

Polikistik Over Sendromu Hastalarında İki Farklı Oral Kontraseptif Preparatın Ovaryan Morfoloji Üzerine Etkisinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE EFFECTS OF TWO ORAL CONTRACEPTIVE MEDICATIONS ON OVARIAN MORPHOLOGY WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Alanur GÜVEN*, Ruşen ATMACA**, Ahmet SİĞİRCİ***

* Uz.Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KAHRAMANMARAŞ

** Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

***Yrd.Doç., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD, MALATYA

Özet

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) halen etyoloji, tanı ve tedavi açısından tam netlik kazanmamış bir hastalıktır. Bu çalışmada iki farklı tedavi ile PKOS'da ovaryan morfolojide oluşabilecek değişikliklerin manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Materyal ve Metod: Jinekoloji polikliniğine başvuran klinik, biyokimyasal ve USG özellikleri PKOS'a uyan 34 hasta çalışmaya alındı. Dört hasta çalışma dışı kaldı, değerlendirme 30 hasta üzerinden yapıldı.

Bulgular: Üç aylık tedaviyi takiben kontrol MRI uygulandı. İlk grupta korteks kalınlığında ikinci grupta ise over volümünde anlamlı azalma kaydedildi. Hastalar iki eşit gruba ayrıldı. Hepsinden ovaryan MRI istendi. Ardından ilk gruba etinil estradiol-dezogestrel (Desolett), ikinci gruba etinil estradiol-siproteron asetat (Diane-35) kombinasyonu başlandı.

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

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Manyetik rezonans görüntüleme, Oral kontraseptifler

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 15:280-283

Summary

Objective: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a much-debated topic, for which treatment and diagnostic criteria are not fully established nor pathophysiology clearly understood. The purpose of this study is to evaluate the changes of ovarian morphology in PCOS with two different medications and to assess the response with magnetic resonance imaging.

Institution: University of Inonu School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, Malatya.

Materials and Methods: Thirty-four patients with diagnosis of PCOS by clinical, biological and ultrasonographic examinations were included in the study. Four of them were excluded and 30 patients were evaluated.

Results: After 3-months of therapy, control MRI was performed. There was significant decrease in ovarian cortex thickness in the first group and ovarian volume in the second group. Patients were divided in to two groups. MRI was performed to all of them. And then the combination of etinil estradiol-desogestrel (Desolett) was given to the first group and etinil estradiol-cyproterone acetate (Diane-35) was given to the second group.

Conclusion: As a result, we concluded that MRI mapping is very objective procedure to diagnose and follow up the treatment of PCOS. Moreover the combinations that we use for the treatment restores the ovarian morphology and they continue to be the gold standart for treatment of PCOS.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome, Magnetic resonance imaging, Oral contraceptives

T Klin J Gynecol Obst 2003, 15:280-283

Polikistik over sendromu (PKOS) Stein ve Leventhal tarafından ilk kez 1935 yılında anovulasyonla birlikte giden infertilite, sekonder amenore, oligomenore, hirsutizm ve obesite olarak tanımlanmıştır (1). 1970'li ve 80'li yıllarda önce abdominal sonra transvaginal yolla yapılan pelvik

USG'nin gelişmesi morfolojik olarak PKOS tanısını kolaylaştırmıştır. Ancak ultrasonografik teşhisin tek başına PKOS tanısında yeterli olmadığı ileri sürülmüştür (2). Bu nedenle daha başka tanı metotları araştırılmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) de bunlar arasındadır.

PKOS'lu hastaların MRI'da karakteristik görünümüleri vardır: multiple, minik, hiperintens periferik kistler, çok hipointens santral stromayı çevrelerler. Ancak bu MRI görüntüsü PKOS için spesifik değildir (3). Yapılan bu çalışmada, klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik olarak PKOS tanısı almış hastaların over korteks kalınlıklarının ve over volümlerinin MRI ile değerlendirilerek farklı doz içerikli iki östrojen-progesteron preparatına verdikleri yanıtın araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğine, Ağustos 2000 ile Ekim 2000 tarihleri arasında başvuran hastalardan uygun olanlar çalışmaya alındı.

Jinekoloji polikliniğine, tüylenme, adet düzensizliği, adet görememe, düzensiz kanama gibi PKOS ile ilişkili şikayetleri olan, muayene ve laboratuvar bulguları ile PKOS tanısı alan toplam 34 hasta çalışmaya alındı. Başvuru şikayetleri nedeniyle daha önceden herhangi bir ilaç kullanan veya cerrahi müdahale geçirenler ile herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya kabul edilmedi. İnfertilite şikayeti ile başvuran PKOS'lu hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya kabul edilen hastalar polikliniğe başvuru sırasına göre randomize edilip 2 gruba ayrıldı, anamnez ve fizik muayeneyi takiben pelvik muayeneleri ve ultrasonografileri yapıldı. Oligomenoreik hastaların hormon profilleri adet 1 ve 7. günleri arasında 12 saatlik açlığı takiben saat 10⁰⁰ sırasında antekubital venden alındı. Amenoreik hastalarda 5. gün oral progesteron tedavisi sonrası çekilme kanamasının 3. günü aynı şartlar altında hormon analizi yapıldı.

Hastaların ultrasonografileri hep aynı hekim tarafından yapıldı.

Klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik olarak PKOS tanısı alan hastaların MRI çekimleri yapıldı. MRI için Siemens 42sp Magnetom cihazı kullanıldı. Çekimde sagittal T₂, Transvers T₂, Coronal T₂ sekansları alındı. Section kalınlığı 6mm, intervaller 2mm idi. Bazal MRI görüntüleri elde edilen hastalar iki gruba ayrıldı.

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

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

Hastalara tedavinin sonunda kontrol MRI çekimi yapıldı. MRI sonuçlarının değerlendirilmesi aynı hekim tarafından yapıldı. Her iki grupta da ilaç öncesi ve sonrası MRI'da overlerin korteks kalınlığının değerlendirilmesi, T2 sagittal, koronal ve aksiyel kesitlerde yapıldı. Bu üç plan içerisinde en uygun lokalizasyonda overin boyutları ölçülüp 0,52 ile çarpılarak hacmi hesaplandı (4). Korteks kalınlığı ölçümünde her iki over için ayrı ayrı hiperintens izlenen kistik sahalardan üç ölçüm yapıp ortalama değer hesaplandı. 3 aylık tedavi sonrasında her iki grupta over hacmi ve ovaryen korteks kalınlığı MRI ile ölçülüp karşılaştırıldı. Uygulanan tedavilerin overin morfolojik yapısı üzerine olan etkileri saptandı.

İstatistik

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

Bulgular

Çalışmaya toplam 34 hasta kabul edildi. 0,50 mg desogestrel, 0,030 mg etinil estradiol (Desolett) verilen 17 hasta 1. Grup, 2 mg siproteron asetat, 0,035 mg etinil estradiol (Diane-35) verilen 17 hasta 2. grup olarak ayrıldı. Bir hasta gebelik istediği için, iki hasta kontrole gelmediği için, bir hasta da Desolett'i kullanırken oluşan ara kanaması nedeni ile tedaviyi bıraktığı için çalışma dışı kaldı. Bu nedenle esas değerlendirme 30 hasta üzerinden yapıldı. Her iki hasta grubunun klinik özellikleri açısından aralarında fark yoktu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

İlk MRI'da Grup 1'deki hastaların ortalama sol over volümü 11.6±4.3 cm³, sağ over volümü 12.6±4.4 cm³ idi. Kontrol MRI'da volümler sol over için 8.8±4.5 cm³, sağ over için 9.8±3.4 cm³ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0.05). Yine aynı grupta sol ovaryen korteks kalınlığı ortalama 6.93±2.01 mm, sağ over için

Tablo 1. Hastaların temel özellikleri

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	P
Yaş (yıl)	25.3±6.4	24.4±5.5	>0.05
Sistolik KB (mmHg)	123.2±11.3	122.5±10.4	>0.05
Diyastolik KB (mmHg)	76.4±10.2	77.5±11.2	>0.05
Hirsutizmus	8	7	>0.05
Amenore	7	6	>0.05
Oligomenore	9	10	>0.05
Polimenore	3	4	>0.05

Tablo 2. Grup 1 için MRI değerleri

	Bazal	Kontrol	P
Sol over volümü (cm ³)	11.6±4.3	8.8±4.5	>0.05
Sol over korteks (cm)	6.93±2.01	5.13±1.55	<0.05
Sağ over volüm (cm ³)	12.6±4.4	9.8±3.4	>0.05
Sağ over korteks (cm)	8.33±3.1	5.5±2.26	<0.05

Tablo 3. Grup 2 için MRI değerleri

	Bazal	Kontrol	P
Sol over volümü (cm ³)	11.37±3.9	7.98±4.32	<0.05
Sol over korteks (cm)	5.66±1.5	5.26±1.9	>0.05
Sağ over volüm (cm ³)	11.23±2	8.72±3.32	<0.05
Sağ over korteks (cm)	6.86±2.26	5.6±1.93	>0.05

8.33±3.1 mm bulundu. Kontrol MRI'da sol over için ortalama korteks kalınlığı 5.13±1.55 mm, sağ over için 5.5±2.26 mm bulundu. Her iki değer farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Değerler Tablo 2'de verilmiştir.

Grup 2'deki hastaların ortalama sol over volümü 11.37±3.9 cm³, sağ over volümü 11.23±3.2 cm³ idi. Kontrol MRI'da volümler sol over için 7.98±4.32 cm³, sağ over için 8.72±3.32 cm³ olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Yine aynı grupta sol over korteks kalınlığı ortalama 5.66±1.5 mm, sağ over için 6.86±2.26 mm bulundu. Kontrol MRI'da sol over için ortalama korteks kalınlığı 5.26±1.9 mm, sağ over için 5.6±1.99 mm bulundu. Her iki değer farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Değer Tablo 3'te verilmiştir.

Tartışma

Polikistik over sendromu genç kadınlar arasında sık görülen bir endokrinolojik bozukluktur. Etiyolojisi, tanısı ve tedavisi hatta isimlendirilmesinde bile henüz tam bir fikir birliği yoktur (5). Etiyolojide hipotalamus-hipofiz-over arasındaki ilişkinin bozulmuş olduğu, overin kendisinde bir patoloji bulunduğu, genetik yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca obezite, insülin rezistansı ve diğer bazı büyüme faktörleri de patogeneizde etkilidir (6).

PKOS tanısı klinik, biyokimyasal, radyolojik ve patolojik olarak konabilir. Ultrasonografik muayenede tipik polikistik overler, büyümüş ve multipl kistik yapılar içeren veya kistik yapıların bulunmadığı durumlarda overde periferik ekolar olarak görülürler. Bu ekolar multipl subkapsüler folliküllerin duvarlarına işaret eder, çünkü her vakada folliküllerin alışlagelmiş lümenleri görülmeyebilir (7). USG ayrıca, overyan boyut ve görünümün tedaviye

yanıt açısından da değerlendirilmesini sağlamıştır. Değişik yazarlar bu durumun USG'nin çok olumlu bir yararı olduğu görüşünde birleşmişlerdir (8-9). USG'de görülen ilginç diğer bir durum da polikistik overin tek taraflı görülebilmesidir. Yapılan bir çalışmada normal olan taraf, polikistik overden daha küçük çıkmış ancak klinik ve biyokimyasal olarak her iki grup arasında fark bulunmamıştır (10). Biz gruplar arasında daha homojen bir yapı sağlayabilmek amacıyla tek taraflı polikistik overleri çalışmamıza dahil etmedik.

Çalışmamızda tedaviye yanıt MRI ile takip edildi. Amacımız MRI'nın üstünlüklerini kullanarak tedaviye olan yanıtları sayısal net değerlerle belirleyebilmektir. MRI'da overler T2'de yağdan daha intens görülürler. Normal overler kontrast tutar, bu özelliği ile kistler daha iyi demonstre edilebilir (11). Görüntüleme açısından MRI'nın USG'ye olan üstünlüğü göz ardı edilemez. Yapılan bir çalışmada MRI'nın avantajlarının ve patolojileri göstermede USG'ye üstünlüğünün ayrıca primer teşhiste çok daha sensitif olduğunun altı çizilmiştir (3). Klinik ve biyokimyasal olarak PKOS tanısı almış bazı hastalarda USG olarak belirgin kist olmayabilir. Böyle durumlarda MRI ile daha iyi bir kontrast rezolüsyon sağlanabilir ve organ yapısını gözlenmesine diğer tekniklerden daha iyi imkan sağlar. Bu amaçla yapılan başka bir çalışmada klinik ve biyokimyasal olarak PKOS özellikleri gösteren 10 hasta, MRI ile değerlendirildiğinde tek bir overde bile PKOS tanısı 8 hastada gözlenirken, USG ile sadece 3 hastada gözlenmiştir. Sonuç olarak overyan morfolojiyi değerlendirmede MRI'nın USG'ye olan üstünlüğü bu çalışma ile de desteklenmiştir (12). MRI, USG'den farklı olarak bizlere over volümü ve korteks kalınlığını matematiksel hesaplarla objektif olarak elde etme şansını vermiştir. Bu netliğin USG ile sağlanamayacağı kanısındayız.

Çalışmamızda T2 kesitleri kullanıldı. Çünkü T2'de PKOS'daki kistler T1 kesitlerinden daha büyük görünmektedir. Oysa normal overlerdeki kist boyutları T1 ve T2 kesitleri arasında değişmemektedir. Bu durum kist duvarının kanlanmasıyla ilişkili olarak açıklanmıştır ve PKOS'un patolojik göstergelerinden olan external tekanın hiperaktivitesini ispatlıyor olabilir (12). Kullandığımız her iki kombinasyonun da PKOS'da etkin olan overlerin hiperstimülasyonunu önledikleri ve folliküler atrezi ve kist oluşumunda azalmaya neden olarak sonuçta stromal hiperplazi ve hiperstimülasyonu azalttıkları ve bunun da azalmış overyan androjen üretimiyle sonuçlandığı bilinmektedir (13). Çalışmamızda ilk uygulanan MRI ile kontrol MRI arasında dezogestrel verilen grupta korteks kalınlığı, siproteron asetat verilen grupta overyan volümlerinin anlamlı olarak azaldığını bulduk. Yapılan bir çalışmada PKOS tanısı almış hastalara Diane-35 verilmiş ve çalışma süresince overyan volümlerinin ve kist sayılarının kontrol grubuna oranla belirgin azaldığı gözlenmiştir (13). Ancak

bu çalışma bizim çalışmamızdan farklı olarak USG ile yapılmış ve korteks kalınlıkları çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda bu çalışmadakine benzer şekilde siproteron asetat içerikli Diane-35 ile ovaryen volümlerde azalma kaydedilmiştir. Ancak dezogestrel grubunda volüm yerine korteks kalınlığı azalmıştır. Bu farklılığın nedeninin siproteron asetat ve dezogestrel'in farklı etki mekanizmaları olabileceğini düşündük.

MRI'nın üstün özellikleri yanında bu yöntemin kullanımını sınırlayan en önemli faktörün maliyeti olduğu kanındayız. Yine de MRI teknolojisinin gelişmesiyle belki de bu yöntem USG kullanımının önüne geçebilecektir. Genç PKOS hastalarında gebelik istenmeyen durumlarda oral östrojen/progesteron preparatları ile ovaryan supresyon en iyi tedavi yöntemi olarak uzun zaman önce bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda kullandığımız preparatların PKOS'daki ovaryan morfoloji üzerine gösterdikleri olumlu etkilerden dolayı halen kullanmakta olduğumuz ilaçların altın standart konumunu koruduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda takip süresinin üç ay olarak alınması eleştirilebilir. Ancak yapılan çalışmalarda üç aylık tedavi sonunda PKOS'lu hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olduğu görülmüştür (15,16). Uzun dönem takipte sonuçların ne yönde değişebileceğini bilmiyoruz ve bu nedenle bu konuda uzun süreli takipleri içeren daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalar yapılması gerektiği kanındayız.

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

KAYNAKLAR

1. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998; 70:811-2.
2. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132:989-93.
3. Mitchell DG, Gefter WB, Spritzer CE, Blasco L, Nulson J, Livolsi V et al. Polycystic ovaries: MR Imaging. *Radiology* 1986; 160:425-9.

4. Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. Prediction of intrauterine growth retardation by determination of total intrauterine volume. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:255-60.
5. Hacıhanefioglu B. Polycystic ovary syndrome nomenclature: chaos? *Fertil Steril* 2000; 73:1261-2.
6. Yaralı H, Gürkan T. Polikistik Over Sendromu. In: Kişnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS, eds. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*; 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:1180-91.
7. Young RL, Goldzieher JW. Clinical manifestations of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:621-35.
8. Franks S, Adams J, Mason H, et al. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1985; 12:605-32.
9. Eden JA, Warren P. Review of 1019 consecutive cases of polycystic ovary syndrome demonstrated by ultrasound. *Australas Radiol* 1999; 43:41-6.
10. Tunal E, Klinik Radyoloji; 1. Baskı, Ankara: Güneş & Nobel; 1994: 438-9.
11. Faure N, Prat X, Bastide A, Lemay A. Assessment of ovaries by magnetic resonance imaging in patients presenting with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1989; 4:468-72.
12. Maubon A, Courtieu C, Vivens F, Tailland ML, Saucerotte H, Bringer J, et al. Magnetic resonance imaging of normal and polycystic ovaries. Preliminary results. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687:224-9.
13. Venturoli S, Paradisi R, Saviotti E, Barnabe S, Porcu E, Fabbri R, et al. Ultrasound study of ovarian morphology in women with polycystic ovary syndrome before and during treatment with an oestrogen/progestogen preparation. *Arch Gynecol* 1983; 234:87-93.
14. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Fish SA. Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 727-35.
15. Morin-Papunen L, Vaukhonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:148-56.
16. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79:562-6.

Geliş Tarihi: 03.01.2003

Yazışma Adresi: Dr. Alanur GÜVEN
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
KAHRAMANMARAŞ
alanurguven@hotmail.com