progestin, implanttan çevre dokulara yayılır

ki buradan dolaşım sistemi tarafından absorbe edilir ve sistematik olarak dağılır, böylece dolaşımda oral veya enjekte edilen steroidlerde olduğu gibi başlangıçtaki yüksek dozdan kaçınılmış olur. Nexplanon'un yerleştirilmesinden sonraki 8 saat içinde, etonogestrel'in plazma konsantrasyonları yaklaşık 300 ng/mL'dir ki bu değer ovulasyonu önleyecek kadar yüksektir.¹⁸ Norplant ile servikal mukus değişikliklerinin incelendiği bir çalışma, Norplant veya Jadelle'in yerleştirilmesinden sonra 3 gün boyunca ilave bir yöntemin kullanılması gerektiğini göstermektedir; Nexplanon belirtilen şekilde yerleştirildiğinde ise bu gerekli değildir.^{19,20} Progestin konsantrasyonları Norplant ve Jadelle de etonogestrel implantlarına göre çok daha değişkendir.¹⁸

Nexplanon çubuğu, 3 aylık kullanımda 24 saat boyunca 60 mg etonogestrel salgılar. Bu oran yavaş yavaş 12 ay boyunca günde 40-50 mg'a, 2 yıl boyunca ise 30 mg/güne düşer. Kullanımlarının ilk birkaç ayı boyunca Norplant tarafından salınan 85 mg veya Jadelle tarafından salınan 100 mg hormon dozu, sadece progestin içeren minipill oral kontraseptif tarafından salınan günlük levonorgestrel dozuna ve düşük doz kombine oral kontraseptiflerden salınan da %25-50'sine eşdeğerdir. 6 aylık kullanımın ardından günlük levonorgestrel konsantrasyonları yaklaşık 0.35 ng/mL'dir; 2,5 yılda, seviyeler 0,25-0,35 ng/mL'ye düşer. 8 yıla kadar, ortalama seviyeler 0,25 ng/mL'nin üzerinde kalmaktadır.²¹ 0.2 ng/mL'nin altındaki ortalama plazma konsantrasyonları, Norplant için artmış gebelik oranlarıyla ilişkilidir (düşük seviyeler kilolu kadınlarda daha fazladır).

Vücut ağırlığı, dolaşımdaki levonorgestrel seviyelerini etkilemektedir; Norplant veya Jadelle'in kullanımının herhangi bir anında kullanıcının ağırlığı arttıkça levonorgestrel konsantrasyonları azalır. Zaman içindeki en büyük düşüş, 70 kg'dan (154 lb) daha ağır olan kadınlarda görülmektedir, ancak kilolu kadınlar için bile, salım oranı hamileliği en az oral kontraseptifler kadar güvenilir bir şekilde önlemek için yeterince yüksektir. Nexplanon kullanıcılarında, etonogestrel konsantrasyonları vücut ağırlığından çok az etkilenir ve klinik deneylerde az sayıda fazla kilolu kadınlarda vücut ağırlığının artmasıyla başarısızlık oranları artmamıştır.^{22,23} Aşırı kilolu kadınlarla ilgili veriler kısıtlı olmasına rağmen, Nexplanon'un obez kadınlar için iyi bir doğum kontrol yöntemi olduğu söylenebilir.

Levonorgestrel düzeyleri, dolaşımdaki seks hormon bağlayıcı globulin seviyesinden de etkilenir (SHBG). Levonorgestrel, SHBG için etonogestrel'den daha yüksek

ma,⁵⁵ ve daha az pelvik inflamatuvar hastalık (PID) dahil olmak üzere oral kontraseptiflerin progestin bileşeninin diğer yararlarıyla da ilişkilendirilmiştir.¹⁶⁶

Kadınların ne kadar çok seçeneği varsa kendilerine uygun kontraseptifi bulma şansları da o kadar fazladır. Bazı kadınlar için, depot-medroksiprogesteron asetatin primer avantajları kişiye özel olması ve kullanım kolaylığıdır. Sadece kullanıcının kendisinin enjeksiyonlar hakkında bilgi sahibi olması gerekir ve enjeksiyon zamanlarını akılda tutamayan kadınlar için 3 aylık program daha kolay uygulanabilir. Bazı toplumlarda, depot-medroksiprogesteron, kanama değişikliklerine ve diğer yan etkilere rağmen en popüler doğum kontrol yöntemidir.

Anahtar Noktalar: Avantajların Özeti

- Kullanımı kolaydır; günlük veya koital ilişki sırasında uygulama gerektirmez
- Güvenli; ciddi sağlık etkisi yoktur
- Oldukça etkili; en az sterilizasyon, intrauterin kontrasepsiyon ve implant kontraseptifler kadar etkilidir
- Östrojene bağlı problemler yoktur
- Özeldir; kullanıldığı belli olmaz
- Laktasyon artar
- Kontraseptif harici yararlar

Depot-medroksiprogesteron Asetatla İlgili Problemler

Depot-medroksiprogesteron asetatla ilgili ana problemler düzensiz menstrüel kanama, meme hassasiyeti, kilo alımı ve depresyondur.^{129,130} Bugüne kadar en sık karşılaşılan sorun, menstrüel kanama değişiklikleridir. Hastaların %25'ine kadarı düzensiz kanama nedeniyle ilk yılda tedaviyi bırakıyor.¹³⁰ Düzensiz kanama insidansı ilk yıl %70 ve sonrasında %10'dur. Kanama ve lekelenme her yeni enjeksiyonla progresif olarak azalır, böylece 5 yıl sonra kullanıcıların %80'i amenoreik olur (kıyaslandığında Norplant kullanıcılarının %10'u).¹⁶⁷ Subkutan preparat ile kanama paterni, intramusküler yapılan ürüne benzerdir; tedavinin ilk yılı sonunda %55, 2 yıl sonra %70 oranında amenore oluşur.^{132,145,168} Düzensiz kanama rahatsız edici ve sinir bozucu olabilir ve birçok hasta için cinselliği engeller; bu nedenle, çoğu kullanıcı uzun süreli kullanımda oluşan amenoreyi tercih eder.

Gerekirse, kırılma kanamaları, 7 gün boyunca günlük 1.25 mg konjuge östrojen veya 2 mg östradiolden oluşan eksojen östrojen ile tedavi edilebilir. Bir hafta boyunca verilen nonsteroidal bir anti-enflamatuvar ürün de etkilidir ve bir başka seçenek de 1-3 ay boyunca oral kontraseptif uygulamaktır. Depot-medroksiprogesteron asetate enjeksiyonunun daha erken yapılması (daha sık) kanama düzenini değiştirmez.¹⁶⁹ Çoğu kadın zamanla ne olacağını bilirse, ek bir tedavi almadan amenore geliş-

Tablo 23.5 Depot-medroksiprogesteron Asetat Kullanımının Bırakılması İçin Genel Tıbbi Şikâyetler

Baş ağrıları	%2,3
Kilo alımı	%2,1
Baş dönmesi	%1,2
Abdominal ağrı	%1,1
Anksiyete	%0,7

ceği vakti bekleyecektir. Kırılma kanamasını planlanan, sıklık, transdermal östrojen maruziyeti ile düzenlemeye çalışmanın etkili olmadığı kanıtlanmıştır.¹⁷⁰ Endometrial kavitenin klamidyal enfeksiyonu, depot-medroksiprogesteron asetate ile ilişkili düzensiz kanamanın bir nedeni değildir.¹⁷¹

Uluslararası büyük bir çalışmada, depot-medroksiprogesteron asetatin ilk 2 yılı süresince bırakılmasının en sık medikal nedenleri **Tablo 23.5**'te³⁰ belirtilmiştir.

Batı toplumlarında, depresyon, yorgunluk, libido azalması ve hipertansiyonla da karşılaşmıştır. Medroksiprogesteron asetatin bu yan etkilere yol açıp açmadığının bilinmesi zordur, çünkü bu yakınmalar yöntemi kullanmayanlarda da çok yaygın yakınmalardır.¹⁷² Çalışmalar yakından incelendiğinde, tedaviden önce önemli depresyon şikayeti olan kadınlarda bile, depresif semptomlarda bir artış gözlenmemiştir.^{173,174} Postpartum kadınlarda depot-medroksiprogesteronu bakır içerikli RİA ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, enjektabl kontrasepsiyon kullanan kadınlarda depresyon sayımında daha yüksek puanlar ve doğum sonrası 3 aylık dönemde daha yüksek majör depresyon oranları göstermiştir.¹⁷⁵

Özellikle depot-medroksiprogesteron asetate ile ilişkili fazla kilo alımı dokümanate edilmeye çalışıldığında karmaşık sonuçlar mevcuttur, bazı bulgularda artış saptanmazken diğerlerinde ufak bir artış saptanmıştır (örneğin birinde 5 yıllık bir süre zarfında 4 kg, diğerinde 10 yılda 11 kg).^{176,177,178,179} Mükemmel, geniş bir kohort çalışmasında 3 yıllık depot-medroksiprogesteron asetate kullanıcıları vücut ağırlıklarını 5,1 kg, vücut yağlarını 4,1 kg ve vücut yağı yüzdesini %3,4 oranında artırmış ve hepsi çoğunlukla ilk 18 ayda santral, visseral yağlanma göstermiştir ve bu, oral kontraseptif kullanıcılarında hiç kilo artışı gerçekleşmemesinin tersine bir durumdur.¹⁸⁰ Subkutan yöntemle, ilk yılın sonunda ortalama 1,5 kg ve 3 yılın sonunda 4,5 kg ağırlık artışı gözlenmiştir, bu değişiklikler intramusküler formülasyon ile benzer değişikliklerdir.^{132,145,181} Adolesanlar üzerinde yapılan bir kohort karşılaştırma çalışmasında obez kızlar, oral kontraseptif veya hormonal olmayan yöntemlerle karşılaştırıldığında depot-medroksiprogesteron asetate ile daha fazla kilo (18 aydan sonra 9.4 kg) almışlardır. Güney Afrika'da adolesanlar üzerinde yapılan 4-5 yıllık uzun süreli takipte oral kontraseptif kullanan veya yöntem kullanmayanlara göre enjektabl kontrasepsiyon (hem depot-medroksiprogesteron hem de noretidron enantat) kullananlarda 4 kg daha

raseptiflerin veya prostaglandin sentez inhibitörlerinin uygulanmasından daha etkilidir ve cerrahi tedavi (histerektomi veya endometrial ablasyon) ile kıyaslanacak kadar iyidir.^{303,338-347}

Mirena RİA, dismenore ve menstruel kan kaybını hızla azaltır (yaklaşık %40-50). Zamanla kanama %90 oranında azalabilir ve kadınların yaklaşık %30-40'ı araç takıldıktan bir yıl sonra amenoreik olurlar.^{348,349} LNG-IUS 12 de azalmış kanama ile ilişkilidir, kadınların %22,6'sı amenoreik hale gelir ve birçok kadın araç takıldıktan sonra daha az menstruel kan kaybı bildirmektedir.³⁵⁰ LNG-IUS 8 kullanıcıları ağır veya uzun süreli kanamada önemli azalma bildirmiştir ve kadınların %10,8'i çıkarılmadan önce amenoreik hale gelmiştir.³⁵¹ Mirena için, ortalama uzun vadeli hemoglobin ve demir seviyeleri, yerleştirilme öncesi değerlerle karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuştur.³⁵²

Leiomyom varlığında bile kanama azalır.^{295,353-356} Mirena'nın miyom prevalansını ve miyom varlığında uterus hacmini azalttığına dair bazı kanıtlar vardır.³⁵²⁻³⁵⁶ Miyomlu kadınların tümü levonorgestrel IUS'e olumlu yanıt veremez; bu durum genellikle submukozal miyomların varlığından kaynaklanır.³⁵⁷ Mirena ayrıca uterus hacmini de etkin bir şekilde azaltır ve adenomyosis nedenli sekonder dismenore'yi hafifletir.³⁵⁸⁻³⁶¹

Von Willebrand hastalığı gibi hemostatik bozukluğu olan kadınlarda ve antikoagülan kullanan kadınlarda genellikle şiddetli menstruel kanama görülür. Mirena, tüm hastalarda olmasa da pek çoğunda kanama miktarını etkili biçimde azaltır ve zamanla faydalı etkinin azaldığı ve erken değiştirmenin gerekli olduğu bildirilmektedir.³⁶²⁻³⁶⁶

Bakır RİA'nın Mirena ile karşılaştırıldığı randomize, 5 yıllık çalışmada, her iki cihazda da pelvik enfeksiyon insidansı genel popülasyona göre daha düşük bulundu, ancak levonorgestrel IUS'taki oran bakır RİA ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü.³⁶⁷

Mirena, endometriozis ve özellikle endometriozis ile ilişkili dismenore tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır.^{37,38,305,368-370} Sonuçlar, GnRH agonist tedavisi ile elde edilenlerle bile karşılaştırılabilir.³⁷¹ Mirena'nın endometriozis tedavisi için sağladığı avantajlar arasında yıllarca süren etkinlik, daha az yan etki ve doğum kontrolü sayılabilir.

Mirena, tamoksifen veya postmenopozal östrojen tedavisi kullanan kadınlarda endometriumu hiperplaziye ve poliplere karşı etkili şekilde korur.^{304,306-310,372-374}

Ek olarak, endometrial hiperplazi tedavisinde kullanılabilir.^{320,375-79} Karşılaştırma çalışmaları, Mirena'nın oral progestin ile yapılan standart tedavi kadar etkili ve muhtemelen daha iyi olduğunu göstermektedir.^{376,380,381}

Bununla birlikte, 6 ay sonra biyopsi takibinde atipinin sebat etmesi, regresyonun muhtemel olmadığına bir göstergesidir.

Her ne kadar Mirena endometrial hiperplaziye karşı güvenli biçimde iyi koruma sağlasa da, klinisyenler anormal kanamaya yüksek şüphe ile yaklaşmalı (amenore periodundan sonra gelen kanama) ve agresif biçimde endometriyumu değerlendirmelidir. Endometrial adenokarsinom, levonorgestrel IUS kullanıcılarında tanımlanmıştır; kalıcı hastalık oranları 6 ay boyunca tedavi edilenlerin %14,3'ü kadar yüksek olabilir.³⁸²⁻³⁸⁴ Ancak belirtildiği gibi, birçok çalışma endometrial hiperplaziye karşı koruma ve hatta gerilemeyi göstermiştir.

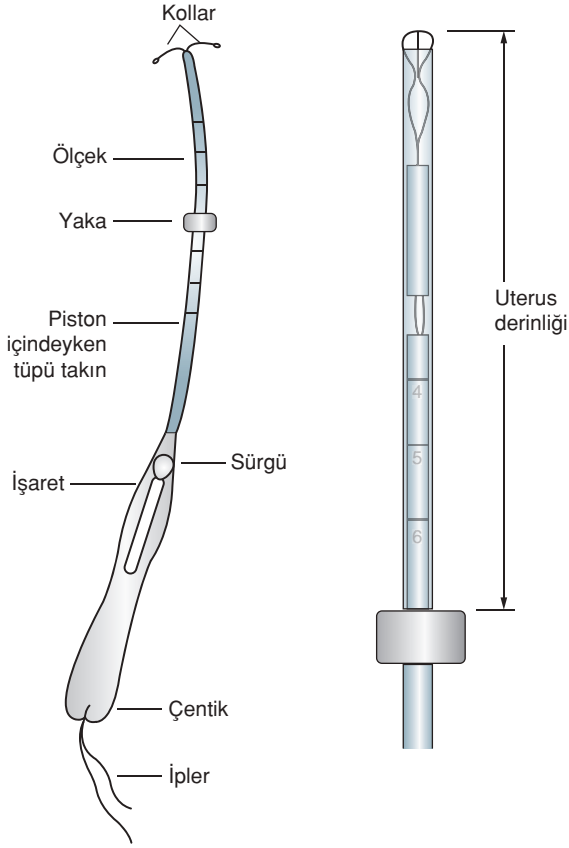
Anahtar Noktalar: Mirena'nın Kontrasepsiyon Dışı Faydaları

- Şiddetli adet kanamasında azalma ve buna bağlı aneminin iyileşmesi.
- Primer dismenorenin tedavisi.
- Miyom prevalansının yanı sıra uterus hacminin ve miyom ilişkili kanamanın azalması
- Uterus hacminde ve adenomyozis ilişkili ağrıda azalma.
- Hemostatik bozukluğu olan kadınlarda ve antikoagülan kullananlarda menstruel kanamada azalma
- PID'ye karşı koruma.
- Endometriozis ve endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisi.
- Endometriozisin baskılanması.
- Postmenopozal östrojen tedavisi veya tamoksifen tedavisi ile ilişkili endometrial hiperplazi ve poliplere karşı koruma
- Ektopik gebeliğin önlenmesi.
- Endometrial kanser riskinin azaltılması.

RİA'ların Etkinliği

TCu-380A, Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 yıl kullanım için onaylanmıştır. Ancak, TCu-380A'nın etkisini en az 12 yıl boyunca koruduğu gösterilmiştir.³⁸⁵ Az sayıda uzun süreli kullanıcıya dayanan bilgiye göre, TCu-380A'nın 20 yıl kullanımı, çok az hamilelik riski taşır.²⁹³ TCu-200 4 yıl ve Nova T ise 5 yıl için onay almıştır. Mirena RİA en az 7 yıl ve muhtemelen 10 yıl boyunca kullanılabilir.^{295,386} Günde 15-20 mg levonorgestrel salan levonorgestrel RİA, 250 mm²'den fazla bakır yüzey alanı içeren bakır RİA'lar kadar etkilidir.^{34,295,299,387}

İlaçsız RİA'ların hiçbir zaman değiştirilmeleri gerekmez. RİA'ya kalsiyum tuzlarının birikmesi, endometriyum için irrite edici bir yapı oluşturabilir. İlaçsız bir RİA takıldıktan bir süre sonra kanama artarsa, değiştirilmesi faydalı olur. Bazı klinisyenler (bizim yaptığımız gibi) tüm eski RİA'ların yeni, daha etkili ilaçlı RİA'larla değiştirilmesini önermektedir (Tablo 23.7).



• • • • •
ŞEKİL 23.9

sonda bu iş için duyarsız kalır. Histerometri ile uterus ön ve arka duvarına lokalize RİA hissedilebilir. Faset polipensi veya alligator türü pens RİA'nın hissedildiği yere yönlendirilerek RİA çıkarılabilir. İnternal servikal ostian geçtikten sonra pensin ağzının tam açılmasıyla RİA pensin dişleri arasında yakalanabilir. Çıkarma işlemi, bu forsepsler ile gerçekleştirilemez ise, RİA'nın sonografi veya histeroskopi ile doğrudan görülerek çıkarılması sağlanabilir. Sonografi daha ağrısız, kolay ve kullanışlı olduğu için önce denenmelidir.

RİA'nın çıkarılmasını takiben doğurganlık derhal geri döner. Oral kontraseptifler ile karşılaştırıldığında geri dönüş daha hızlı olur.^{332-335,385} RİA'nın çıkarılmasından sonraki gebelik sonuçları, spontan gebelik kaybı ve ektopik gebelik indidansı normal limitlerdedir.³⁸⁵

Eğer hasta RİA kullanımına devam etmek isterse, eskisinin çıkarılmasından hemen sonra yeni bir araç yerleştirilebilir. Bu durumda, antibiyotik profilaksisi önerilir.

Gömülü RİA'lar

Çıkarma kolayca gerçekleştirilemez ise, RİA'nın doğrudan ultrasonografi veya histeroskopi ile görüntülenmesi faydalı olabilir. Sonografi daha güvenli ve daha ucuzdur.^{461,500} Transvajinal ultrasonografi RİA'nın yerini doğrulamak için en iyi görüntüyü sağlar, ancak çıkartma

işlemi için çok az alan bırakır. Daha iyi bir yöntem mesanenin doldurulup, forseps içeri sokulurken uterin kavitenin gözlenmesi için ultrasonografinin abdominal probunun kullanılmasıdır. Bu sırada, forseps geniş açılmalı ve forseps üzerindeyken RİA'nın hareket edip etmediğinin kontrol edilmesidir. Hareket ederse, forseps sıkıca kapatılmalı ve RİA çıkarılmalıdır. Başarısız olursa, forseps farklı bir düzlemde yeniden içeriye yerleştirilir ve forsepsin açık olan ağızlarından biri önce uterus ön duvarına daha sonra diğeri uterus arka duvarına karşı ilerletilir. Bu yaklaşım başarılı olmazsa, histeroskopi yapmak gerekir.

Yerinde Olmayan RİA'nın Tespiti

RİA uterin kavitede bulunmadığı zaman, atılmış olmasının yanında, abdominal kaviteye perforasyonu (çok nadir olarak) ya da myometriyuma gömülmüş olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm RİA'lar radyopak-tır fakat radyografik olarak görülebilmesi için 2-3 yönlü X-ray ile bakılması gerekir.

RİA'nın miyometriyum perforasyonu veya karın boşluğunda tanımlanması durumunda, genellikle genel anestezi altında, operatif laparoskopi kullanılarak çıkarılmalıdır. Eğer RİA uterin kavitede ultrasonografi eşliğinde pensle çıkarılamıyorsa, histeroskopi en iyi yaklaşımdır. Eğer RİA uterusu kısmen perfore etmişse her iki yöntemin birlikte kullanılması faydalı olur.

Karın boşluğundaki bakır, adezyon oluşumuna yol açarak laparoskopik çıkarmayı zorlaştırabilir.⁵⁰¹ Halkaları kapalı olmayan perfore olmuş inert RİA'ların daha önce karın boşluğunda kalmasına izin verilmesine rağmen, günümüzdeki uygulama, levonorgestrel sistemler de dahil olmak üzere tüm perfore RİA'ların çıkarılması yönündedir. RİA perforasyonları genellikle yerleştirme sırasında meydana geldiğinden, yerleştirmeden sonraki birkaç hafta içinde RİA ipini tanımlayarak doğru yerleştirmeyi kontrol etmek önemlidir. Uterus perforasyonu geçici ağrı ve kanamadan başka bulgu vermez ve RİA takılması sırasında gözden kaçabilir. Eğer perforasyon olduğuna inanıyorsanız, RİA'nın yapışıklık oluşturmaktan alınması için derhal ultrasonografi yapılmalıdır.

Bu sorun detaylı inceleme gerektirmektedir. Yeni nesil RİA'lar (bakır ve levonorgestrel) ile adezyon oluşumu ani bir reaksiyon olarak görülür, ilerlemez ve ciddi komplikasyonlara neden olmaz.⁵⁰² Hekim ve hasta, uygun durumlarda (ameliyat riskinin yüksek olduğu), ilgili semptomların yokluğunda, yerinde olmayan RİA'nın çıkarılmamasını tercih edebilir.⁵⁰³ Bununla birlikte, yerleştirmeden 5 yıl sonra meydana gelen sigmoid perforasyon vakası bildirilmiş ve genel konsensüs perfore olan bir RİA teşhis edildiğinde en kısa sürede çıkarılması doğrultusundadır.⁵⁰⁴

Yaşlı Kadınlar için RİA

Yaşlı kadınlarda geri dönüşlü kontrasepsiyona artan ihtiyaç, RİA kullanımının artırılması ile karşılanacaktır. Bakır ve levonorgestrel RİA'lar, bazı sterilizasyon operas-

dengelemek için kullanılır. Cihazın daha kalın kısmı, arka forniksi doldurmak üzere şekillendirilmekte ve böylece serviks üzerine yerleştirilmesine ve stabilitesine katkıda bulunmaktadır. Kase yerleştirilirken bir miktar spermidin eklenmesi önerilir. Lea's Shield ilişkiden sonra 48 saat boyunca yerinde kalacak şekilde tasarlanmıştır. Hamilelik oranları diğer bariyer yöntemlere benzer ve ciddi bir yan etki bildirilmemiştir.³⁵

Ovés, yerleştirme ve çıkarma için bir kavse sahip, üç ayrı boyutu mevcut olan bir silikon servikal başlıktır. Çalışmaları çok az sayıda kadın ile sınırlıdır ve etkinliği hakkında yeterli veri yoktur.³⁶

KONTRASEPTİF SÜNGER

Vajinal kontraseptif sünger, spermisiti sürekli salan bir sistemdir. Sünger ayrıca semeni emer ve servikal kanala girişi engeller. "Today" süngeri, bir gram nonoksinol-9 emdirilmiş çukurlu bir poliüretan diskittir. Nonoksinol-9'un yaklaşık %20'si süngerin vajina içinde bırakıldığı 24 saat içinde serbest bırakılır. "Protectaid", Kanada ve Hong Kong'da bulunan (ayrıca Internet üzerinden de satın alınabilir), üç spermisit ve bir dispersiyon dağılım jeli içeren bir poliüretan süngerdir.³⁷ Spermisidal ajanlar sodyum klorat, nonoksinol-9 ve benzalkonyum klorürdür. Bu kombinasyon, in vitro antiviral etkiler gösterir.³⁸ Dağılım alanı, polidimetilsiloksan, vajinanın tamamı üzerinde koruyucu bir kaplama oluşturur ve sürekli koruma sağlar.

Vajinaya yerleştirmek için, "Today süngeri" suyla nemlendirilir (fazlalığı sıkarak) ve servikse sıkıca yerleştirilir. Sünger, cinsel ilişkiden önceki 24 saat boyunca yerinde olsa bile, çıkarılmadan önce cinsel ilişkiden sonra en az 6 saat geçmiş olmalıdır (bu nedenle maksimum takılma süresi 30 saattir). Cinsel ilişkiden hemen önce veya 24 saat öncesine kadar yerleştirilebilir. Bir parmağı süngerin arkasına takılı şeritten geçirerek sünger çıkartılabilir. "Protectaid" süngeri, cinsel ilişkiden 12 saat öncesine kadar takılabilir ve çıkarılması Today süngerinden daha kolaydır. Açıkçası sünger, uygun yerleştirimi ve yerleştirmeyi zorlaştıran anatomik değişiklikleri olan kadınlar için iyi bir seçim değildir.

Çalışmaların çoğunda, süngerin etkinliği köpük, jel ve tabletlerinkinden daha fazladır; ancak diyafram veya prezervatif kullanımındakinden daha düşüktür.^{5,39,40,41} Bazı çalışmalar tek beden tüm kullanıcılara uymayabileceğini öne sürerek multipar kadınlarda başarısızlık oranlarının iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir;⁴²

Yöntemi terketme oranları, sünger kullanıcıları arasında, diyafram ve spermisit kullanımına kıyasla genellikle daha yüksektir. Bununla birlikte, bazı kadınlar için sünger tercih edilir çünkü koitus sıklığından bağımsız olarak 24 saat boyunca sürekli koruma sağlar. Buna ek olarak, kullanımı daha kolay ve daha az karışıkır.

Süngerle ilişkili yan etkiler, kullanıcıların yaklaşık %4'ünde olan alerjik reaksiyonları içerir. Diğer bir %8'lik kısım vajinal kuruluk, ağrı veya kaşıntıdan şikayetçidir. Bazı kadınlar süngeri çıkarmayı zor bulur. Toksik şok sendromu riski yoktur ve aslında nonoksinol-9,

stafilokok replikasyonunu ve toksin üretimini geciktirir. Süngerin vajinal mukozaya zarar verebileceği ve HIV bulaşmasını artırabileceğine dair bazı endişeler olmuştur.⁴³ Süngeri kullanan kadınlarda gonorrhea, trichomonas ve chlamydia enfeksiyonları oranı daha düşüktür.⁸

SPERMİSİTLER

Jeller, kremler, köpükler, erime süpozituarları, köpük tabletleri, köpük halindeki fitiller ve çözünür filmler, vajinadaki spermi üst genital kanallara geçmeden önce etkisiz hale getiren kimyasal maddeler için araç olarak kullanılır. Bazıları diyaframlar, servikal kapaklar ve prezervatiflerle birlikte kullanılır, ancak tek başlarına bile kullanılsalar, hamileliğe karşı koruma sağlayabilir.

Çeşitli kimyasallar ve çok çeşitli araçlar, vajinal olarak kontraseptif amaçlı yüzyıllardır kullanılmaktadır. Ticari olarak temin edilebilen ilk sperm öldürücü pesserler, 1885'te İngiltere'de kakao yağı ve kinin sülfitten yapılmıştır. Bu veya benzeri malzemeler, 1920'lere kadar karbon-dioksit ve fenil cıva asit salgılayan efervesan tabletlerin pazarlandığı zamana kadar kullanıldı. 1950'lerde tanıtılan modern spermisitler, sperm hücre zarlarına zarar veren yüzey aktif maddeler içerir. Halen kullanılan maddeler nonoksinol-9, oktoksinol-9, benzalkonyum klorür ve menfegoldür. Preparatların çoğu, %2 ile %12,5 arasında değişen konsantrasyonlarla, her vajinal uygulamada 60-100 mg bu ajanları içerir (Tablo 24.2).

"Advantage 24", vajinal mukozaya yapışan ve daha uzun nonoksinol-9 mevcudiyeti sağlayan kontraseptif bir jeldir; 24 saat etkili olması amaçlanmıştır. Reçetesiz alınabilmesine rağmen, yeterli klinik çalışma verisi mevcut değildir. Allendale N9, VCF'den daha fazla nonoksinol-9 içeren bir vajinal kontraseptif filmidir (VCF).⁴⁴ Nonoksinol-9 yerine benzalkonyum klorür içeren bir Allendale filmi de geliştirilmiştir.⁴⁵ Spermisidal aktiviteye ek olarak, benzalkonyum klorür mikrobisidal ve HIV'e karşı aktivite gösterir.⁴⁶ Benzalkonyum klorür, bir fitil şeklinde, süngerin içinde veya birkaç ülkede krem halin-

Tablo 24.2 Örnek Ürünler

Vajinal kontraseptif film	• VCF(70 mg nonoxynol-9)
Köpükler	• Delfen (nonoxynol-9, %12.5) • Emko (nonoxynol-9 %8) • Koromex (nonoxynol-9 %12.5)
Jeller ve Kremler	• Konseptrol (nonoxynol-9, %4) • Delfen (nonoxynol-9, %12.5) • Gynol II (nonoxynol-9, %3) • Ramses (nonoxynol-9, %5) • Koromex jel (nonoxynol-9, %3)
Suppozituarlar	• Encare (nonoxynol-9, %2.27) • Koromex insert (nonoxynol-9, 125 mg) • Semisid (nonoxynol-9, 100mg)

ğerlendirilebilir;²⁶ Kuzey Amerika'daki Hutteritler buna klasik bir örnektir. Kontrasepsiyon, 16. yüzyılda İsviçre'den göç eden ve nihayetinde 19. yüzyılın sonlarında Güney Dakota'daki ortak kolonilere yerleşen bu gelenekçi toplulukta kabul görmeyen bir durumdur. Hutteritler'de fertilitite çalışmaları, fertilitenin ilerleyen yaşla nasıl azaldığını göstermektedir.²⁷ Hutterit kadınlarının sadece %2.4'ü infertil iken, 34 yaşından sonra %11'i hiç çocuk doğurmamış, %33'ü 40 yaşına kadar ve %87'si 45 yaşında infertil idi. **Her ne kadar açıklayıcı olsa da, doğal popülasyonlardaki çalışmalardan elde edilen bu ve diğer veriler, çeşitli nedenlerden dolayı gerçek biyolojik üreme potansiyelini yansıtmayabilir:**

- Genç yaşta çocukları olan kadınlar daha sonraki yaşamda tekrar gebe kalma eğiliminde olmayabilirler.
- Azalan cinsel istek veya eşin yokluğu nedeniyle yaş ilerledikçe koitus sıklığı azalmaktadır.
- Subklinik abortus insidansı bilinmemektedir.
- Fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilecek başka hastalıkların veya durumların (örneğin pelvik enfeksiyonlar, leiomyomata, endometriozis) kümülatif etkisi yaşlı kadınlarda daha fazladır.

Hutteritler ve diğer doğal popülasyonlardaki çalışmalardan elde edilen veriler birlikte ele alındığında, kadınlarda fertilitenin 20 ve 24 yaşları arasında zirve yaptığı, yaklaşık 30-32 yaşlara kadar hafif ve daha sonraki yaşlarda kademeli olarak azaldığı görülmektedir. **Genel olarak, fertilitite oranlarındaki düşüş 25-29 yaş arası kadınlarda %4-8, 30-34 yaş arası kadınlarda %15-19, 35-39 yaş arası kadınlarda %26-46 ve 40-45 yaş arası kadınlarda %95 kadardır.**^{28,29}

Doğal popülasyonlar arasındaki fertilitite oranlarındaki varyasyonlar, farklı zamanlarda ve farklı yerlerde genetik faktörlerdeki veya sosyoekonomik koşullardaki farklılıkları yansıtabilir.

Yaşlanmanın fertilitite üzerindeki olumsuz etkisine ilişkin diğer kanıtlar, donör sperm ile suni inseminasyon yoluyla gebeliği deneyen kadınlar arasındaki kümülatif gebe kalma oranlarına ilişkin çok sayıdaki çalışmadan elde edilmiştir. Donör inseminasyon programlarındaki kadınların diğer infertilite faktörlerine sahip olma olasılığı daha düşük olduğundan ve dikkatli bir şekilde zamanlanmış inseminasyonların, artan yaşla birlikte koitus sıklığının azalmasının karıştırıcı etkilerini ortadan kaldırması nedeniyle, donör inseminasyon çalışmaları kadın fertilitesine ilişkin iyi tahminler sunmaktadır. On iki inseminasyon siklusunda, 2000'den fazla kadını kapsayan bir Fransız çalışmasında, gebe kalma oranları 25 yaş ve altı (%73) ve 26-30 yaş arasında (%74) en yüksek olup, 31-35 yaş aralığında %16 daha düşük (%62) ve 35 yaş üstü kadınlarda %27 daha düşüktür (%54).³⁰ Bir Amerikan donör inseminasyon çalışması, 35 yaş üstü kadınlarda daha düşük genel gebelik oranlarını ve gebe kalma başına iki kat daha fazla inseminasyonu gözlemleyerek benzer sonuçlar vermiştir.³¹ Hollanda kökenli bir çalışmada, 30 yaşından sonra sağlıklı canlı doğum olasılığının yılda yaklaşık %3,5 azaldığı gözlemlenmiştir.²⁹ Tek bir merkezden yaklaşık 3.000 donör inseminasyon döngüsüne ilişkin geniş kapsamlı bir İngiliz araştırmasında, 30 yaşın üzerindeki kadınlarda genç kadınlara göre kümülatif gebelik oranlarının %20-35 daha

düşük olduğu, 3 inseminasyon siklusu sonrası (%17'ye karşı %21), 6 inseminasyon siklusu sonrası (%26'ya karşı %40) ve 12 inseminasyon siklusu sonrası (%44'e karşı %62) olarak gözlemlenmiştir.³²

Donör olmayan yumurta kullanılarak YÜT ile elde edilen başarı oranları da yaş arttıkça azalmaktadır. Daha yaşlılarda, alınan oosit sayısı ve mevcut embriyolar ve implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranları genç kadınlardan daha düşüktür.³³ Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (HKM) tarafından ABD'de 1989'dan bu yana toplanan kayıt verilerinden elde edilen yıllık raporlar yaşı YÜT ile başarı olasılığını etkileyen en önemli tek faktör olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir. Taze, donör olmayan yumurta veya embriyo kullanılan YÜT siklusları için, gebelik ve canlı doğum oranları 32 yaşın altındaki kadınlarda çok az farklılık gösterir, ancak bu oran yaş arttıkça neredeyse doğrusal bir şekilde istikrarlı olarak azalır. Başarı oranlarının siklus başına, oosit toplanması başına veya embriyo transferi başına hesaplanmasına bakılmaksızın, sonuç aynıdır. 2015 ABD ulusal verilerinin özetinde, yaşlı kadınlara daha fazla sayıda embriyo aktarılmasına rağmen, embriyo transferi başına canlı doğum oranı 35 yaş altındaki kadınlar için %46,5, 35-37 yaş için %38,4, 38-40 yaş için %27,4, 41-42 yaş için %15,5 ve 43-44 yaş arası kadınlar için %6,6 olarak belirtilmiştir.³³

Yardımcı üreme teknikleriyle olan canlı doğumların oranlarındaki yaşa bağlı düşüş, sadece azalmakta olan fertilitiyi yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda düşük riskini de artırır. Tıpkı ilerleyen yaşla birlikte fertilitite azalması gibi, klinik olarak tanınan düşük yapma insidansı da yaş ilerledikçe artar. **Doğal gebe kalma sikluslarındaki düşüş oranları genellikle 30 yaşından önce (%7-15) düşüktür ve yaşla birlikte artar; bu artış 30-34 yaşları için (%8-21) hafif düzeyde iken, 35-39 yaşları için (17- %28) ve 40 yaş ve üstü için (%34-52) belirgindir.**^{28,34-36} Aynı patern, YÜT ile olan gebeliklerde de gözlenmektedir. ABD'nin IVF sonuçlarının 2015 ulusal özetinde, düşük oranları, 35 yaşın altındaki kadınlar için %15'in altında iken, 40 yaşında yaklaşık %29 ve 44 yaş ve üstü kadınlarda %65 olarak belirtilmiştir.³³ Günlük idrar örneklerinin alınan sağlıklı genç kadınları kapsayan longitudinal çalışmalarda insan koryonik gonadotropini (hCG) monitörize edildiğinde, gerçek spontan düşük oranları (klinik olarak tanınmayan "biyokimyasal" gebelikler de dahil) önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya koydu.³⁷⁻³⁹ Tüm gebeliklerin %60'ına kadarında gastasyonel yaşa göre ilk 12 haftasında düşük olduğu ve tüm erken gebelik kayıplarının %20-40'nın tanınmadığı belirlendi. Gizli erken gebelik kaybı insidansının, yaşlı kadınlarda, genç kadınlardan daha yüksek olup olmadığı ise belirlenmemiştir. Eğer öyleyse, gerçek spontan düşük oranları ve yaş arasındaki ilişki daha da dramatik olabilir. Olmasa bile, 40 yaşın üzerindeki kadınlarda genel düşük (tanınan ve tanınamayan) riski %75'e yaklaşmakta veya aşmaktadır (**Şekil 25.1**).^{38,40}

Reproduktif Yaşlanma Fizyolojisi

Kadın fertilitesinde yaşa bağlı azalma ve geç çocuk doğurmaya yönelik toplumsal eğilimler, dikkatlerin üreme yaşlanmasının fizyolojisine odaklanmasına neden olmuştur. Böylelikle, foliküler tükenme hızı, üreme yaşlanmasının

neden(ler)e göre değişkenlik gösteren, önemli bir spontan iyileşme oranına sahiptir. **Tedavi olmadan canlı doğum yapma olasılığı, yaş ve infertilite süresinde artış ile beraber azalma gösterir.**³⁷⁸⁻³⁸³ Genel olarak, tedavisiz gebelik olasılığı, kadın partner yaşının her bir ek yılı için yaklaşık %5 ve her bir ek infertilite yılı için %15-25 azalır.³⁸⁰ **Spontan gebeliklerin en büyük çoğunluğu 3 yıl içinde ortaya çıkar; sonrasında, tedavisiz başarı prognozu nispeten zayıftır.** Daha önce gebe kalan çiftler, genellikle, hiç gebe kalmamış olanlardan daha iyi bir prognoza sahiptir. İnfertilite nedeni de tedavisiz başarı prognozunu etkiler, ancak bu, elbette değerlendirme olmadan belirlenemez. Tahmin edilebileceği gibi, en iyi prognoza sahip olgular, anovülasyon ve açıklanamayan infertilite tanısı almış olgulardır. Erkek faktörleri, tubal hastalığı ve endometriozisi olan çiftler için tedavisiz başarı olasılığı, hastalığın şiddetine göre büyük ölçüde değişir; prognoz hafif oligospermi, tubal adezyonlar ve hafif endometriozis için makul derecede iyidir. Erkek faktörleri, tubal obstrüksiyon ve endometriozis ciddi düzeyde ise tedavisiz başarı olasılığı oldukça zayıftır.

Bir veya daha fazla yıl, korunmasız düzenli cinsel ilişkiden sonra, gebe kalamayan tüm çiftlere değerlendirme önerilmelidir, ancak bir yıllık süre infertilite değerlendirmesi için önkoşul değildir. Bariz risk faktörleri varlığında, yani düzensiz veya seyrek menstrual kanamaları, pelvik enfeksiyon, cerrahi veya endometriozis öyküsü veya semen kalitesinde bilinen veya şüpheli yetersizlik bulunan erkek partnere sahip olanlarda ve ayrıca 6 aylık çabaya rağmen gebe kalamayan 35 yaş üstü kadınlarda daha erken değerlendirme için gerekçeler söz konusudur.^{1,384}

Gebe kalmak için aktif bir çaba gösterip göstermediklerine bakılmaksızın, gebelik isteyen herhangi bir çift eğitim verilmelidir. Üreme sürecini açıklamak, çiftlere normal siklus fekundabilitenin yaklaşık %20 (düşünülen çok daha düşük) olduğunu bildirmek ve gerektiğinde, yaş ve fertilitite arasındaki ilişkiyi tartışmak her zaman yararlıdır. Fertilitelerini henüz gerçekten test etmeyen ve belirgin bir sorunu olmayan ilgili çiftlerde, eğer istenirse, bazı temel ön değerlendirmeler yapılabilir. İyi bir anamnez, belirgin risk faktörlerinin tanımlanmasına veya dışlanmasına yardımcı olur. Ovulasyon ve semen analizi için olan testler kolay, ucuz ve minimal invazivdir ve en yaygın üreme problemlerinden bazılarını hızlı bir şekilde tanı konmasını sağlar. Ovaryan rezervinde azalma riski olan kadınlarda, ovaryan rezerv testi de yapılabilir, çünkü test sonuçları, ileri tetkik ve tedavinin ne zaman ve nasıl önerilmesi gerektiğini belirlemede yardımcı olabilir.

• • • İNFERTİL ÇİFTİN ÖN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnfertilite ile ilgili herhangi bir değerlendirme, belirli bir etiyolojiyi destekleyen semptomları veya bulguları belirlemeye yönelik ve değerlendirmenin en olası faktör(ler) üzerinde odaklanmasına yardımcı olan, dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır. Kadının partnerle ilgili anamnez ve fizik muayene bulguları **Tablo 25.2**³⁸⁴'te belirtilmiştir.

Tablo 25.2 Kadın Partner için Özgeçmiş Değerlendirmesi

Öykü

- Gravida, parite, gebelik sonuçları ve ilişkili komplikasyonlar.
- Siklus uzunluğu ve özellikleri ve dismenore başlangıcı ve şiddeti.
- Cinsel ilişki sıklığı ve cinsel işlev bozukluğu.
- İnfertilite süresi ve önceki değerlendirme ve tedavilerin sonuçları.
- Geçirilen cerrahi işlemler, endikasyonları ve sonuçları, pelvik inflamatuvar hastalık atakları veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonları içeren geçirilmiş veya şu an var olan tıbbi hastalıklar.
- Önceki anormal pap yayma sonuçları ve takip eden tedavi.
- Kullanılan ilaçlar ve allerjiler.
- Meslek ve tütün, alkol veya diğer maddelerin kullanımı.
- Doğumsal anomaliler, mental retardasyon, erken menopoza veya infertilite için aile öyküsü.
- Tiroid hastalığı, pelvik veya abdominal ağrı, galaktore, hirsutizm veya dispareni belirtileri.

Fizik Muayene

- Ağırlık ve VKİ.
- Tiroid bezinde büyüme, nodül veya hassasiyet.
- Meme salgıları ve özellikleri.
- Androjen fazlalığı bulguları.
- Pelvik veya abdominal hassasiyet, organ büyümeleri veya kitle
- Adnekslerde veya kul de sakta kitle, hassasiyet veya nodüllerite.

Düzensiz veya seyrek menstruasyon kanamaları olması, ovulasyon işlev bozukluğunu gösterir. Servikal intraepitelyal neoplazi için önceden uygulanmış tedavi veya mukopürülan servisit veya servikal stenozun gözlemlenmesi, serviksin engel oluşturabildiği nadir olguların belirlenmesine yardımcı olur. Önceki histeroskopik veya rekonstrüktif uterus cerrahisi öyküsü veya yakın zamanda gelişen menoraji semptomları, uterin kavitenin anormallliğini göstermektedir; daha önce komplike olmayan birinci ve ikinci trimester gebelik terminasyonları genellikle sonraki fertilitateyi olumsuz etkilemez.^{385,386} Dismenorenin şiddetlenmesi, yeni başlayan dispareni veya fokal hassasiyet veya cul-de-sac'ta nodülerite gibi fizik muayene bulguları endometriozisi düşündürmektedir. Pelvik enfeksiyon, septik düşük, rüptüre apandiks, ektopik gebelik, abdominal myomektomi veya adneksiyal cerrahi öyküsü, tubal veya peritoneal hastalık bakımından şüphe uyandırmalıdır.

Tarama Testleri

Serviks kanseri taraması, serviksi olan üreme çağındaki cinsel olarak aktif tüm kadınlar için önerilir. En son taramanın tarihi ve sonuçları belgelenmeli ve gerekirse yeni

(%5/siklus) tedavisiz izlenen 126 çiftten 34'ünde (%27) gebelik gözlenmiştir.

İki çalışmanın farklı sonuçları, infertilite süresinin, açıklanamayan infertilite tedavisi ile elde edilen sonuçlar üzerindeki etkisini tekrar vurgulamaktadır. Ortalama infertilite süresi 3.6 yıl olan çiftleri kapsayan ABD çalışmasında, gonadotropin ve IUI (%12/siklus) ile tedavi görenlerde fekundabilite, intraservikal inseminasyon uygulanan çiftlere (%3/siklus) göre %9 daha yüksekti ve ikinci gruptaki çiftlerin sadece %10'u gebe kaldı. Ortalama 2 yıl infertilite ve tedavisiz gebelik için daha iyi prognoza sahip olan çiftleri içeren Hollanda kaynaklı çalışmada,⁷⁹³ gonadotropin ve IUI (%4/siklus) alanların fekundabilitesi, tedavisiz izlenen çiftlerden (%5/siklus) daha iyi değildi ve tedavi görmeyen çiftlerin %27'si gebe kaldı. İki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, prognoz oldukça iyi olduğunda, gonadotropin ve IUI ile tedavinin çok az yararı olduğu ve prognozu kötü olanlarda ise çok az bir yararı olduğunu göstermektedir (her 11 tedavi siklusu için 1 ek gebelik).

Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir ABD çalışmasında, gonadotropin, klomifen veya letrozol ile ovaryan stimülasyonu ve IUI yapılan açıklanamayan infertilitesi olan 900 kadının (ortalama yaş 32.2 yıl, ortalama infertilite süresi 35 ay) 4 siklusa kadar randomize edildi.⁸¹⁷ Klinik gebelikler kadınların %35.5, %28.3 ve %22.4'ünde, canlı doğum sırasıyla %32.2, %23.3 ve %18.7'de; gonadotropin ile gebelik oranları, letrozol oranlarından anlamlı olarak daha yüksek iken (mutlak fark = -13.1, %95 CI = -20.3 ila -6.0, p = 0.001), tek başına klomifen ile elde edilen oranlardan daha yüksek değildi (-7.2, %95 CI = -14.7-0.2). CI = -14.7-0.2). Siklus başına gebelik oranları gonadotropin, klomifen ve letrozol ile sırasıyla %12.3, %7.9 ve %6.2 idi. Gonadotropin tedavisinin, klomifene göre daha olumlu sonuçlara eğilimli olmasına rağmen, ilkinde, %31.8'e kıyasla %9.4 (%22.4, %95 GA = %11.6 - %33.2) ile daha yüksek multiple gebelik oranı ile ilişkiliydi. Dikkat edilmesi gereken nokta, klomifen ve letrozol gruplarında sadece ikiz gebelikler olmakla birlikte, gonadotropin grubundaki 34 çoğul gebelikten 10'u üçüz gebeliktir. Bu çalışma, letrozolün, açıklanamayan infertilitede ovaryan stimülasyonu ve IUI siklusları için, tercih edilecek bir ajan olmadığını açıkça göstermektedir. Gonadotropin ve klomifeni karşılaştıran Belçika kaynaklı bir çalışmada, açıklanamayan infertilitesi olan 330 çifti (ortalama kadın yaşı 32 yıl, ortalama fertilite süresi 25.5 ay) siklus seviyesinde, düşük doz gonadotropin veya klomifen ile ovarian stimülasyon için randomize edilmiştir.⁸¹⁸ Gonadotropin başlangıç dozu 37.5-75 IU/gündü. Hem klinik gebelik (%14.4'e karşı %9) hem de canlı doğum oranları (%13.8'e karşı %8.7) gonadotropinle uyarılan sikluslarda anlamlı olarak daha yüksekti. İki grup arasında, çoklu canlı doğum oranları benzer (%6.5'e karşı %3.6) iken, geçersiz siklus oranı klomifen grubunda daha yüksekti.⁸¹⁸

Açıklanamayan infertilitede, gonadotropinlerin ve IUI tedavisinin sonuçları klinik olarak anlamlı iki soruyu gündeme getirmektedir. Birincisi, öncelikle klomifen ve IUI ile tedavi edilen, ancak, gebe kalamayan çiftlerde, gonadotropinler ve IUI ile tedavinin ne fayda sağlayabileceğine ilişkindir. Bu sorunun yanıtıyla ilgili tek veri,

doğrudan, yukarıda tarif edilen "FASTT" çalışmasından gelmektedir; bu çalışmada, klomifen ve IUI ile 3 tedavi siklusu sonrası gebe kalamayan, ancak gonadotropin ve IUI ile 439 siklus (%11/siklus) tedavi gören 169 çiftte 50 (%30) gebelik gözlenmiştir.⁸¹¹ Her ne kadar, siklus fekundabilitesi (%11/siklus) aynı popülasyonda (%9.5/siklus) klomifen ve IUI ile elde edilenden biraz daha yüksek olsa da, bu fark, özellikle, gonadotropinlerin daha pahalı olması, kompleksitesi ve kullanımıyla ilişkili riskler göz önüne alındığında, klinik olarak önemli değildir.

İkinci soru, klomifen ve IUI ile başarının multifoliküler gelişime bağlı olup olmadığı ile ilgilidir ve bu sorunun doğrudan yanıtlanmasına olanak veren güvenilir bir veri yoktur.

Bir dizi çalışma, açıklanamayan infertilite için, gonadotropin ve IUI ile tedavi edilen çiftlerde çeşitli adjuvan tedavilerin etkinliğini incelemiştir. Mevcut kanıtlar, bir GnRH agonisti ile ön tedavinin sonuçları iyileştirmedigini gösterirken,⁸¹⁹ sistematik bir değerlendirme ve meta-analize dayanarak, tedavi rejimine bir GnRH antagonistinin eklenmesinin olumlu etkisi olabileceği belirtilmiştir (OR = 1.4, CI = 1.1-1.8).⁸²⁰ Bununla birlikte, orijinal araştırmaların metodolojik kalitesi değişken olup bunlar heterojen popülasyonlar içermektedir. Sonuçlar da heterojendir. Bu nedenle gonadotropin IUI sikluslarında, GnRH antagonistlerinin rutin kullanımı doğru değildir.

Özet olarak, gonadotropinler ve IUI ile tedavi, uzun süreli (> 3 yıl) açıklanamayan infertilitesi olan çiftler için etkinliği çok düşük bir yöntemdir ve klomifen ve IUI tedavisi sırasında gebe kalamayan çiftlerde ve klomifen tedavisinin multiple foliküler gelişimi stimüle edememesi halinde, özellikle IVF'nin uygulanabilir bir seçenek olmadığı durumda, düşünülmelidir. Yukarıda bahsedilen iki büyük randomize çalışmanın sonuçlarına dayanarak, ilk alternatif olarak gonadotropinler ve IUI de kullanılabilir; bununla birlikte, çoğul gebelik ile ilgili kaygılar, genellikle bu yaklaşımı engeller.

Yardımlı Üreme Teknolojisi

Açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde, YÜT sikluslarına ilişkin gözlemler, olası nedenler hakkında sıklıkla fikir verebilir; çünkü uygulanan prosedürler, bilinmeyen değişkenlerin çoğunun üzerine gidilmesini ya da saf dışı bırakılmasını sağlar. Sperm ve oositler etkin bir şekilde birleştirilecektir. Fertilizasyon ve erken embriyonik gelişim doğrudan gözlemlenebilecek ve embriyo transferiyle embriyoların, endometriyal kaviteye ulaşması sağlanacaktır. Embriyoların kromozomal bileşimi ve endometriyal reseptivite, geriye kalan birkaç faktör gibi görünse de, bilinmeyenlerin listesi gerçekte çok daha uzundur.

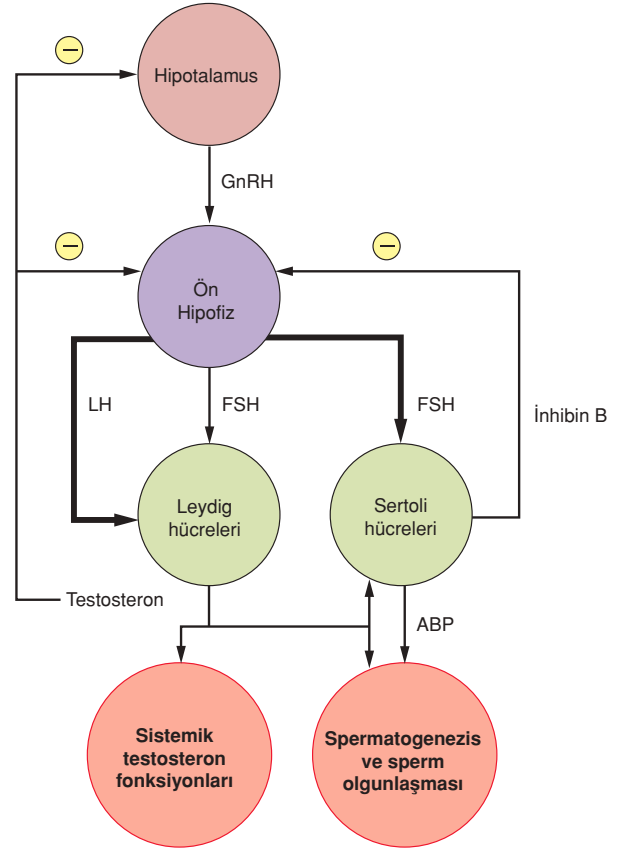
Birkaç çalışmada, YÜT, tedavi olmaksızın veya gonadotropinler ve IUI gibi farklı⁸²¹⁻⁸²⁵ tedaviler ile karşılaştırmıştır ve bunların sadece bazıları açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerle sınırlı çalışmalardır. 2015 ABD ulusal YÜT sonuçlarının özetinde, açıklanamayan infertilitesi olan (her yaştan) çiftler için siklus başına toplam canlı doğum oranı %29'dur.³³ Siklus bazında karşılaştırıldığında, IVF, ovaryan stimülasyonu ile IUI'dan açıkça daha

LH sekresyonu üzerine olan etkiden farklı olarak, fizyolojik testosteron seviyeleri FSH sekresyonunu baskılamaz. Bunun yerine hipofizer FSH sekresyonunun kontrolü inhibin tarafından sağlanır. Orşiektomi sonrasında FSH seviyelerinin progresif olarak yükselmesi, inhibinin keşfedilmesine neden olmuş bir gözlemdir. İnhibin B Sertoli hücrelerinden FSH stimülasyonuna cevap olarak sentezlenir ve salgılanır; spesifik olarak hipofizer GnRH aracılı FSH sekresyonunu inhibe eder.²⁷⁻²⁹ Kastrasyon yapılan erkek maymunlarda rekombinant insan inhibini tedavisi ile testosteron yokluğunda FSH düzeylerinde düzelme olduğu bildirilmiştir.³⁰ Sertoli hücrelerinden inhibin B salınımı, testosteron yolu ile indirekt olarak LH tarafından kolaylaştırılır. Bu şekilde Sertoli hücrelerinde inhibin B gen ekspresyonu inhibe edilir.³¹ İnhibin-A erkeklerde kayda değer miktarda sentezlenmez. Çalışma sonuçlarına göre, diğer lokal olarak üretilen büyüme faktörleri, nöropeptidler, vazoaktif peptidler ve bağışıklık sistemi kökenli sitokinlerin de yer aldığı otokrin/parakrin düzenleyici mekanizmalar, over foliküllerinin içerisindeki kompleks ilişkilere benzer olarak bu süreçte yer almaktadır.^{32,36} Testislerdeki Sertoli hücreleri overdeki Granüloza hücrelerinin analogu olup, Leydig hücreleri ise Teka hücrelerine benzer şekilde fonksiyon görür.

Spermatogenez başlatmak ve devam ettirmek için gereken FSH ve LH miktarının tanımlanması oldukça güçtür; çünkü doğal veya deneyle oluşturulmuş koşullardaki gözlemler çelişkili kanıtlar üzerine dayanmaktadır. LH beta alt birimi genini inaktive eden mutasyonu olan erkeklerde ve izole LH eksikliği olanlarda, bir miktar rezidü LH aktivitesi veya FSH stimülasyonu ile Sertoli hücre faktörleri yoluyla Leydig hücrelerinden testosteron üretimi dışlanamamasına rağmen³⁸ sadece FSH bile spermatogenez başlatmaya yetebilmektedir.³⁷ Buna karşın FSH reseptöründe inaktive edici mutasyonu olanlardaki³⁹ ve diğer izole FSH eksikliği olan erkeklerdeki^{40,41} düşük sperm üretimi LH bağlı testosteron üretiminin tek başına spermatogenez başlattığını düşündürmektedir. Ayrıca kandaki yüksek FSH konsantrasyonuna bağlı rezidü FSH aktivitesi de akılda tutulmalıdır.

Cinsel olgunluğa ulaşmamış maymunlarda düşük testosteron seviyelerinden farklı olarak ekzojen yüksek doz testosteron tüm spermatogenez siklusunu başlatabilir. Bu durum FSH'nın mutlak gerekliliğini gerektirmez⁴² fakat azospermik erkeklerde FSH – beta alt birimi mutasyonunun olması bunun aksini düşündürmektedir.^{43,44} Prepubertal başlangıçlı hipogonadotropik hipogonadizmi olan erkeklerde normal spermatogenez, insan koryonik gonadotropin (hCG, potent LH benzeri etkisi mevcuttur) ve insan menopozal gonadotropini (FSH içerir) kombine tedavisi ile başlatılabilir; ancak sadece HCG tedavisi ile başlatılamamaktadır⁴⁵ (Şekil 26.2).

Spermatogenezin devamlılığı için gerekenler benzer şekilde tartışmalıdır. GnRH antagonisti kullanılarak



• • • • •
ŞEKİL 26.2

gonadotropin sekresyonu tamamen durdurulmuş olan maymunlarda ekzojen FSH verilmesi hem testiküler hacmin, hem de spermatogoniumların azalmasını engellemekte olup bu durum primatlarda sadece FSH verilmesinin bir miktar da olsa spermatogenez sağladığını düşündürmektedir.^{46,47} FSH reseptöründe aktive edici mutasyonu (FSH stimülasyonu olmadan da çalışan) ve normal inhibin-B seviyeleri (FSH stimülasyonu gösteren Sertoli hücre belirteci)⁴⁸ olan, iyi huylu hipofizer tümörün çıkarılması için hipofizektomi yapılan (tüm endojen gonadotropin sekresyonunu durdurmak için) özel bir vakada fizyolojik olarak ekzojen testosteron replasman tedavisi (hipofizektomili erkeklerde spermatogenez desteklemede oldukça yetersiz bir yaklaşımdır) ile fertilitenin korunduğu gözlenmiştir. Böylelikle FSH'nın spermatogenezin devamlılığını sağlamada önemi anlaşılmıştır.⁴⁹ Buna karşın izole gonadotropin yetmezliği (düşük FSH ve LH seviyeleri) olan azospermik erkeklerde ekzojen insan koryonik gonadotropin (hCG) verilmesi ile fertilitenin düzelmesi, spermatogenezin başlatılması için LH stimüle testosteron üretiminin yetersiz olmasına rağmen devamı için yeterli olduğunu düşündürmektedir.⁵⁰ Puberteden sonra, erişkinlik döneminde hipogonadotropik hipogonadizm (ör, hipofiz tümörü nedeniyle) gelişen erkeklerde, spermatogenez durmakta fakat tek başına hCG tedavisi ile düzelebilmektedir.

potentlik normal prolaktin seviyelerine ulaşıldıktan 3-6 ay sonra gelişir, ancak semen kalitesindeki düzelme daha uzun sürer.^{458,459} Artmış semen kalitesi beklenen bir durumdur; fakat tüm erkekler normal sperm parametrelerine ulaşamayabilir. Hafif hiperprolaktinemisi olan ögonadal infertil erkeklerde dopamin agonist tedavisi prolaktin seviyelerini düzeltir; fakat semen kalitesi üzerine etkisi çok azdır.^{455,460} İnfertil erkeklerde fertil erkeklere oranla prolaktin seviyeleri biraz daha yüksek olmasına rağmen dopamin agonist tedavisinin öprolaktinematik idiyopatik oligospermili veya astenospermili erkeklerin semen kalitesini veya fertilitasını düzelttiğine dair kanıt yoktur.⁴⁶¹

Gecikmiş puberte ile ilgili sorunlar genelde üreme ile ilgili aktif bir ilgi olduğu dönemde ortaya çıktığı için; konjenital hipogonadotropik hipogonadizimli erkekler ilk olarak hCG (Leydig hücre testosteron üretimini stimüle eder) ve ekzojen testosteron ile tedavi edilir. Her iki yöntem de sekonder cinsel gelişimi başlatır; fakat hiçbirisi normal spermatogenez başlatamaz ya da sürdürmez.

Buna karşılık, sadece hCG (2,000-5,000 IU haftada üç kez) yetişkin dönemde gelişen hipogonadotropik hipogonadizimli erkeklerde yeterli spermatogenez başlatabilir.^{462,463} Tedavi her zaman FSH kullanılmadan sadece hCG'nin (LH'nın bir parçası olarak) verilmesi ile başlar. Bunun temel nedenleri: (1) hCG, Leydig hücrelerinde testosteron üretimini uyarır ve böylece spermatogenez uyararak ve desteklemek için gerekli olan yüksek intratestiküler sperm konsantrasyonu sağlanmış olur; (2) FSH tek başına spermatogenez uyararak için yeterli değil iken HCG yeterlidir;⁶³ (3) insan menopozal gonadotropin (hMG; hem FSH hem de LH içerir) veya rekonbinant FSH tedavisinin maliyetine göre sadece HCG tedavisinin yıllık maliyetinin oldukça düşük olmasıdır. Tedavi boyunca, ilk üç-dört aylık dönemde her 1-2 ayda serum testosteron düzeyi ölçülmeli ve hedef kan düzeyi 400 ile 900 ng/dL arasında olmalıdır. Bu sürelerde hedef değere ulaşamazsa hCG dozu ona göre ayarlanır. Bazı olgular 500 IU gibi çok az doza ihtiyaç duyarken bazı olgularda 10000 IU'ya ihtiyaç duyar. Belli aralar ile sperm sayımı yapılmalıdır. Çoğu olguda sperm sayısı 6 ay içinde normale döner ancak bazı olgularda tedavi süresini 24 aya kadar uzatmak gerekebilir;⁴⁶⁴ ancak düşük sperm konsantrasyonu fertiliteye engel değildir.⁴⁶⁵

Konjenital hipogonadotropik hipogonadizimli ve postpubertal endokrin bozukluğu olan hCG'ye cevap vermeyen erkeklerde normal spermatogenez başlatılmak için hCG ve insan menopozal gonadotropin (hMG, hem FSH hem de LH içeren) kombinasyonu veya saf FSH (75-150 IU 2-3 doza bölünerek haftalık verilir) verilir.^{63,466} Ekzojen testosteron ve FSH tedavisi ineftiktir çünkü normal spermatogenez için gereken yüksek intratestiküler testosteron seviyeleri oluşturacak etkinlikte değildir.⁶³ Sperm sayılarının değişken olmasından dolayı anlamlı bir cevap elde edilebildiğini anlayabilmek için en az aylık sperm sayımı yapılmalıdır. Sadece HCG tedavisi ile maksimum sperm konsantrasyonuna 6-24 ay içinde ulaşılabilir. Spermatogenez bir kez

hCG ve FSH/hMG kombine tedavileri ile oluşturulduktan sonra geniş aralıklarla idame hCG tedavisi verilir. Buna rağmen ileri bir FSH tedavisi olmazsa semen kalitesinde tekrar düşme olur.⁴⁶⁷

Hipogonadotropik hipogonadizimli erkeklerde hiperprolaktinemi, hipotalamik ve hipofizer kitle lezyonu yoksa hastalar ekzojen pulsatil GnRH ile tedavi edilebilir.^{468,469} Genelde taşınabilir, programlanabilen infüzyon pompası ile subkütan olarak normal erişkin erkek serum LH seviyelerine göre titre edilerek uygulanır.^{470,471} Pulsatil ekzojen GnRH tedavisi ile normal gonadotropin sekresyonunu başarılı şekilde düzeltir ve bu sayede testosteron üretimini ve spermatogenez başlatabilir. Endojen GnRH sekresyonu bozukluğu olan erkeklerde pulsatil GnRH tedavisi özel bir tedavi yöntemi olmasına rağmen; ekzojen pulsatil GnRH tedavisi pahalı, kullanışsız ve istenilen başarıya ulaşmak için uzun süre kullanılması gereken bir tedavidir. Normal serum gonadotropin seviyelerine tedaviye başladıktan bir haftadan kısa bir süre sonra ulaşılır, normal serum testosteron seviyeleri birkaç haftada elde edilir fakat spermatogenezin uyarılması oldukça uzun zaman alır.^{472, 473} Pulsatil ekzojen GnRH tedavisi başladıktan bir yıl sonra spermatogenezin gözlemlendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur; ama maksimum testiküler büyüme, spermatogenez ve fertiliteye 2 yıllık tedaviden sonra ulaşılır. Tedaviye cevabın iyi olmasını belirleyen klinik durumlar: postpubertal başlangıçlı hipogonadotropik hipogonadizm, kriptorşidizmin yokluğu ve serum inhibin B konsantrasyonunun 60 pg/mL'nin üzerinde olmasıdır.^{469,474} Pulsatil GnRH ve gonadotropin tedavisi spermatogenezisi indüklemeye açısından benzer etkinliğe sahiptir.^{475,476}

Ögonadotropik Hipogonadizm

Ciddi oligospermisi (<5 milyon/ml), düşük testosteron seviyeleri (300 ng/mL'den az), anormal derecede düşük testosteron (ng/ml) / östradiol (pg/ml) oranı (10'dan az) olan erkekler aromataz inhibitörlerinden fayda görebilir. Bu erkeklerde tedavi (testolaktin 50- 100 mg günde iki kez, anatrozol 1 mg günlük) oranları düzeltilebilir ve semen kalitesini arttırabilir.^{422,423}

Hipergonadotropik Hipogonadizm

Hipergonadotropik hipogonadizimli infertil erkeklerin semen kalitesi ve fertilitasının herhangi bir tıbbi tedavi yöntemi ile düzeltileceğine dair bir kanıt yoktur. Spermatojenik yetmezliğin tamamen geliştiği erkeklerde, tek tedavi seçeneği donör spermi ile inseminasyon veya evlat edinmedir. Çok ciddi oligospermisi olanlarda, ICSI ile IVF başarı için gerçekçi bir yoldur. Ancak öncesinde de açıklandığı gibi kuvvetle öncül genetik değerlendirme önerilmektedir.

Retrograd Ejakülasyon

Retrograd ejakülasyonu olan erkekler, semptomatiklerle (imipramin 25 mg günde iki kez veya 50 mg yatmadan önce, psödoefedrin 60 mg veya efedrin 25-50 mg

Ovulasyon için kullanılan diğer basit bir test ise üriner LH salınımını saptamaktır. Bu durum LH piki olduğu zaman yüksek LH seviyelerini tespit etmek üzere dizayn edilmiş ve her yerde bulunabilir olan evde üriner LH kitleri sayesinde kolaylaşmıştır. Evde uygulanabilen daha sofistike bir test ise LH pikine bağlı östrojen artışını ölçmektir. Seri transvajinal ultrasonografi ovulasyon olduğu zamanda kullanışlı olabilir fakat gereksizdir ve her zaman anovulasyonu göstermeyebilir. Rüptüre foliküller sıvı ile dolabilir ve dominant olmayan bir folikül takip edilip yanlışlıkla dominant folikül gözden kaçabilir.

• • •

OVULATUAR BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRILMASI

Anovulasyon açısından değerlendirme tamamlandıktan sonra hemen hemen tüm kadınlar Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterlerine göre sınıflandırılırlar.⁷ Hiperprolaktinematik anovulasyon dördüncü ve spesifik bir kategori olarak değerlendirilmektedir.

WHO Grup I: Hipogonadotropik Hipogonadal Anovulasyon

Bu grup anovulatuvar kadınların %5-10'unu oluşturur ve GnRH yokluğu, anormal GnRH salınımı veya GnRH'una pitüiter insensitiviteye bağlı olarak düşük ya da düşük-normal FSH ve düşük östrojen konsantrasyonları ile kendini gösterir. Hipotalamik amenoreli kadınlara örnekler: fiziksel, nutrisyonel ya da emosyonel strese bağlı; yoğun egzersiz; kilo kaybı; anoreksiya nervosa ve bunun varyantları; Kallmann sendromu ve izole gonadotropin eksikliğidir. Bu gruptaki kadınlara hipotalamik-pitüiter görüntüleme bir kitle lezyonu varlığını dışlamak için önerilmektedir.

WHO Grup II: Normogonadotropik Normoöstrojenik Anovulasyon

Bu grup anovulatuvar kadınların %75-85'ini oluşturan en geniş gruptur ve normal serum FSH ve östrojen seviyeleri, normal veya artmış LH seviyeleri ile karakterizedir.⁸ En sık görülen örnek verilebilecek hasta grubu ara sıra ovule olabilen PKOS'lu kadınlardır. PKOS'lu kadınlar kardiyovasküler hastalıklar ve glisemik durum açısından değerlendirilmelidir.⁹

WHO Grup III: Hipergonadotropik Anovulasyon

Bu grup anovulatuvar kadınların %10-20'sini kapsar ve bu hastalar çoğunlukla yüksek FSH ve düşük AMH konsantrasyonları ile karakterizedir; hepsi değil ama çoğu amenoreiktir. Bu gruba klasik örnek ise foliküler erken

tükenmeye bağlı prematür ovaryan yetmezlik olanlardır ve ovulasyon indüksiyonuna çok az yanıt verirler.

Hiperprolaktinematik Anovulasyon

Anovulatuvar kadınların %5-10'unda gonadotropin salınımını inhibe eden hiperprolaktinemi vardır. Bunun sonucu olarak serum FSH değerleri düşük ya da düşük-normal ve serum östrojen seviyeleri görece olarak düşük olmaya meyillidir. Hiperprolaktinematik kadınların çoğu oligomenoreik ya da amenoreiktir. Hiperprolaktinemi eşlik eden hipotiroidizme ya da ilaçlarla ilişkilendirilemez ise kitle lezyonunu ekarte etmek için hipotalamik-hipofizer görüntüleme endikedir.

• • •

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE TEDAVİ

Anovulasyon sebepleri çok sayıda ve çeşitlidir. Tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, adrenal hastalıklar, hipofizer ya da ovaryan tümörler, yeme bozuklukları, aşırı kilo kaybı ya da egzersiz, PKOS ve obezite ovulatuvar bozukluklar ile sıkı ilişkilidir. Eğer saptanabilirse tedavi altta yatan nedene yönelik olmalıdır; çünkü spesifik tedavilerin başarılı olma şansı yüksektir ve tanınmaz tedavi edilmezse uzun dönem sağlık problemleri yaratabilir.

Tüm anovulatuvar kadınlar, hem ovulasyon indüksiyonu öncesi önemli bir patolojiyi dışlamak hem de en başarılı tedavi rejimini belirlemek için en azından bazı temel değerlendirmeleri hak ederler. Bölüm 10'da amenore ve galaktorenin sebepleri ve yönetimi anlatılmaktadır. Bölüm 11 ve 12'de PKOS ve hirsutizmin patofizyolojisi ve tedavisi tartışılmaktadır. Bölüm 15'te anormal uterin kanamanın değerlendirilmesi tarif edilmiştir. Anovulatuvar kadınlar en azından tiroid hastalıkları (serum TSH) ve hiperprolaktinemi açısından taranmalıdır; çünkü her ikisi de ileri değerlendirme ve spesifik tedavi gerektirir.¹⁰⁻¹² Menstrüel hikayeye bağlı olarak endometrial örnekleme de gerekebilir; çünkü kronik anovulasyon endometrial hiperplazi için artmış risk ile ilişkilidir. Persiste eden endometrium kalınlığı, uzamış amenore, anormal vajinal kanama veya aşırı kilo durumları PKOS'lu kadınlarda endometrial kanser açısından değerlendirme gerektirir.⁹

Glisemik durum değerlendirmesi tüm PKOS'lu kadınlarda ilk değerlendirmede yapılmalıdır. VKİ 25kg/m²'den yüksek olan; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ya da gestasyonel diyabet hikayesi olan; ailede tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon hikayesi olan; veya yüksek riskli etnik kökenden gelen hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) önerilmektedir.⁹ OGTT, bozulmuş glukoz toleransı ve erken tip 2 diyabet için önerilen metot olsa da açlık kan şekeri ya da HbA1C ölçümü diğer durumlar için yeterlidir.⁹ OGTT'de 75 gr oral şeker yüklemesinden 2 saat sonra ölçülen kan şekeri düzeyinin 140-199mg/dL arasında olması bozulmuş glukoz toleransına işaret ederken, 200

Aromataz İnhibitörü Tedavi Rejimleri

Bugüne kadar yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda, 5 günlük intervalde letrozol (günlük 2.5–7.5 mg) ve anastrozol (günlük 1 mg) uygulanmıştır. Tek doz anastrozol tedavisi ile 5 gün klomifen tedavisini karşılaştıran bir faz II randomize kontrollü çalışma anastrozol ile anlamlı olarak daha düşük ovulasyon oranları bildirdi ve sponsor şirket ilacın geliştirilmesini durdurdu.²⁰³ Bu nedenle, letrozol, ovulasyon indüksiyonunda en çok çalışılan ve en sık kullanılan aromataz inhibitörüdür.

Letrozol oral olarak uygulanır, tipik olarak spontan veya progestinle indüklenmiş mens başlangıcından sonraki üçüncü ila beşinci günde başlanır. Ovulasyon ve konsepsiyon oranları ve gebelik sonuçları, 3 ila 5. siklus günleri arasında herhangi bir yerde başladığında benzerdir.²⁰⁴ Amenore olan kadınlarda tedavi endometrial dökülme indüklenmeden hemen başlayabilir; ancak gebelik ekarte edilmelidir. Letrozol için başlangıç dozu 5 gün boyunca günde 2.5 mg'dır. 2.5 mg / gün ovulasyonu indükleyemezse, doz 5 gün boyunca maksimum 7.5 mg/güne kadar 2.5 mg artışlarla arttırılabilir. Letrozol ile ilgili yayınlanmış kanıtlar olmamasına rağmen, doz artışları, klomifenle yapılan stair-step protokolü gibi kanama indüklenmeden aynı sıklısta yapılabilir.⁹⁹ Klomifene dirençli kadınlarda (günlük 100 mg) letrozolle 5 ya da 10 günlük tedaviyi (sırasıyla günlük 5 mg ve 2.5 mg, 1. siklus gününde başlanarak) karşılaştıran bir çalışmada uzun süreli tedavi rejimi alan kadınlarda anlamlı olarak daha fazla preovulatuvar folikül (3.0 ve 1.8) ve daha yüksek gebelik oranları (%17.4 ve %12.4) gözlenmiştir.²⁰⁵

Letrozole yanıtı belirlemek için spontan veya klomifenle indüklenmiş ovulasyon teşhisi için kullanılan aynı yöntemler kullanılabilir. Ovulasyonun monitörize edilmesi ve trigger'ın gerekli olup olmadığı ve monitörizasyon ve fertiliteye yönelik ilişki olmadan elde edilen sonuçları iyileştirip iyileştirmediği tartışmalıdır. Ancak, ovulasyonu teyit etmek ve ovulasyon elde etmek için gerekli uygun doz artışlarına izin vermek için ilk siklusu foliküler fazında monitörize etmek tedbirli olabilir.

Aromataz İnhibitörleri Tedavi Sonuçları

Çok sayıda çalışma, belgelenmiş bir klomifen direnci olmayan anovulatuvar kadınlarda letrozol ve klomifeni karşılaştırmıştır. En büyük çalışma 5 siklusa kadar, ovulasyon triggerı olmaksızın, letrozol (günlük 2.5 mg başlanıp ovulasyon olmadığı takdirde maksimum 7.5 mg/güne çıkılarak) veya klomifen (günlük 50 mg başlanıp 150mg/güne çıkılarak) almak üzere randomize edilmiş 750 hastayı içermektedir. Letrozol grubunda, kadınların önemli ölçüde daha yüksek bir kısımda ovulasyona (%88.5 ve %76.6, RR = 1.16; 1.08–1.24) ulaşıldı ve ovulasyonların toplam tedavi siklusları üzerindeki oranı anlamlı olarak daha yüksekti (%61.7 ve %48.3, RR = 1.28; 1.19–1.37). Kümülatif gebelik (%27.3 ve %21.5) ve canlı doğum (%27.5 ve %19.1, RR = 1.44; 1.10–1.87) oranları da letrozol tedavisi ile anlamlı derecede yüksekti.²² Hiç ovulasyon indük-

siyonu almamış, PKOS'lu anovulatuvar 100 kadını alan bir randomize çalışma da, klomifen (100 mg/gün) alanlara göre letrozol (5 mg/gün) ile anlamlı olarak daha yüksek ovulasyon (%60 ve %32) ve gebelik oranında anlamlı olmayan bir artış (%26 ve %14) bildirmiştir.²⁰⁶ 2018 yılına ait bir sistematik derleme, letrozol ile klomifenden (OR = 1.79; 1.42–2.25) önemli ölçüde daha yüksek canlı doğum oranları bildirmiştir.¹⁸⁴ Letrozolün yararlı etkisi, vücut kitle indeksinden bağımsız görünmektedir, yani, artan BMI ile toplam canlı doğum oranları azalsa da, letrozol, BMI kategorileri arasında klomifenden daha iyi performans göstermektedir.^{22,184} Gebelik başına düşük (OR = 0.96; 0.65–1.42) ve çoğul gebelik oranları (OR = 0.61; 0.41–1.16) letrozol ve klomifen ile indüklenmiş sikluslar arasında da benzerdir.¹⁸⁴ **Mevcut kanıtlar, letrozolün PKOS'lu anovulatuvar kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak ajan olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.**

Anovulatuvar klomifene dirençli kadınları içeren çalışmada, letrozol (günlük 2.5 mg) ve hCG (önde giden follikül > 20 mm) ile tedaviden sonra 9/12 hastada (%75) ovulasyon gözlemlendi, üçü gebe kaldı (iki tekiz doğumla sonuçlanan) ve hepsinde normal endometrial proliferasyon gözlemlendi.¹⁸² **Aromataz inhibitörleri, klomifen tedavisine yanıt olarak ovulasyon sağlanamayan anovulatuvar kadınlarda da etkili olabilir.**

Aromataz inhibitörleri, klomifene yanıt veren ancak çok zayıf endometrial proliferasyon sergileyen kadınlar için de düşünülebilir. Gerçekten de, letrozol anlamlı olarak daha kalın bir endometrium ile ilişkilidir; bununla birlikte, ortalama fark sadece 1.39 mm'dir (%95 CI = 2.27–0.51).¹⁹⁶ **Tüm çalışmalarda ultrasonografi ile monitörizasyon yapılmıştır ve büyük çoğunluğunda hCG ile adjuvan tedavi kullanılmıştır, bu nedenle başarıya ulaşmak için tedavi rejimine yapılan bu eklemelerin gerekli olup olmadığı belirsizdir. Gerekli değilse, gonadotropin tedavisinin alternatiflerine göre, tedavinin kompleksliğinin, risklerinin ve maliyetinin daha az olması, klomifene dirençli anovulatuvar kadınlarda aromataz inhibitörü ile bir tedavi denemesini haklı çıkarmayı kolaylaştırır.**

Yan Etkiler

Letrozol genellikle iyi tolere edilir ve letrozolün en yaygın yan etkileri baş ağrısı ve kramplardır. Letrozol alan kadınlar, klomifen alan kadınlara göre daha fazla yorgunluk (%20) ve baş dönmesi (%12) bildirmektedir.²² Bununla birlikte, sıcak basmaları letrozol ile daha az yaygındır (%20.3 vs. %33.0).²²

Riskler

Ovulasyon indüksiyonunun major riski, çoğul gebelik meydana gelmesidir. Letrozolün kesilmesini takiben serum FSH seviyesinde hızlı bir düşüş beklense de, monofolliküler gelişim insidansı ve çoğul gebelik riski klomifen ile benzerdir.¹⁸⁴ Çoğul gebelik riski yaklaşık %3–7'dir. Ço-

kunditesi, normal fertil kadınlarınkine eşittir ve kümülatif gebelik oranları 6-12 tedavi siklusu sonrasında %80 ya da daha fazlasına ulaşabilir.^{447,449,459,461} İkincide siklus fekunditesi ve kümülatif gebelik oranları kısmen daha düşüktür, ovulasyon başarılı bir şekilde indüklendiği ve GnRH agonistleri ile ön tedavi yapıldığı zaman ovulasyon oranları gelişir.^{447,449,459}

Genel olarak pulsatil GnRH tedavisi egzojen gonadotropin ile tedavi edilen PKOS'lu kadınlar ile karşılaştırıldığında ovulasyon ve gebelik oranlarında başarı sağlayabilir,⁴⁶⁰ ancak ögonadotropik klomifen dirençli anovulatuvar kadınlarda bu iki tedavinin nasıl karşılaştırılacağı net olmayan önemli bir klinik sorudur çünkü bu popülasyonda tedavilerin göreceli etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Küçük bir randomize kontrollü bir çalışmada GnRH agonist supresyonundan (3 hafta veya daha uzun süre günlük 400 mg nafarelin) sonra yapılan pulsatil GnRH (10–20 µg/90 dakika) tedavisi ovulasyon indüksiyonundan birinci basamak tedavi olan iki üç siklusun üstünde klomifen sitrat tedavisi (günlük 50–150 mg, 3–7. siklus günleri) ile karşılaştırıldığında, her iki grupta benzer ovulasyon ve gebelik oranları olduğu gözlenmiştir.⁴⁵⁰ Bu veriler bir kez daha, daha karmaşık ve yüksek maliyetli olan GnRH pompa tedavisini ya da egzojen gonadotropin tedavisini içeren ovulasyon indüksiyon rejimlerinin, oral antiöstrojenler ile ovulasyonun başarısız olduğu durumlara saklanmasıyla daha iyi olduğunu vurgulamaktadır.

Belirlenen etkili bir tedavi rejimi sonrasında daha az ya da hiç takip gerektirmemesine ek olarak, pulsatil GnRH tedavisinin egzojen gonadotropin tedavisine üstün olan bir diğer avantajı nadiren multiple folikül geliştirme ve ovulasyona sebep olmasıdır; çoğul gebelik riski büyük ölçüde azalmıştır ve ovaryan hiperstimülasyon riski neredeyse tümüyle elimine edilmiştir. 2017'ye ait bir sistematik derleme, topladığı çoğul gebelik insidans verilerini %3,35 (%95 CI = %0,03–20,44, 3 randomize kontrollü çalışma) ve %5,67 (%95 CI = %3,96–7,8, 29 gözlemsel çalışma) olarak raporlamıştır.⁴⁵⁸ Değişik ovulatuvar hastalığı bulunan 300 kadının GnRH ile stimüle edilmiş 600 siklusunda 100'den fazla gebeliğin raporlandığı tek merkezli bir çalışmada, sadece 4 çoğul gebelik (insidansı %4, bir üçüz ve üç ikiz gebelik) raporlanmıştır ve orta şiddette veya şiddetli ovaryan hiperstimülasyon olgusu gözlenmemiştir.⁴⁴⁷ GnRH ile indüklenmiş konsepsiyon sikluslarındaki çoğul gebelik riski klomifen tedavisi ile ilişkili olanlarla (%5-8) ve egzojen gonadotropin tedavisi alan anovulatuvar kadınlarla (yaklaşık %15) karşılaştırıldığında %40-75 daha düşüktür. 2.029 siklus içeren 29 çalışmanın metaanalizinin sonuçlarına göre toplanan OHSS insidansı %1,86'dır (%95 CI= %0,79-3,37).⁴⁵⁸

Egzojen GnRH ile indüklenmiş konsepsiyon sikluslarında spontan düşük insidansı yaklaşık %30'dur.^{447,459} Egzojen gonadotropin tedavisi sonucunda oluşan gebeliklere dair çalışmaların çoğunda gözlemlendiği üzere³⁴¹⁻³⁴³ düşük oranları hipogonadotropik hipogonadizmi olan-

larda en az (<%20) ve PKOS'lu olanlarda en yüksektir (%40'tan fazla).^{445,447,459}

Birlikte ele alındığında, pulsatil egzojen GnRH tedavisi ile elde edilen sonuçlar, hipogonadotropik hipogonadizmi olan infertil anovulatuvar kadınların tedavisinde tercih edilmesi gereken ilaç olduğunu desteklemektedir.^{447,459} Birkaç klinisyen metodu denemiş ve ne yazık ki bazı kadınlar mevcut olan alternatifleri değerlendirince bu tedavinin çekiciliğini sorgulamışlardır.

• • • DOPAMİN AGONİSTLERİ

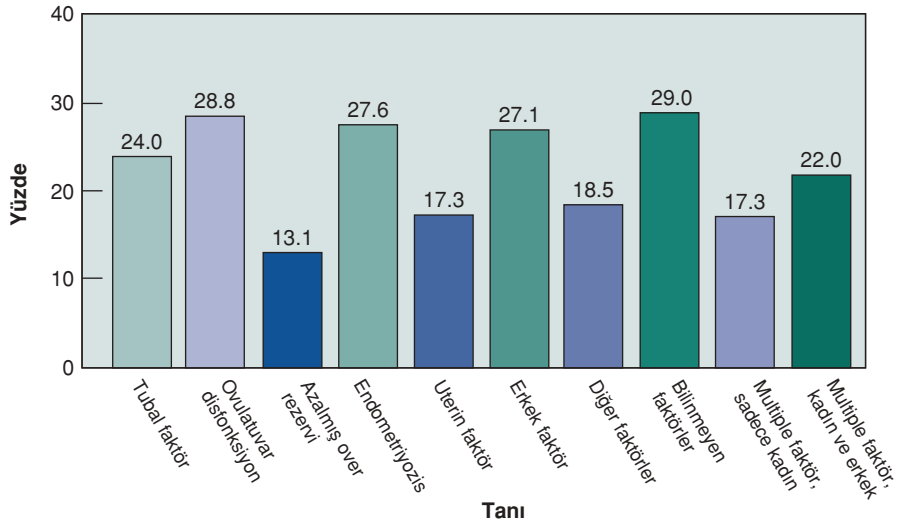
Hiperprolaktinemi ve dopamin agonistleri ile tedavisi, başka bir bölümde, amenore ile ilişkilerini içeren kısımda uzun uzun değerlendirilmiştir (Bölüm 10). Önceki tartışmadaki konu ile ilgili detaylar, bu kısımda ovulasyon indüksiyonu için dopamin agonistlerinin kullanımına odaklı geniş bir tartışmada tekrar özetlenmiştir.

Klinik kullanımda en yaygın iki dopamin agonisti bromokriptin ve kabergolin'dir. Her ikisi de dopamin reseptörlerine bağlanarak dopamin davranışlarını taklit eden ergo alkaloidler grubundadır. Bromokriptin'in oral dozundan sonra serum konsantrasyonları 1-3 saatte pik yapar ve uygulamadan 14 saat sonra çok az bir kısmı dolaşımda kalır; 2,5 mg oral dozu genellikle prolaktin düzeylerini 12 saate kadar düşürür.⁴⁶² Aynı doz bromokriptin vajinal yolla uygulandığı zaman, yaklaşık 10-12 saat sonra pik etkiye ulaşır, 12 saat ilave etki oluşturur.⁴⁶³ Kabergolin dopamin reseptörlerine yüksek afinitesi olan daha uzun etkili bir dopamin agonistidir. Tek doz Kabergolin 7 gün ya da daha uzun süre prolaktin sekresyonunu etkili şekilde baskılar.⁴⁶⁴

Endojen hipotalamik dopamin gibi, agonistleri de hipofizer laktotrop prolaktin sekresyonunu direkt baskılar. Dopamin agonist tedavi, serum prolaktin seviyelerini normal aralığa düşürerek hiptalamik-hipofizer-ovaryan aksın hiperprolaktinemisinin pulsatil GnRH sekresyonu üzerine supresif etkiden kaçmasını ve normal işleyişe dönmesini, böylece de ovulatuvar fonksiyonların geri kazanılmasını sağlar. Prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarının dopamin etkilerine hassas olması sebebiyle, agonistler hiperprolaktinemili kadınlarda hipofiz adenomu olsun ya da olmasın etkilidir.⁴⁶⁵

Dopamin Agonist Tedavisinin Endikasyonları

Gebe kalmak isteyen, ovulatuvar disfonksiyonu bulunan hiperprolaktinemili infertil kadınlarda, tedavi seçeneği dopamin agonistleridir. Bazı hiperprolaktinemili kadınlar klomifen tedavisine cevap veriyor olsa da çoğu vermez çünkü hiperprolaktinemisinin nöroendokrin sonuçları genellikle klomifenin tedavi edici etkilerini bozar.



*Yüzdelerin toplamı %100'den büyüktür çünkü her siklus için birden fazla tanı rapor edilebilir.

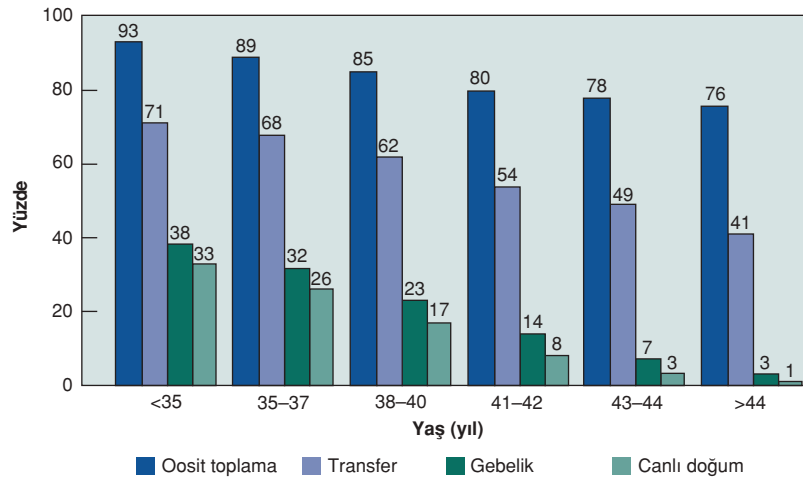
ŞEKİL 28.2

Birçok araştırmanın sonucunda elde edilen kanıtlara göre IVF ile elde edilen başarı oranlarındaki yaşla ilişkili azalmanın temel sebebi yaşlanan oositlerdeki artmış anöploidi prevalansıdır¹⁴⁰⁻¹⁴³ ve bu durum ART ile elde edilen gebeliklerdeki düşük oranlarına yansır: 35 yaşının altında %15'ten az, 38 yaşında %20, 40 yaşında %29 ve 44 yaşının üzerinde neredeyse %60'tır (Şekil 28.3).⁵ 45-49 yaş arasındaki kadınları içeren IVF sikluslarının olduğu bir vaka serisinde, 70/231 siklus (%30) oosit toplanmadan önce iptal edilmiş, 34/161 oosit toplanma (%21) gebelik ile sonuçlanmış, fakat sadece 5/34 gebelik (%15) ve 5/231 siklus (%2) canlı doğumla sonuçlanmıştır (Şekil 28.4).¹⁴⁴

Over Rezervi

Birleşik Krallık'ta 1991-2008 arasında 17 yılı aşan periyotta 400,135 IVF siklusunu dahil eden retrospektif bir analiz, oosit sayısı ile canlı doğum oranları arasında, artan

oosit sayısı (yaklaşık 15'e kadar) ile artan güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.¹⁴⁵ Aynı çalışmada, 15-20 oosit arasında canlı doğum oranları plato çizmiştir ve 20 oositten sonra da azalmıştır. Bu azalmanın, oositlerin stimülasyonunun yan etkisinden çok, hiperstimüle sikluslardaki bozulmuş endometrial reseptiviteye bağlı olması daha olasıdır. Toplanan oosit sayısının temel belirleyicisi over rezervidir. Over rezervi, genel olarak mevcut ovaryan folikül havuzunun büyüklüğü ve kalitesi olarak tanımlanır ve bunu ölçmenin metodları detaylı olarak Bölüm 25'te tartışılmıştır. Kısaca özetleyecek olursak, herhangi bir kadında, genetik olarak belirlenmiş ve yaşamboyu azalmaya mahkum olan toplam oosit sayısı, doğumda yaklaşık olarak 1-2 milyon, pubertede yaklaşık olarak 300,000, 40 yaşında 25,000 ve menapozda 1,000'den azdır.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Foliküler tüketimin oranı sabit değildir ve mevcut foliküllerin sayısı azaldıkça giderek artmaktadır.¹⁴⁹⁻¹⁵² Mevcut foliküler havuz büyüklüğü azaldıkça, dolaşımdaki inhibin B dü-



ŞEKİL 28.3

iğneyi ve bağlantılı tüpü solüsyon ile yıkamak oosit verimini maksimize etmeye yardımcı olur. Abdominal baskı ile mobil over stabilize edilebilir veya over aspirasyon için daha uygun bir lokasyona getirilebilir. Uterusun arkasında yapışık overlere sıklıkla kontralateral taraftan ulaşmak daha kolaydır fakat uterusun bir kısmına denk getirmeden girmek zor olabilir.⁵¹⁴ Özellikle, toplanan oositlerin sayısı yeterli olduğunda bazı folikülleri aspire etmeden bırakmak daha akıllıca olabilir.

“Empty folikül sendromu”, normal multifoliküler gelişime rağmen oositlerin toplanmasında başarısızlıktır ve siklusların %0.5-1’inde meydana gelir.⁵¹⁵⁻⁵¹⁷ hCG planlanandan daha geç uygulanmışsa⁵¹⁸ veya uygulanması unutulmuşsa⁵¹⁶ gözlenebilir ve nadiren de olsa ticari olarak hazırlanmış hCG’lerde biyolojik aktivitede azalma sonucu meydana gelebilir.⁵¹⁹⁻⁵²¹ Enjeksiyondan 36 saat sonra serum hCG düzeyleri genellikle 100 ve 300 IU/L arasında değişir.⁵²⁰ Rekombinant hCG ve agonist tetikleme kullanımında artışa rağmen, empty folikül sendromu benzer oranlarda meydana gelmektedir.^{480,522} Agonist tetikleme yapılan kadınları içeren bir seride, bütün empty folikül sendromu vakalarının, agonist uygulamasından 8-12 saat sonra LH düzeyleri 15 IU/L’nin altında ölçülen kadınlarda olduğu görülmüştür.⁴⁸⁰

Oosit toplama işleminin ciddi komplikasyonları çok sık değildir. İğne giriş yerinde sınırlı vajinal kanama, rölatif olarak yaygındır (%8) ve bazen sütür gerektirse de genellikle kısa süreli baskı ile kontrol altına alınır.⁵⁰⁷ Overden akut kanama veya uterin, ovaryan veya iliak damarların zedelenmesine bağlı kanama veya hematoma nadirdir (%0.04-0.07).⁵⁰⁷ Postoperatif pelvik enfeksiyon insidansı, profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmadığında bile çok düşüktür (%0.3-0.6) ve olduğunda neredeyse yarısı işlemden 1-6 hafta sonra tuboovaryan abse olarak gelir.^{77,506,507} Ovaryan endometriomasi olan kadınlar ve salpenjit öyküsü olan kadınlar en yüksek riske sahiptir.^{73-75,77,523-525} Toplanan oosit sayısının fazla olması, işlemin toplam süresinin ve her toplanan oosit için ortalama sürenin uzun olması, cerrahın tecrübesinin az olması ve düşük BMI olan genç hasta olması diğer risk faktörleridir.⁵²⁶ Bildirilen diğer nadir komplikasyonlar; dermoid kist rüptürü,⁵²⁷ sakral ven laserasyonu,⁵²⁸ ve lumbosakral osteomyelittir.^{529,530}

Oosit Maturasyonu

Toplanan oositlerin %20-30 kadarı, hCG uygulandığı zaman kohorttaki foliküllerin değişen boyut ve matüritesini yansıtarak toplama zamanında immatür olabilir. Oosit matüritesinin doğru olarak değerlendirilmesi, fertilizasyonun zamanlaması açısından özellikle de ICSI uygulanacaksa önemlidir.

Doğal sikluslardaki LH piki gibi, hCG, ilk mayotik bölünmenin profaz I’inde bekleyen primer oositlerin mayozunun devamını tetikler. Oosit matürasyonu genel olarak, kumulus kitlesinin genişlemesi, korona hücrelerinin

radıansı, granüloza hücrelerinin boyutu ve kohezyonu ve oositin şekli ve rengi ile belirlenebilir. ICSI hazırlığında olduğu gibi kumulus kitlesi çıkarıldığı zaman, oosit birinci polar cisimcik ve germinal vezikül (nükleer membran) varlığı veya yokluğuna göre değerlendirilir.

Matür oosit (metafaz II), birinci polar cisimciğini atmıştır ve ikinci mayozun dinlenme fazındadır. Kumulus hücreleri tipik olarak genişlemiş ve lüteinize olmuştur ve korona radiata “sunburst paterni” görünümündedir. Ortalama matüritede bir metafaz I oositin, polar cisimciği ve daha dens kumulus hücreleri yoktur fakat germinal vezikül ve nükleolus kaybolmuştur. Metafaz I oositlerin fertilizasyon öncesi kültürde ek süreye ihtiyaçları vardır ve birinci polar cisimciğin atılmasını kaydetmek için periyodik olarak muayene edilmelidir. Profaz I oosit, gross olarak immatürdür ve daha az kumulus hücreleri içeren ve belirgin germinal vezikülü ve nükleolusu olan kompakt korona izlenir. Germinal vezikülün (GV) çözünmesi birinci mayozun devam ettiğinin göstergesidir.

In Vitro Matürasyon

İnsan oositleri, foliküler gelişimin erken antral evresinde en büyük boyutlarına (100-200 µm) ulaşır. Bir oositin, mayozu devam edip tamamlama kabiliyeti foliküler çapıyla ilişkilidir.⁵³¹⁻⁵³³ Küçük antral foliküllerden toplanan olgunlaşmamış oositler kültürde zamanla olgunlaşabilse de (çoğunluğu 46-48 saat içinde), mayoz II’ye ulaşanlar bile, hem çekirdeğin hem de sitoplazmanın senkronize matürasyonunu gerektiren gelişimsel yeterliliği kazanmazlar. Sonuç olarak, sıklıkla fertilize olsalar da, immatür oositler genellikle kötü gelişen embriyolara sebep olur ve düşük implantasyon potansiyeli gösterir.^{534,535} Nükleer matürasyon, normalde LH piki ile indüklenen germinal vezikülün yıkılmasını takiben mayozun devamını ve son olarak birinci polar cisimciğin atılmasını içerir. Sitoplazmik matürasyonun tanımlanması daha zordur fakat sitoplazmayı fertilizasyona hazırlayan bir takım faktörleri ve daha sonraki embriyonik gelişimi içerir.⁵³⁶ Epigenetik süreçler, hem nükleer hem de sitoplazmik matürasyonda rol oynar ve fertilizasyon sonrası gelişimi etkiler.^{537,538}

İn vitro matürasyon (İVM) sikluslarını neyin oluşturduğuna yönelik klinisyenler arasında farklı görüşlerin varlığına rağmen, teknik olarak, İVM terimi, oosit toplama işlemi sonrası immatür oositlerin kültürde matürasyonunu tanımlar.⁵³⁹ Geleneksel tanım, in vivo olarak ekzojen LH veya hCG’ye maruz kalmamış küçük foliküllerden GV oositlerinin toplanmasını ifade eder. Klasik İVM’nin nispeten düşük etkinliğini arttırmak için “foliküler priming” geliştirilmiştir.⁵⁴⁰⁻⁵⁴² Bir yöntem, 3-6 gün kadar FSH tedavisini takiben 9-10. siklus günlerinde oosit toplanmasını içerir. Bir başkası, en büyük folikül boyutu 10-12 mm’e ulaştığında oosit toplamadan 36 saat önce, hCG (10.000 IU) enjeksiyonu uygulamasını içerir. Bir başka yöntem ise bu iki tekniği kombine ederek, oosit toplama öncesi FSH ve hCG ile ardışık tedaviyi içerir.

grubu için taze embriyo transferi için önerilen limitleri aşmamalıdır.

Sonuç olarak, mevcut kanıtların ışığında, gebelik oranları ve çoğul gebelik riski arasındaki optimal denge, maternal yaş, embriyo kalitesi ve fazla sayıda iyi kalitede embriyo varlığına dayanan esnek embriyo transfer politikasıyla sağlanabilir (Tablo 28.3).

• • • LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Ekzojen gonadotropinlerle kontrollü ovaryan stimülasyon genellikle İVF sikluslarının luteal fazı sırasında suprafizyolojik serum estradiol ve progesteron düzeylerini devam ettirmesi beklenen multiple corpus luteum gelişimine yol açar. Prematür LH pikini ve luteinizasyonu önlemek için GnRH analoglarıyla eş zamanlı tedavi, niyetlenildiği gibi endojen LH sekresyonunu etkili bir şekilde baskılar. Ne yazık ki, agonist ve antagonist tedavileri hCG uygulaması gününde aniden kesilse de, endojen LH'nin kalıcı supresyonu kesilmez. **Luteal faz süresince anormal oranlarda düşük LH düzeyleri, implantasyon hazırlığına yönelik zamanında endometriyal matürasyonu uyarmak ve erken gebeliği desteklemek için gereken luteal fonksiyon düzeylerini uyarmak ve devam ettirmek için yetersiz kalabilir.** Endojen LH sekresyonu, GnRH agonist tedavisi bittikten sonra 10 gün kadar baskılanmış kalabilir ve luteal fonksiyon sıklıkla yetersiz miktarda veya sürede olur.⁸⁷⁷ Antagonistler, çok kısa etki süresine sahip olmasına rağmen, onlar da genellikle benzer sonuçlara sahiptir. Eş zamanlı, GnRH antagonist tedavi sikluslarında, özellikle oosit matürasyonunun son evresinde hCG yerine GnRH agonist kullanıldıysa, estradiol ve progesteron düzeyleri de anormal derece düşüktür ve luteal faz süresi büyük oranda kısadır.⁸⁷⁸ Herhangi bir siklusta luteal faz desteğine kimin ihtiyacı olup kimin olmayacağını öngörmenin bir yolu olmadığından, bazı tedavi formları herkes için uygulanmalıdır.

Progesteron takviyesi genellikle oosit toplama günü veya embriyo transfer zamanı başlanır.⁸⁷⁹⁻⁸⁸¹ Birçok klinik çalışma, farklı luteal faz destek rejimleriyle tedavi edilen gruplar arasında klinik, devan eden veya doğan gebelik oranlarını veya spontan abortus oranlarını karşılaştırmış ve değişken sonuçlar elde etmiştir. Progesteron, oral olarak (günlük 300-800 mg), biyoadeziv %8'lik jel ile vajinal olarak (günlük 90 mg), krem veya tablet olarak (günlük 100-600 mg) ve intramüsküler (günlük 25-50 mg) veya subkütan (günlük 25 mg) enjeksiyonlar olarak uygulanmıştır ve hCG'nin takviye dozları genellikle her 3 günde bir uygulanmıştır (1.500-2.500 IU). Herhangi bir tedavinin diğerlerine üstünlüğü olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır, fakat oral progesteronla elde edilen sonuçlar tutarsızdır. Fakat, 2016 da yapılan bir metanalizde ve 2017'de yapılan bir RCT'de, bir retroprogesteron olan ve mikronize progesterona göre daha yüksek oral biyoaktivitesi olan didrogesteronun (günlük 30 mg), vajinal progesteron kadar etkili olduğu gösterilmiştir.^{882,883} Her ne kadar gebelik testi pozitifliğinden sonra luteal faz desteğini durdurmanın düşük canlı doğum oranları

ile ilişkisi bulunmamışsa da,⁸⁸⁴⁻⁸⁸⁶ dünya genelinde YÜT kliniklerinin %72'si luteal desteğe 8-10. gestasyonel haftaya kadar devam etmektedir.⁸⁸⁷ Takviye doğal progesteron herhangi bir doğum defektinin risk artışıyla ilişkili değildir.⁸⁸⁰ Takviye estradiol de yaygın olarak uygulanmasına rağmen, tek başına progesteron desteğinden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında sonuçları iyileştirdiğine yönelik kanıt bulunmamaktadır.^{884,888,889}

• • • EMBRYO KRYOPREZERVASYONU

Donmuş insan embriyosunun transferi ile elde edilen gebelik ilk olarak 1983 yılında bildirilmiştir.⁸⁹⁰ O zamandan beri, kryobiyoloji alanındaki gelişmelerle embriyo kriyoprezervasyonu modern YÜT'nin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Donma-çözme siklusları ile elde edilen başarı, oosit başına toplam kümülatif gebelik oranlarını anlamlı olarak arttırmaktadır. Ek olarak, bütün embriyoların elektif olarak dondurulması, stimülasyona aşırı ovaryan yanıtı olan kadınlarda OHSS'yi önleme ve bu durumda taze transfer ile azalacak canlı doğum oranlarından kaçınmak için etkili bir yönetim olabilir.^{406,410-412,891,892}

Kriyoprezervasyon süreci, donma ve çözme olmak üzere iki temel evreden oluşur. Dondurmanın amacı, hücresel hasarla sonuçlanabilen, intraselüler sıvının kristalizasyonundan kaçınmaktır. Dondurma protokolleri, selüler geçirgenliği etkileyen embriyo gelişiminin evresine göre çeşitlilik gösterir. Embriyo kriyoprezervasyonu için iki temel yöntem vardır; yavaş dondurma ("slow-freeze") tekniği ve vitrifikasyon. İkisinde de, kriyoprezervatifin artan konsantrasyonlardan osmoz aracılığıyla geçişi ile selüler sıvı kademeli olarak kriyoprotektanlarla (dimetil sülfoksit, propanediol gliserol) yer değiştirir. Yavaş dondurma yönteminde, embriyolar ampüllere veya küçük şişelere mühürlenir, iki aşamalı bir işlemle programlanarak -30 ve -110 °C arasındaki sıcaklıklarda soğutulur ve ardından sıvı nitrojen içinde depolanır. Dondurma işleminin ilk aşaması buz kristali formasyonunu (daha çok kademeli soğutmada olur) önlemek için hızlı yapılır ve ikinci faz daha kademeli olur. Vitrifikasyon yönteminde, embriyolar sıvı nitrojene batırılarak aniden dondurulur ve solid cam gibi bir hal oluşturulur.^{893,894} Çözüldükten sonra, işlem tersine çevrilir, embriyo kademeli olarak kriyoprotektanın azalan konsantrasyonlarından geçirilir ve bunu transfer öncesi kültür intervali izler.

Embriyolar zigottan blastokiste, her evrede dondurulabilir ve muhtemelen süresiz ama en azından bir kaç yıl canlı kalabilir.⁸⁹⁵ Birçok çalışma, gelişimin farklı evrelerinde dondurulan embriyolar arasında embriyo çözme sonrası sağkalımı, implantasyon ve gebelik oranlarını karşılaştırmıştır. Genele bakıldığında, yavaş dondurmanın ardından çözme sonrası sağkalım oranları %50 ile %90 arasında değişir ve zigotlar için bölünme evresinde embriyolar ve blastokistlere göre daha yüksektir.⁸⁹⁶⁻⁹⁰¹ Yavaş dondurulmuş-çözülmüş zigotların, bölünme evresinde embriyoların ve blastokistlerin transferi sonrası implantasyon oranları (%5-15) ve gebelik oranları

Ek olarak, malign olmayan durumlar, şiddetli endometriozis gibi hastalığın doğal seyrinden ve yayılımından ve endometriomaların çıkarılması için yapılan cerrahi müdahalelerden dolayı fertilite potansiyeli üzerinde büyük etkiye sahiptirler.¹¹ Teratomalar gibi bilateral benign ovarian tümörlerin rezeksiyonu da bir diğer ovaryan rezervini azaltabilecek cerrahi müdahalelere örnektir. POI için tekrarlayan ovaryan torsiyonlar da bağımsız risk faktörlerindendir.

İleri Yaş ile İlişkili Fertilite Düşüklüğü

Oosit kalitesi yaş ile azaldığından dolayı, yaş kadın fertilitesinde en belirgin tehdittir. Günümüzde, daha fazla kadın lisansüstü eğitim, kariyer tercihleri, partnerinin olmaması veya finansal durumları gibi kişisel sebeplerinden dolayı çocuk doğurmayı erteliyor.¹² Sonuç olarak, kadınların ilk gebeliklerini denediği yaş sürekli artıyor.¹⁰ Amerika Birleşik Devletlerinde, ilk gebeliğin ortalama yaşı 1970'te 22.5'ten 2006'da 25.0 ve 2014'te 26.3'e artmıştır.¹³ Üstelik, birçok vakada, ilk gebelik fertilite potansiyelinin anlamlı derecede azalacağı 35 yaştan sonra gerçekleşmektedir. 2014'te Amerika Birleşik Devletlerinde, annelerin %21.1'inin ilk bebeklerine sahip oldukları yaş 30-34'tür. Daha şaşırtıcısı, aynı yıllarda, %9.1'i ilk bebeklerine 35 yaş veya sonrasında sahip olmuşlardır; bu neredeyse her 100 kadından 1'inin ilk doğumlarını 35 yaş ve daha sonrasına ertelediği 1970 yılına göre 10 kat daha fazladır.¹³

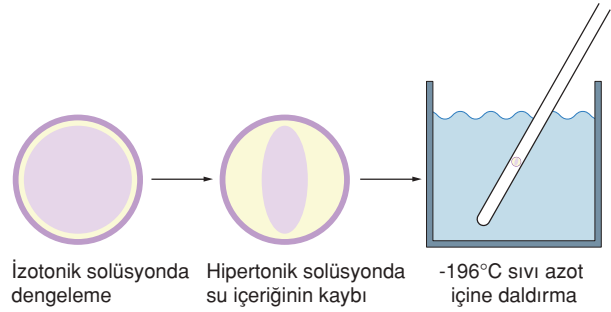
EMBRYOLARIN VE OOSİTLERİN KRYOPREZERVASYONU

Embriyo ve olgun oosit kriyoprezervasyonu günümüzde mevcut olan tek etkili fertilite koruma yaklaşımlarından biridir.

Embriyo kriyoprezervasyonu¹⁴ takiben ilk bildirilen insan gebeliği, ilk in vitro fertilizasyon (IVF) canlı doğumundan sadece 5 yıl sonra gerçekleşti¹⁵ ve embriyo kriyoprezervasyonu 30 yıldan fazladır başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Günümüzde, canlı doğum oranında herhangi bir azalma olmadan donma (hızlı veya yavaş dondurma) çözme transferi taze olanların transferi kadar etkilidir.¹²

Embriyo oluşturmak için erkek partnerden veya donörden sperm gerekir. Bu yaklaşım bu nedenle, fertilitasını korumak isteyen fakat hali hazırda erkek partnere sahip olmayan ve donör spermi kullanmak istemeyen kadınlar için ideal değildir. Diğer taraftan oosit kriyoprezervasyonu, fertilitasını korumak isteyen kadınlarda reproduktif bağımsızlık sağlar.

1986'da Chen tarafından¹⁶, kriyoprezerve oositler ile ilk gebeliğin başarıldığı raporu takiben, oosit kriyoprezervasyonu alanında ilgi çekici ilerlemeler oldu. Matür oositler (MII) insan vücudunun en büyük hücreleri arasındadır ve hassas mayotik spindle içerir. Oosit sitoplazması diğer hücrelere kıyasla yüksek oranda su içerdiğinden, dondurup saklama sonrası buz kristali oluşumuna bağlı hasar



• • • • •
ŞEKİL 29.1

oosit canlılığı için ilk engeldir. Oositlerin dehidrasyonunu içeren protokoller, dondurma prosedürü öncesinde ve/veya sırasında buz kristali oluşumunu azaltır ve klinik sonuçların gelişmesine yol açar. Matür oositlerin kriyoprezervasyonunda, fertilizasyon üzerinde olumsuz etki ile sonuçlanan zona pellusidanın sertleşmesine sebep olduğu da ayrıca gösterilmiştir.¹⁷ Muhtemelen zona sertleşmesi etkisinin atlatılmasından dolayı, kriyoprezerve oositlerin fertilizasyonun da anlamlı gelişme intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) kullanılması ile ulaşıldı.^{18,19}

Oosit kriyoprezervasyonu alanında yapılan araştırmalar, bazı ülkelerde embriyo kriyoprezervasyonuna getirilen legal sınırlamalar itibarıyla kısmen körüklenmiştir. Örnek olarak, İtalya yasası fazla embriyonun kriyoprezervasyonuna ilişkin sınırlamalara sahipti, fakat yumurta dondurmasına izin veriyordu.²⁰ Yavaş dondurmaya alternatif olarak vitrifikasyon tekniği (1990'lardan önce tanımlanmış), oositlerin iç yapılarındaki hasarı azaltmış ve başarı oranlarının artmasına sebep olmuştur (Şekil 29.1).²¹⁻²⁴

İnfertilitesi olan kadınlar için, embriyo¹² ve oosit²⁵ kriyoprezervasyonu (tercihen vitrifikasyon ile) şu an etkili tedavi yöntemi oldu.²⁶ Ek olarak, embriyo kriyoprezervasyonuna benzer şekilde, kriyoprezerveler ile taze oositlerin canlı doğum oranları şu anda karşılaştırılabilir seviyededir.²⁷ Aslında, 35 yaşında veya daha genç sağlıklı kadınlar arasında oosit vitrifikasyonu %60.5'lik kayda değer kümülatif canlı doğum oranına ulaşmıştır.²⁸ Bununla birlikte kanserli kadınlarda, muhtemelen hastalığın sebep olduğu düşük oosit kalitesinden dolayı düşük canlı doğum oranına sahip olması beklenmektedir.²⁹ Ayrıca, prepubertal overler medikal uyarıya cevap vermeyebilir ve bu nedenle dondurma ve fertilizasyon için uygun matür oositlerin oluşamayacağını belirtmek önemlidir. Bu yüzden, prepubertal kızlar da tek uygun fertilite prezervasyon seçeneği, ayrıntılı olarak tanımlanmış olan over dokusu dondurmadır (Tablo 29.1).^{30,31}

Embriyo veya yumurta kriyoprezervasyonu planlandığında, birtakım faktörler dikkate alınmalıdır: (1) Yaş. Oosit alımı ve yumurta/embriyo dondurma zamanında, kadınlardan genç olanlarında canlı doğum oranı daha yüksektir.^{12,28,32} Bundan dolayı, özellikle bazı durumlardan dolayı isteğe bağlı fertilitayı erteleyen kadınlar, genç yaşta fertilite prezervasyonunu devreye alması konusun-

rezervin büyük çoğunluğunu primordial folliküller oluşturur ve FSH reseptörü sentezlenmez. Bundan dolayı, bu teorinin moleküler temeli zayıftır. (2) Utero-ovaryan perfüzyon da azalma. GnRH agonistine devamlı maruz kalma FSH ve LH seviyelerinde azalmaya buda hipöstrojenik duruma yol açar. Hipöstrojenik durum utero-ovaryan perfüzyonu azaltır,^{94,95} bu da dolaşan kemoterapötik ajanların overler üzerindeki total kümülatif maruziyetini azaltmaya yol açar.⁹³ (3) GnRH agonistleri overde direkt etkilidir. Hipofiz düzeyindeki klasik salınımı etkisine ek olarak, GnRH çeşitli üreme işlevlerini düzenlemek için hipofiz dışı alanlarda rol alıyor gibi görünmektedir. Rat overinde spesifik yüksek duyarlılıklı GnRH reseptörleri, granüloza ve teka hücrelerinde tanımlanmıştır. Bu bağlayıcı bölgeler GnRH'nin inhibitör etkilerine ve gonadotropin-uyarıcı östrojen, progestin ve androjen biyosentezi üzerindeki agonistlerine etki eder. Granüloza hücre seviyesinde, GnRH tedavisi aromataz aktivitesinin yanı sıra pregnenolon biyosentezi ve progesteron aracılı kolesterol yan zincir klivajının inhibisyonu ve 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerini azaltır.⁹⁶ Ek olarak, in vitro çalışmalar GnRH agonistlerinin kemoterapiyle indüklenmiş granüloza hücre hasarını, granüloza hücre zarında eksprese olan GnRH reseptörleri ile doğrudan etkileşime girmesi yoluyla azaltılabileceğini önermekteyse,⁹⁷ diğerleri GnRH veya agonistlerine yanıt olarak granüloza hücrelerinin kültüründe cAMP'de bir artış veya ERK veya p38 sinyalleşmesinin aktivasyonunu göstermede başarısız oldular.⁹⁸

Bu teorilerden bağımsız olarak, her ne kadar hafif bir etki olması daha olası görünse de GnRH agonist kullanımının güçlü faydaları olduğunu destekleyen kanıtlar hala eksiktir. Şuanki meta-analizler, GnRH agonistlerinin lenfoma⁹⁹ ve meme kanseri¹⁰⁰ hastalarında kemoterapi sırasında ovaryan fonksiyonu korumada etkili olabileceğini önermektedir. Bunlara ek olarak, diğer meta-analizler, GnRH agonistlerinin kemoterapiyi takiben amenore oranını azaltmada etkili olduğunu gösterdiler ve GnRH agonist kollarında bu gebelik oranı daha yüksekti.¹⁰¹ Öte yandan, son zamanlarda yapılan randomize çalışma, ne endokrin fonksiyonunda nede doğurganlık potansiyelinin¹⁰² korunmasında herhangi bir fayda göstermediği gibi, GnRH agonistlerinin endokrin fonksiyonunun geri kazanılmasıyla ilgili yararları hakkında çelişkili veriler sağladığı da diğer çalışmalarla gösterilmektedir.^{103,104} Koruyucu etkisinin bilinmeyen mekanizmasına ve düşük etkinliğine rağmen bir GnRH agonistiyle birlikte tedavi, düşük maliyeti ve risk ilişkisi dikkate alındığında kullanımını doktorun bireysel takdirine kalmıştır. Bununla birlikte, GnRH agonist uygulamasının kanıtlanmış fertilite koruma tekniklerinin yerine kullanılmaması gerektiğini belirtmek önemlidir.

GELECEKTEKİ BEKLENTİLER

Doku kriyoprezervasyonunun genel çalışma alanı gelişmektedir ve bu alandaki araştırmalar kısmen anjiyogeneziste iyileşme ve doku mühendisliğinin biyomekaniği ile körüklenmekte olup yakın gelecekte ek başarılar sağlaması muhtemeldir.

Yapay over konsepti, malign hücrelerin ovaryan dokuda saklandığından şüphelenildiği durumlarda kullanışlı olabilir. Hayvan çalışmalarında, biyolojik olarak parçalanabilir iskelet yapısında izole folliküllerin ve ovaryan hücrelerin başarılı olarak graft edileceği gösterilmiştir.^{105,106} Bir yapay overde "sağlıklı" folliküllerin seçilmiş implantasyonu ve matürasyonu, kanserden iyileştirilmiş veya gebe kalmayı dileyen bir hastada malign hücrelerin yeniden görülme olasılığını azaltabilir veya ortadan kaldırılabılır. Ek bir yaklaşım, folliküllerin kriyoprezervasyonu olabilir. Kriyoprezervasyon ve izole edilmiş insan primordial folliküllerin in vitro kültürü şunda uygulanmaktadır.¹⁰⁷ Follikül izolasyon tekniği kullanılarak, istenen endokrin fonksiyon için yeterli önceden belirlenmiş sayıda folliküller belirli bir zamanda transplante edilebilir. Seks hormonlarının seviyeleri istenen eşğin altına düştüğünde, ek folliküllerin transplantasyonu yapılabilir. Follikül izolasyon tekniklerindeki yeni gelişmeler ve yapay over substratları kansersiz foliküllerin kaynağını sağlar, buda ovaryan korteks parçalarından daha uzun dayanır ve daha güvenli olabilir.

Bir diğer önemli ilgi alanı, transplantasyon sonrası iskemiye bağlı foliküler kaybın minimize edilmesidir. Proanjiojenik büyüme faktörleri kullanılarak ovaryan transplantasyon alanındaki neovaskülarizasyonun desteklenmesi bir yaklaşımdır.^{108,109} Ek yaklaşımlar, Sifingisin-1-Fosfat'ın^{41,110} uygulanması ile ovaryan stromal hücrelerin proliferasyonu veya folikül gelişimini uyarmaya yardımcı olmak için kemik iliği kök hücrelerini tanıtmak apoptozisi inhibe edebilir.¹¹¹ Oosit ve embriyo kriyoprezervasyonu fertilite prezervasyonunda belirlenmiş teknikler olmasına rağmen, bu hala ufukta pek çok yeni seçenek ile hızla gelişen bir alandır.

KAYNAKLAR

1. Donnez J, Dolmans MM, Fertility preservation in women, *N Engl J Med* 377:1657, 2017.
2. Salama M, Woodruff TK, New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients, *Cancer Metastasis Rev* 34:807, 2015.
3. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al., Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation, *Fertil Steril* 99:1503, 2013.
4. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al., Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis, *Hum Reprod* 29:1931, 2014.
5. Donnez J, Jadoul P, Squifflet J, et al., Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 24:87, 2010.
6. Salama M, Isachenko V, Isachenko E, Rahimi G, Mallmann P, Updates in preserving reproductive potential of prepubertal girls with cancer: systematic review, *Crit Rev Oncol Hematol* 103:10, 2016.
7. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A, Childhood and adolescent cancer statistics, 2014, *CA Cancer J Clin* 64:83, 2014.
8. Caburet S, Zavadakova P, Ben-Neriah Z, et al., Genome-wide linkage in a highly consanguineous pedigree reveals two novel loci on chromosome 7 for non-syndromic familial Premature Ovarian Failure, *PLoS One* 7:e33412, 2012.
9. Nelson LM, Clinical practice. Primary ovarian insufficiency, *N Engl J Med* 360:606, 2009.
10. Murk W, Seli E, Fertility preservation as a public health issue: an epidemiological perspective, *Curr Opin Obstet Gynecol* 23:143, 2011.
11. Raffi F, Metwally M, Amer S, The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis, *J Clin Endocrinol Metab* 97:3146, 2012.
12. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al., Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing

lar ile meydana gelebilen çaprazlamalar ve yeniden yapılanmalar (sentromere yerleşmeyen) genetik materyal fazlalığıyla birlikte olan abortus ve anomalili fetüslerle sonuçlanırlar.⁴⁵

Tahmin edildiği gibi translokasyon taşıyıcısı olan çiftlerdeki en sık görülen reproduktif öykü normal gebelik ve erken gebelik kaybıdır (%6-7), sadece spontan abortus veya anomalili çocuk, ölü doğum ve abortus birlikteliği daha az görülür (%4-5).⁵⁴ 3 veya daha fazla gebelik kaybı olan çiftlerdeki dengeli kromozomal translokasyon tespit edilme olasılığı sadece 2 kaybı olanlardan fazla değildir. Bazı çiftlerde aile öyküsü (tekrarlayan gebelik kaybı, ölü doğum veya doğum defektleri) sadece bir spontan abortustan sonra bile gizli kromozomal anormallik olasılığını belirleyebilir. Normal gebeliklerine serpiştirilmiş düşüklere olan çiftler ardarda düşüklere olan çiftlerdeki gibi benzer tarzda değerlendirilmelidir.⁶⁸

Partnerlerden her birinde de dengeli kromozomal translokasyon bulunabilir ve olasılığı belirlemek için her iki çiftte de ayrı ayrı karyotipleme yapılmalıdır.⁵⁴ Dengeli translokasyonlar de novo oluşabilir veya taşıyıcılardan birine anne veya babasından kalıtılmış olabilir. Eğer translokasyon kalıtılmış ise taşıyıcıların çocukları ve onların da çocuklarının etkilenme olasılığı vardır.⁶⁹ Etkilenmiş çiftlerden olan gebeliklerde anne yaşı ve önceki gebelik hikayesinden bağımsız olarak prenatal tanısallı çalışmalar yapılmalıdır.⁶⁸ Bu sebeple, tekrarlayan gebelik kaybı olan translokasyon taşıyıcılarında değerlendirmede taşıyıcıların anne ve babası ile potansiyel olarak etkilenebilecek akrabalarda da göz önüne alınmalıdır. Taşıyıcı olabilecek küçük çocuklarda karyotipleme bilgilendirilmiş onay ve rebilecekleri yaşa ertelenmelidir.

Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerdeki genetik anormallik düşük riskini arttırır fakat bu defekt standart sitogenetik tekniklerle tespit edilmeyebilir. Bunlar izole gonadal veya germ hücre mozaisizmi (trizomik hücreleri de içeren) ve tek gen defektleri olabilmektedir.⁴⁵ Kromozomal mikroarray analiz ve tüm ekzom dizileme yöntemini de içeren yeni nesil dizileme gibi yüksek çözünürlüklü genom boyu teknolojiler, geleneksel kromozom analizi ile saptanamayacak kadar küçük genetik değişiklikleri yakalama avantajı sağladılar.

Yaşlanma ve Gamet Anöploidisi

Yaşa bağlı gebelik kaybı riskinin artış mekanizması ve ovaryan rezerv testlerinin kullanımı ve prognoz Konu 25'te ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Burada sadece yaşla birlikte artan gebelik kayıplarının genetik faktörleri ve tekrarlayan gebelik kayıplarındaki ovaryan rezerv testlerinin kullanımı özetlenecektir.

Yapılan çalışmalar sonucu elde edilen kanıtlar göstermiş ki yaşa bağlı gelişen mayotik iğ formasyonunu ve işlevini oluşturan hücresel mekanizmalardaki bozukluklar mayotik bölünmedeki hata oranını arttırmakta ve daha sonraki yıllarda anöploid oosit sayısında artışa neden olmaktadır.⁷⁰⁻⁷⁶ 35 yaşından önce anöploid oosit sıklığı düşükken (%10'un altında), 40 yaşında bu oran %30, 43 yaşında %50 ve 45 yaşından sonra yaklaşık %100'dür.⁷⁰ Bu gözlemler yaşa bağlı gebelik kayıplarının artışına ve anöploid sıklığının yüksekliğine mantıklı bir açıklama getirmektedir.²¹⁻²⁴ Gerçekte abortuslarda görülen trizomilerin çoğu maternal mayotik hatalara ve oosit anöploidisine bağlıdır.⁷⁷

Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan bazı kadınlarda azalmış üreme performanslarını açıklayabilen azalmış over rezervidir.^{78,79} Açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda anormal over rezerv testlerinin prevalansı diğer tanımlanmış tekrarlayan gebelik kaybı nedenleri olan kadınlardan yüksektir⁷⁸ ve genel infertil kadın popülasyonunda gözlenenlerle karşılaştırılabilir.⁷⁹ Ovaryan rezerv, oosit kalitesi için bir belirteç olarak kabul edilmediği halde, azalmış over rezervi olan infertil veya açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda anöploid blastokist oluşturma yüzdesi, normal over rezervi olan infertil veya tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalara göre fazladır.⁸⁰⁻⁸²

Azalmış ovaryan rezerv ve gebelik kaybı arasındaki ilişkinin yaştan bağımsız olduğu tartışmalı iken, 35 yaş ve üzerinde aralarında güçlü bir ilişki gözlenmektedir.⁸³ Erken menopoza giren kadınların %10'u genetik olarak daha az folliküler havuza sahip oldukları için ovaryan folliküler yetmezlik erken dönemde olacaktır.⁸⁴⁻⁸⁸ Trizomik abortusu olan kadınlar menopoza ortalama olarak daha erken yaşta girdikleri bildirilmiştir.⁸⁹ Diğer kadınlarda folliküler yetmezlik, ovaryan dokunun hastalık sonucu tahribatı veya alınması sonrası oluşabilir. Her iki yolda da sonuç aynıdır; hızlanmış folliküler azalma, azalmış fertilit ve normal yaştan daha erken dönemde başlayan artmış gebelik kaybı riski.

Tekrarlayan gebelik kaybını açıklayan bilgilerin yanı sıra ovaryan rezerv testleri de bir sonraki gebelikte prenatal tanısallı testler için aday olmayan genç kadınlarda fetal anöploid riskinin yüksekliğini belirleyecektir.⁹⁰⁻⁹⁴ Yaştan ve doğal veya over cerrahisi sonucu yüksek FSH'a bağlı oluşan azalmış over rezervinden bağımsız olarak yüksek follikül stimulan hormon (FSH) düzeylerinde Down sendromu sıklığı artmaktadır.^{90, 92-94}

Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda, hücrelerindeki iki X kromozomundan birinde inaktivasyon sıklığı (%90'dan fazla) artmaktadır⁹⁵⁻⁹⁹, ancak bu bulgular iki çalışmada doğrulanmamıştır.^{100, 101} Bu gözlem erkeklerde letal olan X'e bağlı mutasyonların kadın taşıyıcılarda

canlı doğum sayısından bağımsız olarak nedeni açıklanamamış tekrarlayan gebelik kayıplarında tedavi etkinliği kanıtlanamamıştır ve bunların tedavisinde immünizasyon önerilmemektedir.³⁴³ Yine yakın zamanda yapılan metaanalizde de aynı sonuçlar bulunmuştur.³⁴⁴

İntravenöz immünglobulinler, büyük sayıdaki gönüllü kan vericilerinin (150 donöre kadar) serumlarından elde edilen immünglobulin proteinlerin ayrılması ve biriktirilmesiyle hazırlanırlar. Genellikle birçok farklı mekanizmayla işlev görerek immünsüpresif olarak kullanılırlar.³⁴⁵ İntravenöz immünglobulinlerle tedavi pahalıdır, gebelik boyunca birçok uygulama gerekmektedir, infeksiyon transmisyon (virüsler, prionlar) ve anafaksi riski vardır.³⁴⁶ Sebebi açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda intravenöz immünglobulin tedavisi yapılan randomize çalışmalar yapılmıştır. Hepsi birlikte ele alındığında, sonuçlar intravenöz immünglobulinlerin sebebi açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınların gebelik sonuçlarına olumlu etkisini göstermemiştir.^{302, 344, 347}

Randomize çalışmaların (12 araştırma, 641 kadın) Cochrane derlemesi, immünoterapinin (paternal lökosit alloimmünizasyonu, intravenöz immünglobulin, üçüncü kişiden donör lökositler ve trofoblast membranlarını) plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında canlı doğum oranlarını iyileştirmede etkili olduğunu bildirdi.³⁴⁸

Yeni tedavi seçenekleri, TNF inhibitör faktör ve granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) içermektedir. Küçük klinik çalışmada GCSF sitokinin verilmesi tekrarlayan düşüklere olan kadınlarda canlı doğum oranlarını olumlu yönde etkilemiştir, fakat bir diğer çalışmada canlı doğum oranında iyileştirme yapmadığı gözlenmiştir.^{349,350}

Alloimmün Faktörler ile İlişkili Anahtar Bilgilerin Özeti

Normal gebelikte maternal immün tanıma ve yanıtın şüphesiz önemli bir rolü vardır ve alloimmün bozukluklar tekrarlayan gebelik kayıplarının nedeni olabilmektedir. Günümüzde, en önemli patofizyolojik mekanizma, maternal-fetal yüzeydeki immün mekanizmalardaki sitokin düzenindeki bozukluk olmaktadır. Bununla birlikte, şüphelenilen alloimmünopatolojinin incelenmesinde, HLA testi, immün hücre değerlendirilmesi (karışık lenfosit kültürü, NK hücre testleri) ve sitokin testlerini (trofoblastlara karşı yardımcı T lenfosit-1 ve yardımcı T lenfosit-2'lerle immün yanıtların ayrımı) de içeren metodlar araştırma aşamasında olarak değerlendirilmelidirler. Ayrıca, nedeni belirlenememiş gebelik kayıplarında kadınlarda varsayılan alloimmün bozuklukların tedavisinde önerilen iki önemli immünoterapinin de (paternal lökosit immünizasyonu, intravenöz immünglobulinler) etkinliği kanıtlanamamıştır.

KALITSAL TROMBOFİLİLER

Kalıtımsal trombofililer, kazanılmış trombofililerden antifosfolipid sendromundan sonra ortaya çıkmış tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerindendir. Her iki trombofilinin patofizyolojik konseptleri benzerdir: tekrarlayan gebelik kaybı olan bazı kadınlarda gebeliğin tetiklediği trombojenik değişiklikler kişide varolan pıhtılaşmaya yatkınlığı arttırmaktadır ve böylece uteroplasental kan akımında azalma, plasental tromboz ve gebelik kaybı olmaktadır. Araştırmalar sonucu elde edilen sonuçlar hipotezi desteklemekle birlikte hala yanıt bekleyen sorular bulunmaktadır. **Gebeliğin trombojenik bir olay olduğunu gösteren deliller olmakla birlikte, tekrarlayan gebelik kayıplarında kalıtımsal trombofililerin önemi, araştırma için indikasyonlar ve tedavinin yararları ve riskleri henüz netlik kazanmamıştır.**

Basit olarak, patolojik tromboz, pıhtılaşma faktörleri, antikoagülan proteinler (protein C, protein S, antitrombin III) ve fibrinolitik mekanizmalar arasındaki dengesizliği gösteren koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki uyumsuzluk sonucu oluşmaktadır. Normal gebelik, faktör V, VII, VIII, X ve fibrinojen düzeylerinin arttığı, protein S seviyesinin azaldığı, aktive protein C'ye karşı direncin arttığı, plasminojen aktivatör inhibitör (PAI) konsantrasyonunun arttığı ve trombosit agregasyonuna eğilimin arttığı hiperkoagülabl bir durumdur (**Tablo 30.3**).

Birçok genetik mutasyon kalıtımsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu (1691. nukleotidde G → A)^{351, 352} ve protrombin geninin etkilenmesi (20210. nukleotidde G → A)³⁵³ en sık görülenlerdir. Üçüncü sıklıkta görülen diğer bir mutasyon, metilen tetrahidrofolat reduktaz enzimini kodlayan geni (677. nukleotidde C → T) etkilemektedir; burada homozigot olanlarda tromboz için bilinen bir

Tablo 30.3 Koagülasyon ve Fibrinolizis Faktörleri

Koagülasyon Faktörleri

Arttığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler	Fibrinojen Faktör VII, VIII, IX
Azaldığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler	Antitrombin III Protein C Protein S

Fibrinoliz Faktörleri

Arttığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler	Plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
Azaldığında pıhtılaşmaya neden olan faktörler	Antiplasmin

TABLO 31.1 mRNA Genetik Kodu

Birinci Pozisyon (5' Bitiş)	İkinci Pozisyon				Üçüncü Pozisyon (3' Bitiş)
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Stop	Stop	A
	Leu	Ser	Stop	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	glu	Gly	G

Tablonun üst satırının okunması, UUU Fenilalanin'i, UCU Serin'i, UAU Tirozin'i ve UGU Sistein'i kodlar. UAA, UAG ve UGA stop kodonlardır.

genomunun sadece %2'sini oluşturmaktadır. İlk bakışta son derece karmaşık görünse de tüm genetik dil dört harf ile yazılır: A, C, G, ve T (RNA'da U). Ayrıca, dil kodon adı verilen sadece üç harfli kelimelerden oluşmaktadır. Dört nükleotid ile üçlü okunabilir kelime sayısı toplam 64 kombinasyon içermektedir. Temel olarak tüm yaşayan organizmalar bu kod sistemini kullanmaktadır. Genom sadece mutasyonlar sonucu veya aileden aktarılan yeni kombinasyonlar ile değişmektedir (Tablo 31.1). Son olarak tüm genom doğrusal düzenlenme ile 23 çift kromozoma bölünmektedir.

• • •

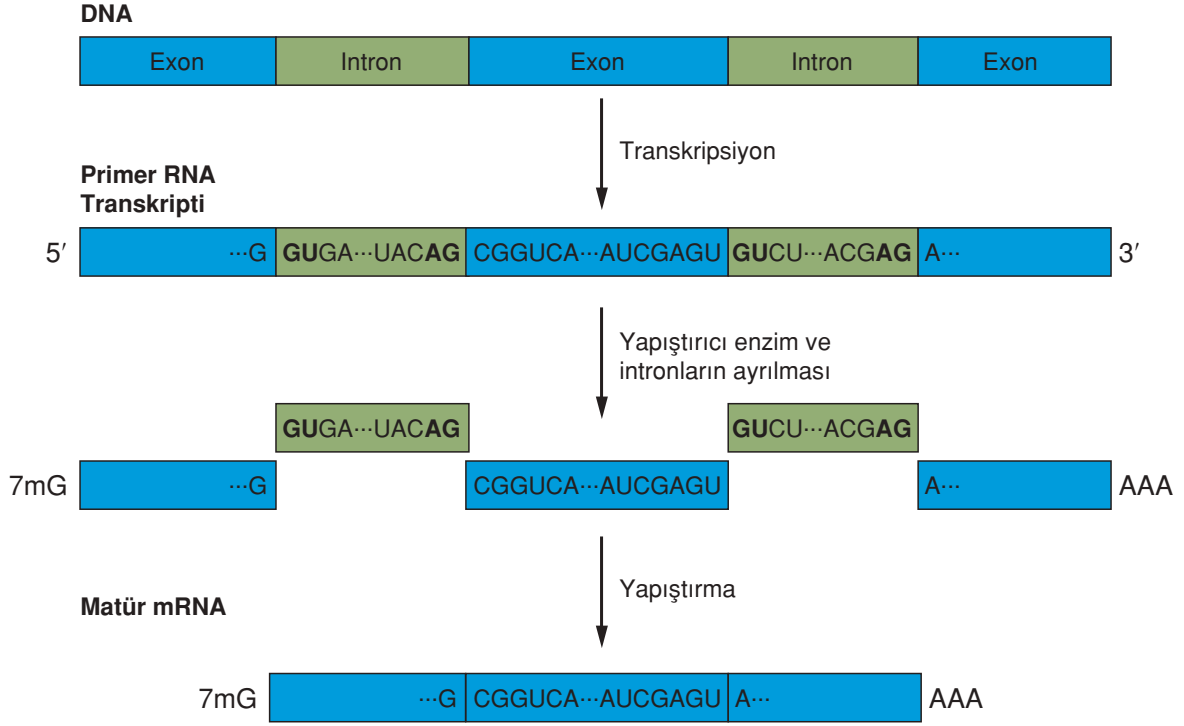
DNA'NIN YAPI VE FONKSİYONU

DNA, spesifik proteinler yolu ile aktarılan genetik mesajın kodlanmasından sorumlu olan genlerin yapısıdır. Bu nedenle, evrimin temel mekanizması ve yaşamın en önemli molekülüdür. Genler, kontrol ve düzenleyici ola-

rak görev yapan komşu ve gen içi diziler ile birlikte özgün proteinleri kodlayan DNA parçalarıdır. Her DNA molekülü, birbirinin aynı olan ve tekrarlayan deoksiriboz şeker gruplarının birbirlerine fosfodiester bağı ile bağlı olduğu deoksiriboz iskeletine sahiptir. Her bir deoksiriboz, nükleer bazlar olan dört nükleotitten birine bir düzen içinde (özgünlük ve bireysellik sağlayacak şekilde) bağlıdır:

- **Pürin-adenin veya guanin**
- **Pirimidin- timin veya sitozin**

Nükleotid DNA'nın temel taşıdır. Üç temel ünitesi bulunur: deoksiriboz şekeri, fosfat grubu ve nükleik asit bazı. Fosfat-şeker (Şekil 31.1 ve 31.2) bağları asimetrik; fosfor ilk şekerin 5. karbonuna sonraki şekerin ise 3.karbonuna bağlanır. Böylece bir taraf 5' uç (5 prime) diğer taraf ise 3' uç (3 prime) olarak adlandırılır. Gelecekte olarak, DNA ve nükleik asit dizileri transkripsiyon işleminde olduğu gibi soldan sağa yani 5' ucundan 3' ucuna doğru yazılır. Bu şekilde 5' ucu proteinin amino ucuna, 3' ucu ise karboksil ucuna karşılık gelir.



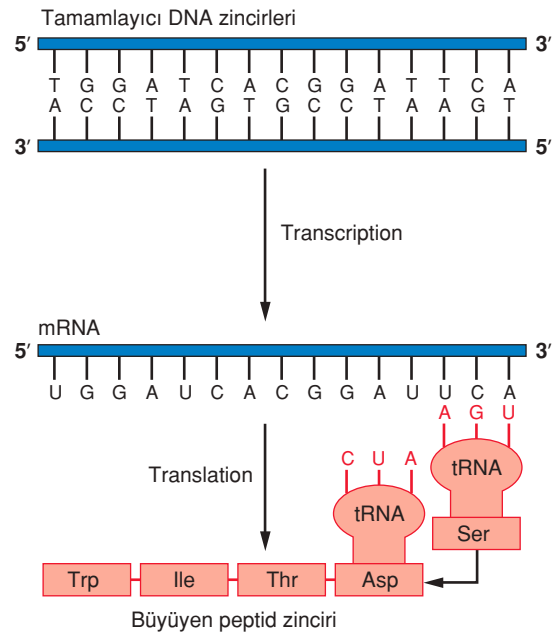
• • • • •
ŞEKİL 31.6

sağlar. Her bir hücre kendine özgü ama dinamik ve her zaman değişken olabilen ve o hücre için özgün bir protein topluluğuna yani proteoma sahiptir. Aminoasitler işlem için özel transfer RNA molekülleri tarafından taşınırlar. Transfer RNA molekülünün bir ucundaki üç bazlık özgün dizi spesifik aminoasit kodunu taşıyan kodona komplementerdir. Bu bölgenin mRNA'daki kodona bağlanması protein için uygun aminoasidi diğer uca yerleştirir. Transfer RNA molekülü, kalıbı okudukça her defasında bir aminoasit olmak üzere ve amino ucundan başlayıp karboksil ucunda bitmek üzere aminoasitleri yerleştirir. İşlem AUG üçlü kodonu ile başlar ve mRNA'nın ribozomdan düştüğü stop kodona (UAA, UAG veya UGA) ulaşıncaya kadar devam eder (Şekil 31.7). Aminoasitlerin özgün dizisi genetik kod tarafından belirlenir: bu da proteinin 3-boyutlu yapısını oluşturur ancak fonksiyonel proteinin oluşması için katlanarak tersiyer yapıyı oluşturması gerekir. Sadece 20.000-25.000 protein kodlayıcı gen varken 100.000'den fazla protein çeşidi mevcuttur. Tek bir genin alternatif splicing ile birden fazla protein üretebildiği ortadadır.

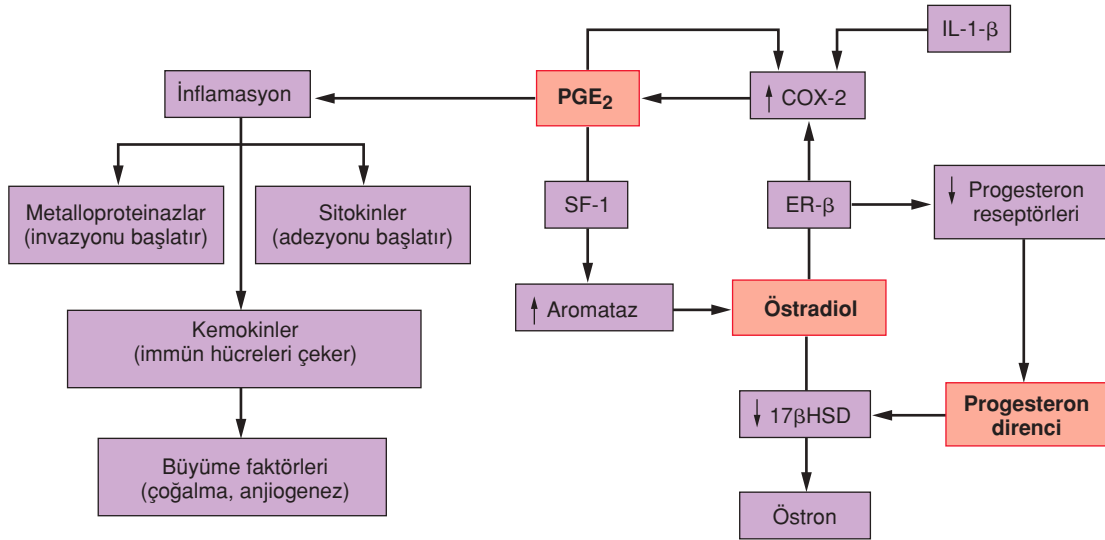
Bir genin son ekspresyonu translasyon işlemi ile bitmeyebilir. Glikolizasyon (gonadotropinlerde olduğu gibi) veya proteolitik kesim (proopiomelanokortinin ACTH'ya dönüşümünde olduğu gibi) postranslasyonel modifikasyonlar gerçekleşebilir.

Gen ekspresyonu ve translasyonun düzenlenmesi tartışılırken, mikroRNA'lardan da(miRNA) bahsetmek gerekir. miRNA'lar 21-22 nükleotid uzunluğunda kodlama

özellikleri olmayan ve dizi komplementerliği ile hedef genleri baskılayabilen ve bunun sonucunda mRNA'ların parçalanmasına ve (daha sıklıkla) translasyonun inhibisyonuna neden olan mRNA'lardır. 1500'den fazla evrimsel olarak korunmuş miRNA bulunmuştur ve bunlar fizyolojik olarak fonksiyon gördüğü kadar reproduktif hastalıkların patogeneğinde de anahtar rol oynamaktadırlar.



• • • • •
ŞEKİL 31.7



• • • • •
ŞEKİL 32.1

kappa light-chain-enhancer of activated B(NF-kb) hücreleri aktive eder. NF-kB proteinleri hücre proliferasyonu adezyonu, apoptozisi ve inflamasyonunu kontrol eden transkripsiyon faktörleridir. NF-kB endometriozise olan inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir ve progesteronun etkilerini antagonize eder.²²⁶ NF-kB'nin endometrioziste kronik aktif olduğu hipotezi öne sürülmüştür²²⁷ nihai etki, progesterona yanıt verme yeteneğinin azalmasıdır, bu da PR ifadesinin azalması ve progesteron etkisinin azalması ile kronik bir artan NF-expressionB ekspresyonu döngüsüne yol açar. Proinflamatuvar çevre aynı zamanda reseptör koregülatuarı gibi davranıp PR şaperon proteinlerine etki ederek advers etki yapar.²²⁸⁻²³⁰ Endometriozisi olan ve olmayan kadınların gen ekspresyon profilinde progesteron aktivitesiyle ilgili genler tanımlanmıştır. Normal implantasyon sırasında progesteron normal pikini yaptığında down-regüle olması endometriozisi olan kadınlarda ötopik endometriyumun progesterona rezistan olduğunu göstermektedir (Şekil 32.1).^{167,168}

Epigenetik Değişiklikler

DNA metilasyonu, histon metilasyonu/asetilasyonu içeren epigenetik değişiklikler ve ayrıca çekirdek düzenleyicilerdeki değişiklikler (aktivatörler, baskılayıcılar, güçlendiriciler, mikroRNalar [miRNA'lar]) endometriyal diferensiasyonuna dahil olan genlerin düzenlenmesi yoluyla progesteron direncine katkıda bulunabilir. Homeobox A10(HOXA10) endometriozisli kadınların ötopik endometriyumunda hipermetile hale getirilir (böylece susturulur).⁵⁶ HOXA10, implantasyon için gerekli olan progesteronun hedef genidir. Endometriozisli kadınlarda, HOXA10 ovulasyondan sonra ekspresyonda normal pik göstermez.¹⁷⁹ Endometriozisli kadınların ektopik endometriyumunda da PR-B promotör bölgesi de hiperme-

tile edilir ve bu da progesteron rezistansı ile sonuçlanan PR ekspresyonunun az olmasını açıklayan diğer mekanizmalardandır²³¹: nakavt çalışmalarında, PR-B'nin yokluğu, endometriyozda lezyonların implantasyon ve büyüme yeteneğini bir dereceye kadar açıklayabilen, ölümsüz endometriyal stromal hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olur²³² (Şekil 32.1).

Diğer metilasyon/epigenetik değişiklikler için destek Wu ve arkadaşlarının yaptığı insan ektopik endometriyumundaki DNA metiltransferazın fazla salınması ve metilasyon paterninin endometriozis fenotipini gösterdiğini söyleyen çalışmadan geldi.²³³ Ayrıca, endometriotik dokuda gözlenen çok yüksek SF-1 seviyeleri (normal endometriyumdan >12.000 kat daha fazla) normal endometriyal stromal hücreler ve metillenmemiş endometriotik stromal hücrelerde ağır metillenmiş sitozin-fosfat-guanin (CpG) adası promotör bölgesi ile ilişkili görünmektedir.²³⁴ Önleyici bir transkripsiyon faktörü metillenmemiş SF-1 promotörüne bağlanırken, transkripsiyon aktivatörleri ile etkileşimini önlerken, uyarıcı bir transkripsiyon faktörü endometriotik hücrelerdeki metillenmemiş SF-1 promotörüne bağlanır ve onu aktive eder.²³⁵

Normal endometriyuma kıyasla 100 kat daha yüksek endometriotik dokudaki ER-β seviyeleri, ER-β geninin promotör bölgesinde bir CpG adasının hipometilasyonu ile ilişkilidir ve bu da yüksek ekspresyon seviyelerine neden olur. Endometriotik stromal hücrelerdeki ER-β Er-α'nın promotör bölgesini işgal edip etkisini baskılar. ER-β aynı zamanda Pr promotörüne bağlanarak down-regüle eder bu da progesteron rezistansına öncülük eder.²³⁶

MikroRNA daki ekspresyon değişimleri epigenetik düzenlemedeki bir diğer mekanizmadır. miRNA lar küçük kodlanmayan RNA molekülleridir ve bunlar yine miRNA lara bağlanarak mRNA translasyonunu engelleyerek pro-

ENDOMETRİYOZİS FERTİLİTE İNDEKSİ (EFI) CERRAHİ FORMU

CERRAHİ SONRASINDA EN DÜŞÜK FONKSİYON SKORU (LF)

Skor	Açıklama	Sol	Sağ
4	= Normal		
3	= Hafif disfonksiyon		
2	= Orta derece disfonksiyon		
1	= Ciddi disfonksiyon		
0	= Yok ya da disfonksiyonel		

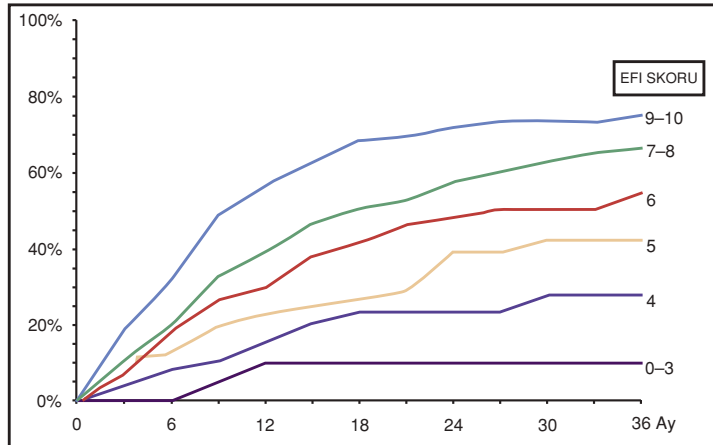
LF skorunu hesaplamak için sol taraftaki en düşük skoru ve sağ taraftaki en düşük skoru topla. Eğer tek tarafta over yok ise, LF skoru over olan taraftaki skoru ikiye katlayarak bulunur

En düşük skor		+		=	
Sol			Sağ		LF Skor

ENDOMETRİYOZİS FERTİLİTE İNDEKSİ (EFI)

Öykü İlişkili Faktörler			Cerrahi Faktörler		
Faktör	Tanım	Puanlar	Faktör	Tanım	Puanlar
<u>Yaş</u>			<u>LF Skor</u>		
	≤35 yaş altında ise	2		LF Skor = 7 - 8 (yüksek skor)	3
	36-39 yaşlar arası ise	1		LF Skor = 4 - 6 (orta skor)	2
	≥40 yaş ise	0		LF Skor = 1 - 3 (düşük skor)	0
<u>İnfertilite zamanı</u>			<u>AFS Endometriozis Skor</u>		
	İnfertilite süresi ≤3	2		AFS Endometriozis Lezyon Skor < 16	1
	İnfertilite süresi >3	0		AFS Endometriozis Lesion Skor ≥ 16	0
<u>Önceki gebelik</u>			<u>AFS Total Skor</u>		
	Önceden gebelik varsa	1		AFS total skor < 71	1
	Daha önceden gebelik yoksa	0		AFS total skor ≥ 71	0
Total Öykü İlişkili Faktörler			Total Cerrahi Faktörler		
EFI = TOTAL ÖYKÜ İLİŞKİLİ FAKTÖRLER + TOTAL CERRAHİ FAKTÖRLER					
				Öykü ilişkili	+
				Cerrahi	+
					=
					EFI Skor

EFI SKORU İLE TAHMİNİ GEBELİK ORANI



• • • • •

ŞEKİL 32.4 Adamson GD, Pasta DJ tarafından yeniden basıldı. Endometriozis fertilité indeksi: yeni geçerli endometriozis evreleme sistemi: fertil steril 94:1609-1615, 2010, Elsevier izni ile³⁹⁰

Cerrahi Tedavi

Minimal ve orta dereceli endometriozisi olan kadınlarda fertilité için yapılan cerrahinin etkilerinin araştırıldığı 2 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Çok merkezli Kanada çalışmasında, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda diagnostik laparoskopi yapılıyor ve minimal ve orta dereceli endometriozis randomize olarak tedavi ediliyor (eksizyon / ablasyon) ya da ekspektan yaklaşıma bırakılıp 36 hafta boyunca ya da gebelik oluşmuşsa 20. gestasyonel haftaya kadar izleniyor.²⁶⁰ Tedavi edilmiş kadınlarda gebelik şansı tedavi edilmemişlere göre iki kat daha fazla bulunmuştur. (OR=2.03, CI=1.28-3.24). Toplamda tedavi alan 172 kadından 50 si, ekspektan yaklaşıma alınanlarında 169'unun 29'u gebelik elde etti. Buna göre tedavi yüzde 12'lik bir fark yaratmaktadır. **Sonuçlar minimal veya hafif endometriozisi olan yaklaşık dokuz infertil kadının ek bir gebelik elde etmek için cerrahi tedaviye tabi tutulması gerektiğini göstermektedir.** Bununla birlikte, benzer tasarıma sahip daha küçük bir ikinci İtalyan denemesinde (n = 96), tedavi ile tedavi almayanlar arasında fark gözlenmedi⁵⁵⁵ Her iki çalışmadaki verileri birleştiren bir meta-analiz, minimal ve hafif endometriozisin cerrahi tedavisinin doğurganlığı artırabileceği sonucuna vardı (OR = 1.64, CI = 1.05-2.57); tedavi etmek için gereken sayı 12 idi.²⁶¹ Orta – ciddi hastalığı olanlarda cerrahi tedavi ile endometriyal implantların ortadan kaldırılması ile inflamasyonun azaltılmasıyla fertilité arttırılabilir (Şekil 32.7). Endometriyomalı olan kadınlarda literatür bellidir- kümülatif gebelik oranı cerrahiden 1-3 yıl sonra yaklaşık %50'dir ve gonadotropinlere cevap da artmıştır.^{519,556-559}

Şiddetli hastalıkta, cerrahinin potansiyel faydaları arasında adezyonların lizizi ve ideal olarak sonuçlanan normal pelvik anatominin restorasyonu vardır; iki randomize kontrollü çalışma, laparoskopinin ileri evre hastalık için yararlı olduğunu göstermiştir.^{560,561} Ek olarak, ağrı çeken ve gebe kalmaya çalışan kadınlar için, mevcut rejimler ağrıyı şiddetlendirebileceğinden, yumurtalık stimülasyonu/IVF veya IVF ile devam etmeden önce cerrahi müdahale bir seçenek olmalıdır (Şekil 32.8). 38 yaş altı infertil, semptomatik derin infiltratif endometriozisi olan

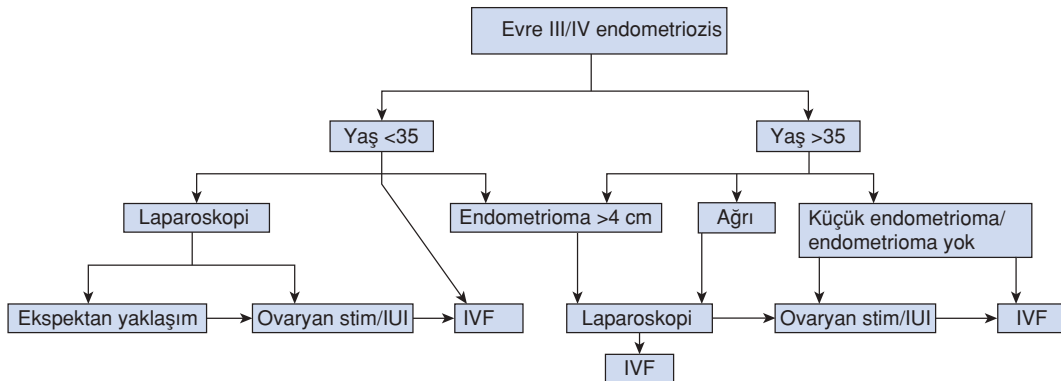
169 kadının dahil edildiği prospektif kohort çalışmasında IVF ile elde edilen gebelik oranları cerrahi tedaviyi seçen kadınlarda belirgin olarak daha yüksekti.⁵⁶² Şiddetli endometriozisli infertil kadınlarda cerrahi tedavinin avantajları açık gibi görünse de, potansiyel faydaları değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar azdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Adezyon bariyerlerinin kullanımı infertil kadınlarda cerrahi tedaviden sonra adezyon oluşumunu azaltır,⁵⁶³ ancak adezyon bariyerlerinin veya diğer adezyon önleme stratejilerinin cerrahi tedaviden sonra gebelik oranlarını iyileştirdiğine dair ikna edici bir kanıt yoktur.^{563,564}

Ovaryan Stimülasyon ve Yardımcı Üreme Teknolojileri

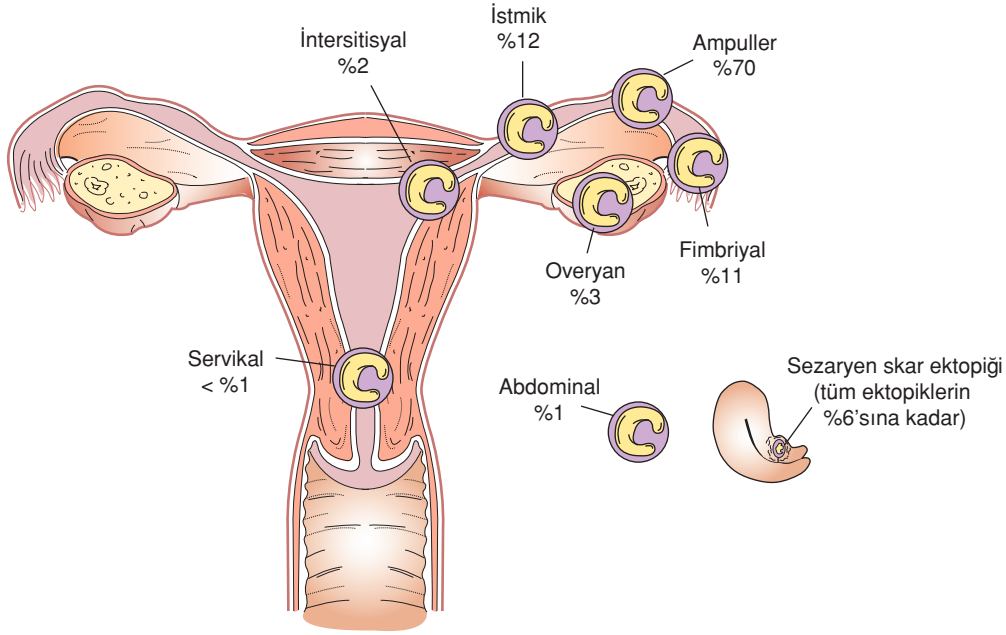
Açık tüpleri ile minimal/hafif endometriozisi olan hastalarda, intrauterin inseminasyon olan veya olmayan ovaryan stimülasyonu (klomifen sitrat, letrozol veya gonadotropinler ile), fertilité oranları arttıkça denenebilir.¹⁴ Bu metod anatomisi bozulmamış hastalarda tercih edilebilir, ancak 4 sikludan daha fazlası endometriotik lezyonları uyurabileceğinden önerilmemektedir (Şekil 32.7). Daha önceden bahsedildiği gibi, endometriozisi olan kadınlardaki ile tubal, erkek faktör ya da açıklanamayan infertilitesi olanlardaki IVF başarı oranları benzerdir. Endometriozis ile diğer infertilite nedenleri karşılaştırıldığında gebelik oranları üzerindeki etkileri ne derece olduğu hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır; bununla birlikte in vitro fertilizasyon, endometriozis ilişkili infertilitede özellikle ileri derece hastalığı olan kadınlarda hala etkili tedavi yöntemidir (Şekil 32.8).

SİSTEMİK BİR HASTALIK OLARAK ENDOMETRİOZİS

Endometriozis jinekolojik / pelvik bir bozukluk olarak vurgulansa da, endometriyozun beyindeki, metabolik, inflamatuvar süreçler ve seksüel sağlıkta etkileri olan sistemik bir bozukluk olduğunu kabul etmek önemlidir.⁵⁶⁵ Buna ek olarak değişmiş ağrı duyarlılığı olması sebebiyle



• • • • •
ŞEKİL 32.8 Reprinted from Kodaman PH. Endometriozis yönetimindeki mevcut stratejiler. *Obstet Gynecol Clin North Am* 42(1):87, 2015, with permission from Elsevier.⁵²²



• • • • •
ŞEKİL 33.1

ki gevşek dokuda proliferer olur.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Çoğu vakada, tubal ampullada ki karakteristik segmental genişleme trofoblastik dokudan çok koagüle olmuş kanın yol açtığı basıdan kaynaklanır. Tam tersine, tubal istmusedeki ektopik implantasyon, musküler tabaka daha zayıf olduğundan, tipik olarak tubal duvarı nisbeten daha erken penetre eder.¹⁰⁹ Bütün ektopik gebeliklerin mutlaka rüptüre olması gerekmez. Aslında, birçoğu bir girişim yapmadan, muhtemelen spontan in situ regresyon veya tubal abortus ile kendiliğinden geriler (fimbriadan atılarak).¹⁰²

Bazı çalışmalarda ektopik gebeliklerde kromozomal anomalilerin arttığını ve interensek genetik anomalilerin bir şekilde ekstrauterin implantasyona yol açtığına dair sonuçlar elde edilmiştir. Ancak daha dikkatli yapılmış başka çalışmalar bu sonuçları doğrulayamamışlardır.¹¹³ Aslında, maternal ve gestasyonel yaş göz önüne alındığında ektopik gebeliklerde gözlemlenen kromozomal anomaliler olması tahmin edilen sıklık kadardır (yaklaşık %5).^{103,113-115}

• • • EKTÖPİK GEBELİK TANISI

Ektopik gebelik klasik semptomlar triadı ile ilişkilidir-gecikmiş adet, vajinal kanama, alt karın ağrısı. Bu semptomlar hem rüptüre hem de rüptüre olmamış ektopik gebeliği olan kadınlarda görülebilir. Ektopik gebeliği olan 147 hastalık bir seride karın ağrısı hastaların %99 unda, amenore %74 ünde, vajinal kanama %56 sında mevcuttu.¹¹⁶ Ektopik gebelik ile ilişkili diğer semptomlar omuz ağrısı (peritoneal kavitedeki kanın diaframı irritasyonundan kaynaklanır), baş dönmesi, ve şoktur(ciddi intraabdominal kanamadan

kaynaklanır). Ne yazık ki, ektopik gebeliğe özgün fizik muayene bulguları yoktur, benzer semptomlar düşükle sonuçlanan intrauterin gebeliği olan kadınlarda da yaygın olarak görülmektedir.^{117,118} Rüptüre bir ektopik gebelik olasılığı için klinisyenleri uyarması gereken bulgular omuz ağrısını (periton boşluğundaki kanın diyaframı irrite etmesine bağlı) baş dönmesi ve şok bulgularını (şiddetli karın içi kanamadan) içerir. Neyse ki, ektopik gebelikli kadınların çoğu hafif karın ağrısı veya vajinal lekelenme ile birlikte rüptürden günler önce başvurmaktadır ve eskisinden daha sensitif ve spesifik tanısal araçlar sayesinde daha çabuk ayırt edilebilmektedirler.

Risk faktörlerinin ve erken semptomların farkında olma ektopik gebelik klinik tansından şüphelenilmesini sağlar, bu derhal ve dikkatli değerlendirilmesi gereken hastaların belirlenmesinde anahtar noktadır. İnsan koryonik gonodotropinin (hCG) **β alt ünitesinin yüksek sensitivitesi ve spesifitesi ektopik gebelik ve missed abortus, düşük tehtidi, komplet ve inkomplet abortus gibi gebelik ile ilgili problemlerin ayırıcı tanısında oldukça faydalıdır.** Nerdeyse tüm kadınlarda, bir veya daha fazla serum β-hCG testi ve transvajinal ultrasonografi ile hemen olmasa bile kısa bir zaman aralığında ektopik gebelik tanısını konulmasını veya dışlanmasını sağlar. Serum progesteron tetkiki ve uterin küretajın (intrauterin erken hafta viable bir gebelik dışlandığı zaman) da ayrıca tanısal değeridir. Laparoskopi tedavi için oldukça mantıklı bir seçenektir ancak, tanı için nadiren tek başına gerek duyulur.

Sayırsız miktarda tanısal algoritma ektopik gebelikten şüphelenilen durumlarda kullanılmak üzere üretilmiştir. Hepsi aynı ana düşünce üzerine düzenlenmiştir. Viable, nonviable, intrauterin gebelik veya ektopik gebeliğin tanısında ve takibinde ayaktan takibin güvenli ve etkili

siyon ile çelişkili olsa da genel olarak benzerdir.³⁰ Direkt lokal enjeksiyon daha invazivdir, daha pahalıdır ve daha yüksek teknik beceri gerektirir. Bu dezavantajlarından ve net olarak bir avantajının olmamasından dolayı sistemik metotreksat tedavisi daha mantıklı bir seçimdir.

Diğer medikal tedavilerin (potasyum klorid, hiperosmolar glukoz) direkt lokal enjeksiyonlarına ait deneyim sınırlı olduğu için bunların etkinlikleri, güvenilirlikleri, ve fertilité üzerine uzun dönem etkileri iyi bilinmemektedir.³⁰ Ancak, intratubal potasyum klorid enjeksiyonu veya hiperosmolar glukoz verilmesinin önemli ve spesifik bir kullanım alanı vardır. Heterotropik gebeliklerde, eş zamanlı devam eden intrauterin gebeliğe zarar vemedi, ektopik gebeliğin ablate edilmesini sağlarken, cerrahiden ve onun potansiyel komplikasyonlarından korunulmuş olunur.³¹⁰

• • • EKTOPIK GEBELİĞİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Geleneksel olarak, ektopik gebelik cerrahi olarak tedavi edilmekteydi ve salpenjektomi en yaygın uygulanan operasyondur. Ancak, ektopik gebeliğin güncel yönetiminde asemptomatik hastalarda cerrahi tedaviden uzaklaşmıştır. Bununla birlikte, tercihe bağlı olarak veya medikal tedavi için uygun olmayan bir çok kadına hala cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerin erken tanısına yönelik modern tanı yöntemleri geliştikçe ve geniş kullanım imkanları ortaya çıktıkça, cerrahi tedavilerde daha konservatif olan linear salpingotomi ve segmenter rezeksiyon gibi yöntemlere kayma olmuştur. Başlangıçta, bir çok operasyon hala laparotomi ile uygulanmaktaydı, ancak kısa süre sonra, laparoskopik cerrahi rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde standart tedavi olmaya başladı. Günümüzde ulaşılabilir olan aletler sayesinde, rüptüre olmuş gebeliklerin çok büyük bir kısmı bile laparoskopik olarak tedavi edilebilmektedir.

Cerrahi Yönetim için Endikasyonlar

Cerrahi tedavinin medikal tedaviye tercih edildiği genel kabul gören endikasyonlar aşağıda belirtilmiştir:

- Hemodinamik instabilite
- Ektopik kitlenin rüptürü
- Eşlik eden canlı intrauterin gebelik
- Medikal tedavi sonrası gereken sıkı takip için isteksizlik veya uyumsuzluk
- Tubal rüptürün yönetimi için hazır bir hastaneye erişim eksikliği varsa
- Kalıcı sterilizasyon isteği
- Medikal tedavi için kontrendikasyon varlığı
- Medikal tedavi başarısızlığı

Serum β -hCG konsantrasyonunun 5.000 IU/L nin üzerinde olması, embriyonik kardiyak aktivitenin görülmesi gibi artmış başarısız medikal tedavi riski ile ilişkili klinik özelliklere sahip kadınlar için cerrahi tedavi ciddi bir alternatif olarak göz önünde tutulmalıdır. Hemodi-

namik olarak stabil olan kadınlarda, cerrahi tedavi ektopik gebelik tanısı ile uyumlu gösterilebilir ekstrauterin gebelik kesesi veya adneksiyal kitle saptanan hastalara saklanmalıdır. Aksi halde, cerrahide ektopik gebelik saptanamaması olasılığı yüksektir. Bu tür hastalar en iyi tekrarlayan β -hCG ölçümleri, zamanlanmış ultrasonografi, veya uterin küretaj uygulaması ile (canlı intrauterin gebelik güvenilir olarak ekarte edildiği zaman) tanı daha kesin konulana kadar ekspektan olarak yönetilirler. Alternatif olarak, çoğu hastanın gereksiz metotreksat tedavisi alacağını farkında olarak ve sonrasında muhtemel tanı, prognozları ve gelecekteki tedavileri ile ilgili kararları hakkında belirsizlik riski taşıyıcılarını bilerek bu hastalara ampirik olarak medikal tedavi verilebilir.

Cerrahinin, primer olarak uzun süre monitorizasyon ihtiyacı olmadan ektopik gebeliğin daha kısa sürede gerilemesini de içeren, medikal tedaviye bazı belirgin avantajları vardır. Cerrahi, pelvik anatomisinin doğru bir biçimde değerlendirilmesine de izin verir ki bu sonrasında danışma ve tedavi planına yardım edebilir.

Cerrahi Teknikler

Ektopik gebeliklerin tedavisi için, laparoskopinin laparotomiye göre birçok avantajı mevcuttur; daha az kan kaybı, daha az adezyon, daha kısa operasyon süresi, daha az hastanede yatış süresi (genelde 24 saatten az), anestezi sonrası azalmış analjezik ihtiyacı ve daha hızlı iyileşme süresi ki hepsi maliyetde de azalmaya yol açan faktörlerdir.^{30,311-318}

Tubal gebeliğin cerrahi yönetimi için kullanılan iki ameliyat tekniği vardır: salpenjektomi ve salpingostomi. salpingostomi tekniği basittir. Fallop tüpünün antimezenterik yüzünden kitlenin hemen üzerinden elektrocerrahi iğne, lazer veya makas yardımıyla longitudinal bir insizyon yapılır ve konsepsiyon materyali forseps veya irrigasyon ile kibarca çıkartılır. İşlemden önce seyreltilmiş vazopresin (1 unite /mL)³¹⁹ veya oksitosinin (20 ünite)³²⁰ altında ki mesosalpinkse enjekte edilmesi hemostazı sağlamak için elektrokoter kullanımını minimize eder. İnsizyon kapatılabilir ama genellikle kendi başına iyileşmesi için serbest bırakılır; her iki teknik üreme sonuçları benzerdir.³²¹ Ektopik gebelik kitlesi çoğunlukla serozanın hemen altında bulunduğu için, endosalpingeal mukoza çoğu zaman nispeten hasarsız bırakılabilir. Linear salpingotomiye tesebbüs edilen vakaların yaklaşık %80'inde başarıya ulaşılır; geri kalanında ise devam eden kanama sebebiyle salpenjektomi gerekir. Başarısız olan salpingostomi prosedürleri, daha yüksek serum β -hCG konsantrasyonları,³²² ile orantılıdır ve bu durum muhtemelen daha ileri bir gebelik haftasında olup daha çok neovaskülarizasyon oluşumuna bağlıdır.

Salpingostomi veya salpenjektomi yapma kararı, hastanın klinik durumuna, gelecekteki doğurganlık arzusuna ve etkilenen fallop tüpünün kurtarılma potansiyeline ve hasarın derecesine dayanmalıdır. İki randomize kontrollü çalışma, salpingostomi ve salpenjektomi grupları ara-

Ek Bölüm: Konvansiyonel Birimler ve Uluslararası Sistem Birimlerinde (SI Birimleri) Belirtilmiş Seçili Laboratuvar Değerleri

Çeviri: Dr. Neslihan Coşkun Akçay

İdrarda Seçili Ölçümler için Laboratuvar Değerleri			
Madde	Konvansiyonel Birimler	Çevirim Faktörü	SI Birimleri
Kortizol, serbest	10–90 µg/24 saat	2.759	28–250 nmol/24 h
Östrojenler, total	5–25 µg/24 saat	3.67	18–92 nmol/24 h
17-Hidrokortikosteroidler	2–6 mg/24 saat	2.759	5.5–15.5 mmol/24 h
17-Ketosteroidler	6.0–15 mEq/24 saat	3.467	21–52.5 mmol/24 h

SI Önekleri ve Sembolleri		
10 ⁹	giga	G
10 ⁶	mega	M
10 ³	kilo	k
10 ²	hekto	h
10 ¹	deka	da
10 ⁻¹	desi	d
10 ⁻²	santi	s
10 ⁻³	mili	m
10 ⁻⁶	mikro	µ
10 ⁻⁹	nano	n
10 ⁻¹²	piko	p
10 ⁻¹⁵	femto	f
10 ⁻¹⁸	atto	a



Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite

Dokuzuncu Baskı

Hugh S. Taylor, MD
Lubna Pal, MBBS, MS
Emre Seli, MD

Çeviri Editörü
Prof. Dr. G. Serdar Günalp

Neredeyse 50 yıldır dünyanın en çok okunan jinekoloji metinlerinden biri olan **Speroff'un Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite** kitabı, kadın endokrin sistemine ait ayrıntılı bir açıklık getirmekte, sık görülen bozuklukların değerlendirilmesi ve tedavisi için pratik bir rehberlik sunmaktadır. Tamamen revize edilmiş bu **dokuzuncu baskıda**, Yale Tıp Fakültesi'nin editör ve yazar ekibi, Dr. Speroff'un bu dönüm noktası eserini revize ederken karmaşık kavramları açıklayan net, özlü yazma stilini ve çizimlerini korumuştur. Bu klasik metin, üreme endokrinolojisi ve infertilite ile ilgilenen öğrenciler, asistanlar ve klinisyenler için vazgeçilmez olmakla beraber okuyucuları bu hızlı değişen alanda meydana gelen son gelişmelerle güncel hale getirmektedir.

- Reprodüktif endokrinolojide kesin bir metin olmakla beraber, üreme fizyolojisi, klinik endokrinoloji, kontrasepsiyon ve infertilite ile ilgili otör düzeyinde bilgi içermektedir.
- Cinsiyetler arası geçiş tıbbi ve fertilitenin korunması ile ilgili iki yeni bölüm içermektedir.
- Çok sayıda renkli illüstrasyon, algoritma ve tablo içermektedir.
- Speroff'un açık, kullanıcı dostu yazım tarzını korurken içeriğinin de günümüzün en iyi klinik uygulamalarıyla güncel olmasını sağlamaktadır.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-825-2

9 789752 778252