

POLİKİSTİK OVER SENDROMU GELİŞİMİNDE ROLÜ OLAN ETYOPATOGENETİK FAKTÖRLER

Dr. F. Ceyhan Sevinç², Doç.Dr. Merih Bayram¹, Dr. Canan Soyer²

ÖZET

Amaç: Polikistik Over Sendromunun farklı kriterlere göre tanımlanması ve bu sendromun gelişiminde rol alan etyopatogenetik faktörlerdeki çeşitliliğin araştırılmasıdır.

Method: Polikistik Over Sendromu ilk olarak 1935'de Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Geçmiş yıllarda klinik tanı amenore, hirsutizm, obesite triadından oluşmaktaydı. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar ise PKOS'nun geniş, heterojen bir klinik tabloya ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğunu göstermiştir. PKOS'da görülen hiperandrojenizm ve anovulasyon endokrinolojik olarak 4 kompartmanda görülen anormallikler sonucu ortaya çıkar; over, adrenal bez, cilt ve yağ dokusu, hipotalamo-hipofizer aks. PKOS'nda etyopatogeneizde hipotalamo-pituitar-ovaryen akstaki değişiklikler, intrinsik over patolojisi, peripubertal ekzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansının birlikteliği, obezite, patolojik insülin rezistansı ve pankreasta β hücre disfonksiyonu ve genetik etyolojiye işaret eden ailesel birikimin rolü kesin olarak gösterilmekle beraber bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemede PKOS'nun farklı kriterlere göre tanımlanması ve sendromun gelişiminde rol alan çeşitli etyopatogenetik faktörler anlatılmaktadır.

Sonuç: PKOS'da etyopatogenetik faktörlerin tam olarak bilinmesi; hastalığın tanısı, izlemi, tedavisi ve uzun dönem komplikasyonların gelişiminin engellenmesi açısından çok büyük bir önem kazanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu (PKOS), NICHD Kriterleri, Rotterdam Kriterleri, etyopatogenetik faktörler. (Türk Fertil. Der. 2005; 13: 229-237)

THE ETIOPATHOGENETIC FACTORS WHICH FIGURE IN THE DEVELOPMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

Objective: To define the polycystic ovary syndrome according to different criteria and to investigate the diversity of the etiopathogenetic factors which figure in the development of polycystic ovary syndrome.

Method: Polycystic ovary syndrome was first described by Stein and Leventhal in 1935. The clinical diagnosis was based on the triad of amenorrhea, hirsutism and obesity in past years. On the other hand recent studies have shown that PCOS has an extensive, heterogen clinical view and multifactorial etiology. Hyperandrogenism and anovulation seen in PCOS are arised endocrinologically as a consequence of the anomalies of 4 compartments: over, adrenal gland, skin and fat tissue, hypothalamic-pituitary axis. However the alterations of hypothalamic-pituitary-ovarian axis, intrinsic ovary pathology, synergy of peripubertal exagere adrenerge and physiological insulin resistance, obesity, pathologic insulin resistance and β cell disjunction of pancreas and the role of familial aggregation indicating the genetic etiology have been definitely revealed in the etiopathogenesis of PCOS, studies are currently carried on this subject. In this review the definition of PCOS according to different criteria and the variable etiopathogenetic factors that figure in the development of this syndrome are explained.

Conclusion: Assuming the etiopathogenetic factors entirely become very important for the diagnosis, trial, treatment of the disease and also for the prevention of complications.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), NICHD Criteria, Rotterdam Criteria, the etiopathogenetic factors. (Turkish J Fertil. 2005; 13: 229-237)

1Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Öğretim Üyesi

2Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.Araştırma Görevlisi

Polikistik Over Sendromu ilk olarak 1935'de Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Sendromu bulan kişilere atıfta bulunmak amacıyla, Stein Leventhal Sendromu olarak adlandırılmıştır. Sendrom; amenore, hirsutizm ve hiperandrojenizm bulgularını içermektedir (1). Daha önceki yıllarda klinik tanı amenore, hirsutizm, obesite triadından oluşmaktaydı. Son zamanlarda yapılan çalışmalar PKOS'nun geniş ve heterojen bir klinik tabloya ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğunu göstermiştir.

Bu hastalarda; etyopatogenezin tam olarak bilinmesi hastalara yaklaşımımızda, koruyucu ve tedavi edici hekimlik açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu hastalarda androjen üretimini azaltmak, endometriumu karşılanmamış estrojene karşı korumak, infertilitenin görüldüğü hastalarda gebelik elde etmek açısından ovulasyon indüksiyonu başlamak, normal vücut ağırlığını sağlamak için yaşam şeklini düzenlemek, kardiyovasküler hastalık ve DM gibi uzun dönem riskleri önlemek ve eğer bu komplikasyonlar gelişmişse bunlara uygun tedaviler başlanmalıdır.

PKOS tanısı açısından yaygın olarak kullanılan NICHD kriterlerine ek olarak, son yıllarda yeni çeşitli kriterler belirlenmiştir.

National Institutes Of Health And Child Health And Human Development'a Göre Belirlenen Diagnostik Kriterler:

Major:

1.Kronik Anovulasyon

2.Laboratuvar ve/veya klinik olarak hiperandrojenizm

* Over ve adrenal neoplazi, hipofizer hastalık ve Konjenital Adrenal Hiperplazi gibi hiperandronejeminin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi.

Minor:

1. İnsülin rezistansı

2. Perimenarşal dönemde hirsutizm ve obesitenin başlaması

3. Artmış LH/FSH oranı

4. Hiperandrojenizm ile ilişkili intermittan anovulasyon

5. Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü

6. Oligoovulasyon (2,3)

1990 NICHD KRİTERLERİ

1. Kronik Anovulasyon

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

Tanı koymak için; bu kriterlerin her ikisinin de varlığı gerekmektedir (3).

2003 ROTTERDAM KRİTERLERİ

1.Oligo ve/veya anovulasyon

2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

3.Ultrasonografide bilateral polikistik over görünümü

Tanı için; bu kriterlerin ikisinin olması yeterli olarak düşünülmüştür; ancak bu konuda yapılan çalışmalar halen yeterli değildir (4).

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda PKOS'lu hastalarda klinik bulgulardan; oligomenore %29-52, amenore %19-51, hirsutizm %62-69, akne %27-35, alopesi %3-5, akantosis nigricans %1-2 sıklığında saptanmıştır (5-8). Laboratuvar bulgularından; LH düzeyi %40-51, Testosteron düzeyi %29-50, PRL düzeyi %40-50 oranlarında yüksek olarak saptanmıştır (5,8,9). Obezite ise %38-60 oranında görülmüştür (8,10,11)

ABD'de PKOS'lu kadınların %70'inde hirsutizm görülürken, Japonya'da ise %10-20'sinde hirsutizm görülmektedir(12,13). Bu çalışmalar bize hirsutismusun ırksal farklılıklarını göstermek açısından önemlidir. Hirsutismusun görülme sıklığındaki bu farklılık, genetik olarak derideki 5 α redüktaz aktivitesindeki farklılıklardan da kaynaklanmaktadır (14).

Klinik bulguların farklı sıklıkta görülmesinden yola çıkılarak polikistik over sendromunda çeşitli fenotipler tanımlanmıştır.

PKOS FENOTİPLERİ

1. Hirsutizm+Hiperandrojenizm+Oligoovulasyon %53

2. Hirsutizm+Oligoovulasyon %20
3. Hiperandrojenizm+Oligoovulasyon %27 (15)

Avrupa kriterlerine göre ise PKOS prevalansı; %15-20 olarak gösterilmiştir.

PKOS AVRUPA KRİTERLERİ:

1. Ultrasonografik olarak tanımlanmış PKOS (polikistik over görünümü)
2. Menstruel düzensizlikler (oligo ve/veya amenore)
3. Hiperandrojenizmin klinik belirtileri (Hirsutizm/akne/alopesi)
4. Hormonal parametre gerekmemektedir (16).

Toplumda Polikistik over prevalansı %14-33 arasında değişmektedir (17). PKOS (polikistik over) şu şekilde tanımlanmıştır; polikistik overin bir kesitinde 2-8 mm çapta 10'dan fazla follikül görülmesi durumdur, ayrıca genişlemiş, hiperekojen bir stroma varlığı ve stromal hacmin total over hacminin %25'inden büyük olması artı stroma/toplam alan oranının 0,34'den fazla olması durumunda ultrasonografik olarak polikistik görünümünden söz edilir (18).

Polikistik over görülme sıklığında yaşa göre de farklılıklar görülür: 35 yaşın altında %21,6 oranında görülürken, 35 yaşın üzerinde ise bu oran %7,9'a düşmektedir (19). Yine polikistik over görülme sıklığında etnik gruplara göre de farklılıklar görülmektedir.

PKOS'lu hastaların birinci derece akrabalarında %31-87 oranında polikistik over veya klinik semptomların görüldüğü saptanmıştır (20).

PKOS'da oligomenore-amenore şeklinde menstruel disfonksiyon görülmektedir, kronik anovulasyon vardır. Bununla beraber düzenli menstruel siklusları olan hiperandrojenemik kadınların %21'inde anovulasyon görülebilmektedir (21).

PKOS'lu kadınların %50'sinde android tipte obezite görülür. Genellikle BKO (bel/kalça oranı)>0,85, VKİ (vücut kitle indeksi)>30 olarak bulunur. Bu bulgular DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.(22). PKOS'lu olguların yaklaşık %50-70 inde değişik yöntemlerle saptanan hiperinsülinemi ve insülin rezistansı vardır. PKOS'da görülen insülin direnci obeziteden bağımsızdır(23). PKOS'lu hastaların

1/3'ünde bozulmuş glukoz toleransı ve %7,5 - %10'unda ise DM saptanmıştır (24,25).

Laboratuvar tetkiklerinde lipoprotein seviyelerinde de değişiklikler (Dislipidemi) görülmektedir. Total kolesterol yüksekliği (26,27), trigliserid yüksekliği (26), LDL-Kolesterol yüksekliği (26,28), HDL-Kolesterol düşüklüğü (HDL-K) (26,28) özellikle HDL2 K düşüklüğü (27), apolipoprotein A1 düşüklüğü saptanmıştır.

Ayrıca bu hastalarda özellikle 35-45 yaş grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde yükselme saptanmıştır. Perimenopozal dönemdeki hastalarda %40'a ulaşan oranda hipertansiyon insidansında artış saptanmıştır (28). Yine bu hastalarda sistolik /diastolik disfonksiyon (29), yüksek homosistein seviyeleri (29), yüksek endotelin 1 seviyeleri ve endotelial disfonksiyon (30), yüksek PAI-1 düzeyleri (31), fibrinolitik bozukluk (32) ve prokoagülan bir durum bulunmuştur. Perimenopozal dönemdeki hastalarda %40'a ulaşan oranda hipertansiyon insidansında artış saptanmıştır (7). Yapılan bu çalışmaların sonucunda; PKOS'nun ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem komplikasyonlarının görülme sıklığında artış tespit edilmiştir (33).

ETİYOPATOGENEZ

PKOS'da görülen hiperandrojenizm ve anovulasyon endokrinolojik olarak 4 kompartmanda görülen anormallikler sonucu ortaya çıkar.

- Overler
- Adrenal bezler
- Periferik Kompartman; Cilt ve yağ dokusu
- Hipotalamo-hipofizer aks

I. OVER

Androjen sentezinde belirgin bir öneme sahiptir. Hem adrenal hem de overlerde androjen sentezini sağlayan CYP17 enziminin disregülasyonu sözkonusudur. Bu durum hiperandrojenizmin altında yatan santal patogenetik mekanizma olarak sunulmuştur (34). LH tarafından stimule edilen ovaryen stroma, teka ve granuloza hücreleri ovaryen hiperandrojenizmin gelişimine yardım etmektedir (35).

LH'nin overyen androjenik aktivite ile ilişkisi

- Total ve serbest testosteron seviyeleri LH seviyesi ile direkt olarak ilişkilidir (35).
- Over, CYP17 disregülasyonuna bağlı olarak gonadotropinlerin stimülasyonuna daha duyarlıdır (34).
- GnRH agonisti ile yapılan tedavi etkin bir şekilde serum testosteron ve androstenodion seviyelerini baskılar (36).
- Estrojen supresyonuna oranla, androjen supresyonu için daha yüksek dozda GnRH agonisti gerekmektedir.

PKOS'lu hastalarda artmış testosteron seviyelerinin overden kaynaklandığı düşünülmektedir. Serum testosteronu normal değerlerinin (20-80 ng/ml) en fazla 2 katına çıkabilirken, ancak overyen hipertekoziste 200 ng/ml'ye veya üzeri bir değere ulaşabilmektedir.

IGF-I (İnsülin Like Growth Factor I):

Potent bir androjen biosentez agonistidir, insanlarda teka hücresinde LH aktivasyonunu kolaylaştırmaktadır ve androstenodion sentezinde stimülatör olarak görev yapmaktadır (37).

IGF-I (İnsülin Like Growth Factor I), IGF-II (İnsülin Like Growth Factor II) ve İNSÜLİN:

İnsan teka hücresinde benzer etkiye sahiptirler ve ortalama aynı oranda androstenodion sentezini uyarmış olarak bulunmuşlardır (38). IGF II'nin teka hücrelerinde, androjen sentezini uyaran LH stimülasyonunu arttırdığı bulunmuştur.

PKOS'lu hastaların overlerinde 5α Redüktaz aktivitesi yüksek bulunmuştur (38). Folliküller gelişmekte ancak FSH yeterli seviyeye ulaşamadığı için, follüküllerin ovule olmasına imkan sağlamamaktadır.

Yine bu hastalarda stroma ve kollajen oranları da yüksek bulunmuştur, androjenlerin granuloza hücrelerinde lizil oksidaz (LOX) (kollajen biosentezi) ekspresyonunu uyarmakta olduğu Harlow ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada saptanmıştır(39).

PKOS'lu hastaların teka hücrelerinde yüksek oranda ifade edilen bazı genler bulunmuştur.

1. Kollajen Tip 1-1

2. Kollajen Tip XV-1

Yüksek intraoveryen androjen seviyeleri follükül maturasyonunu inhibe etmektedir. Overyen teka hücreleri hiperaktif olmasına rağmen, follükül maturasyonunda gecikme; estrojen dönüşümü için gereken aromataz aktivitesinde azalmayla birlikte, granuloza hücrelerinin inaktifleşmesiyle sonuçlanır ve bu durum hiperandrojenizmdeki over rolünü anlamak açısından önemlidir.

II. ADRENAL BEZ

CYP17 enziminin hiperfonksiyonuna rağmen, DHEAS oranları PKOS'lu hastaların sadece %50'sinde yüksek olarak bulunmuştur (40). Etnik köken farklılığı gözetmeden PKOS'lu hastaların %50'sinde artmış DHEAS saptanmıştır (41).

PKOS ekzajere adrenarş olarak da değerlendirilir, çünkü; ACTH uyarısına DHEAS'ın cevabı artmıştır ve semptomlar puberte civarında başlamaktadır ayrıca 17,20 liyaz (adrenarştaki anahtar enzimdir) aktivasyonu da artmış olarak bulunur.

PKOS'da Adrenal Androjenlerin Artış Mekanizması:

- Canlılardaki steroid biyosentez yolundaki önemli enzimlerdeki eksiklikler sonucunda adrenal androjenler artmaktadır.
- 3- HSD: 3 b Hidroksi steroid dehidrojenaz
- 21 Hidroksilaz
- 11- Hidroksilaz
- ACTH'ya adrenokortikal hiperaktivite yanıtı görülmektedir.
- Periferik metabolik anormallikler; DHEA'nun artmış sulfasyonu (artmış Sulfotransferaz yoluyla) ve kortizolün artmış metabolizması (Artmış 5α redüktaz veya 11- Hidroksi yoluyla) sonucunda yine adrenal androjenlerde artış görülmektedir.

Son zamanlarda prematur pubarş görülen çocuklar (%45 oranında) ile klasik olmayan adrenal hiperplazili hastalarda da PKOS geliştiği ve bu hastalıkların PKOS etyopatogenezinde risk faktörleri arasında olabileceği ifade edilmektedir (42).

III. PERİFERİK KOMPARTMAN: CİLT VE YAĞ DOKUSU

Obezitede, androjenlerin estrogenlere periferik aromatzasyonu artmıştır ve aynı zamanda artmış insülin seviyeleri overyen androjen üretimini de uyarılmaktadır (43). 2 hidroksilasyon ve 17- oksidasyon yoluyla sağlanan estrogen metabolizması da azalmıştır (44). Estradiol folliküler fazdaki değerindeyken, esteron artmıştır. Bu da androstenodionun periferik aromatzasyonu sonucu meydana gelmektedir. Kronik hiperestrogenik durum; estron/estradiol oranının tersine dönüşü ile sonuçlanmaktadır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda hirsutizmin varlığını veya yokluğunu belirleyenin, ciltteki 5 α Redüktazın varlığı ve aktivitesi olduğu gösterilmiştir (14). Yağ hücrelerinde aromataz ve 17 -OH steroid dehidrogenaz aktiviteleri artmıştır ve vücut ağırlığı ile birlikte periferik aromatzasyon da artmış olarak gösterilmiştir (45).

IV. HİPOTALOMO-HİPOFİZER KOMPARTMAN

GnRH atım frekansının artışına bağlı olarak, LH atım frekansı artmaktadır (43). LH atım frekansındaki artış, LH/FSH oranında artışla sonuçlanır, ancak FSH artmaz. Büyük olasılıkla kronik olarak artmış estrogen seviyelerinin ve normal folliküler inhibinin sinerjistik negatif etkisiyle bu artış engellenir.

PKOS'lu hastaların %25'inde PRL seviyeleri yüksek bulunur. Hipofiz bezine anormal estrogen geridönüşümü sonucu hiperprolaktinemi oluşabilmektedir. PKOS'lu bazı hastalarda, bromokriptinin LH seviyelerini düşürüp, ovulatuvar fonksiyonu oluşturabildiği bulunmuştur (46).

V. GENETİK

Genetik ve linkage analiz çalışmaları PKOS'nun oligogenik bir orijini olduğuna işaret etmektedir.

PKOS GENETİK MODELLERİ

MONOGENİK MODEL:

PKOS, bir tek primer genetik defekt sonucu ortaya çıkan bir fenotiptir.

Ör; Tip A insülin rezistansı (İnsülin Reseptör Mutasyonu)

OLİGO/POLİGENİK MODEL:

PKOS fenotipi, multiple genetik değişikliklerin oluşumuyla meydana gelmektedir.

Erkek fenotipi tanımlamak zordur; DHEAS, Testosteron yüksekliği ve premature kellik bu hastalarda görülmektedir.

PKOS çeşitli endokrinolojik ve reproduktif bozukluklara yol açan ailesel bir hastalıktır, ancak hastalığın genetik alt yapısı tam olarak belirlenmemiştir. PKOS'un genetik temeline yönelik yapılan çalışmalar da 30 dan fazla gen üzerinde çalışılmıştır. PKOS'nun üreme ve metabolik fenotipleri için belirteç olabilecek üzerinde çok çalışılmış bazı genler öne sürülmüştür (47,48):

- Follistatin
- IRS-1
- IRS-2
- RESİSTİN
- CALPAİN-10
- 11- HSD
- PPAR (Peroksizom Proliferatör Aktivatör Reseptör Gamma)
- Lizil oksidaz (LOX)
- Kollajen Tip1-1
- Kollajen TipXV-1

PKOS'da PPAR'nın rolü de araştırılmıştır. PPAR-g geni kromozom 3q 25 de yerleşiktir. PPAR-g1 ve PPAR-g2 olmak üzere iki izoformu vardır. PPAR-g2 adipoz dokuda baskındır ve preadipozitin adipozite değişiminde rol oynamaktadır. PPAR nükleer hormon ailesiyle ilişkili bir transkripsiyon etkenidir. PPAR-g'nın transkripsiyonel etkinliğinin azalması insülin duyarlılığının artmasıyla ilişkilidir (49). PKOS'lu kadınlara PPAR_ agonisti verilince İnsülin rezistansı azalır, oral glukoz toleransı düzelir, β hücre fonksiyonu artar, overyen androjen üretimi azalır ve bu durum direkt ve indirekt olmak üzere iki yolla olmaktadır.

VI. İNSÜLİN REZİSTANSI

PKOS'lu hastalar hiperinsülinemi ve insülin rezistansına sahiptirler. Kronik hiperinsülinemi; hedef doku probleminde kompensatuar bir cevabı simgelemektedir. PKOS'da insülin rezistansı %25-76 oranında görülmektedir (41). Bu durum etyopatogeneizde önemli bir rol oynamaktadır. PKOS'da insülin rezistansı, sebep-sonuç ilişkisi açısından iyi bilinmesi gereken bir durumdur.

İnsülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülineminin en sık nedeni; OBEZİTE'dir. Ancak PKOS'deki insülin rezistansı bağımsızdır (46).

İnsülin rezistansı mekanizmaları çeşitlidir

- Periferik hedef dokuda rezistans
- Azalmış hepatik klirens
- Veya artmış pankreatik sensitivite

İnsülin rezistanslı hastalardaki klinik presentasyon (bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus), insüline karşı hedef doku rezistansını kompanse etmek açısından pankreasın yeteneğine bağlıdır. İlk başta hiperinsülinemi görülürken kompensasyon yeterli demektir. Ancak daha sonra zaman içerisinde pancreas β hücre fonksiyonu bozulur ve insülin seviyelerinin düşmesi ile bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM ortaya çıkar.

Palmert ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada PKOS'lu hastalarda %33 oranında obesiteden bağımsız olarak anormal glukoz intoleransı saptamışlardır (50).

PKOS'de insülin rezistansının obesiteyle mutlak ilişkili olduğunu (51) ve aynı zamanda obesiteden bağımsız olduğunu savunan çeşitli gruplar mevcuttur (36). Bu bulgulardan yola çıkılarak çeşitli sendromlar tanımlanmıştır.

- Tip A Sendromu; Periferik insülin rezistansı, hiperandrojenizm ve akantosis nigricans varlığıdır. Hedef dokularda insülin reseptör sayılarında azalmaya yol açmaktadır.
- Leprehanizm; genç kızlarda nadiren görülen bir sendromdur. Ciddi insülin rezistansı, polikistik overler, hiperandrojenizm ve akantosis nigricansın birlikteliğidir (43).

- Tip B Sendromu; Hastalarda insülin reseptörlerine karşı otoantikörler mevcuttur.

Aşağıdaki gözlemler, insülin rezistansının, hiperandrojenizmin sonucunda gelişmediğini kanıtlamaktadır:

- Hiperinsülinemi, PKOS'da görülen bir durumdur ancak hiperandrojenizmin bir karakteristiği değildir .
- Obez PKOS'lu hastaların %30-45'inde glukoz intoleransı veya DM vardır. Ancak ovulatuvar hiperandrojenik hastalar, normal insülin seviyelerine ve normal glukoz toleransına sahiptir. İnsülinin etkisi üzerinde, PKOS'nun negatif etkilerinin ve obezitenin sinerjistik etkiye sahip olduğu da düşünülmektedir (52).
- Uzun etkili GnRH analogları ile tedavi, insülin seviyelerini veya insülin rezistansını değiştirmemektedir (53).
- Hiperinsülinemi ve hiperandrojeneminin eşlik ettiği hipertekozisli hastalarda oofektomi, insülin rezistansını değiştirmemekte, ama androjen seviyelerini düşürebilmektedir (43).

Akantozis Nigrikans; hirsutizmi olan hastalarda, insülin rezistansının bir belirtici gibi düşünülmüştür. Kalın, pigmente, kadifemsi bir deri lezyonudur. Genellikle vulva, aksilla, ense, meme altı ve uyluk gibi bölgelerde görülmektedir (52).

Yapılan bir çalışmada ciddi insülin rezistansına sahip hastalarda HAIR-AN Sendromunun gelişebileceği bulunmuştur (54).

PKOS'lu hastalarda

- Yüksek T seviyeleri >150 ng/dl
- Açlık İnsülin seviyesi >25 IU/ml
- Maksimal serum insülin cevabı, glukoz yüklemesiyle artan; 300 IU/ml olarak bulunmaktadır.

PKOS'da insülin, gonadotropin sekresyonundan bağımsız olarak overyen steroidogenezi de değiştirmektedir. Overyen stromal hücrelerde, insülin ve IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır. Ayrıca PKOS'lu hastaların %50'sinde insülin reseptör ilişkili iletişimin erken basamaklarında özel bir defekt de saptanmıştır (55).

Dunaif'ın yapmış olduğu bir çalışmada normal glukoz metabolizmasının, kilo kaybı ile belirgin oranda düzeltililebilirken, hiperandrojenizm de azaldığı saptanmıştır (56). Obez insülin rezistan hastalarda, kalori kısıtlaması kilo kaybına neden olurken, insülin rezistansının ciddiyetini de azalmaktadır. 10 kg kayıp ile, insülin seviyesi %40 düşerken serum Testosteron seviyesi %35 azalmaktadır (57).

PKOS'lu hastalarda yine insülin rezistansının varlığına bağlı olarak, yüksek oranda gestasyonel DM ve gebelikte Hipertansiyon ve Preeklampsi gelişme riski mevcuttur.

PKOS'da yüksek oranda spontan düşükler de görülmektedir. Spontan siklularda (58) ve ART siklularda (59) spontan düşükler görülmektedir. Bu durumda suçlanan ama henüz etkinliği kesin kanıtlanmamış bazı faktörler vardır;

- Androjen yüksekliği?
- Gonadotropin yüksekliği?
- İnsülin/IGF-I?
- PAI-I?

PKOS'da yüksek oranda görülen bir başka durum ise tekrarlayan gebelik kayıplarıdır(60). Bu durumun gelişimine neden olan faktörler halen araştırılmaktadır.

İZLEM VE TEDAVİ

Persistan klinik anovulasyonun klinik sonuçlarında infertilite, menstrüel kanama problemleri, hirsutizm, alopesi, akne ve uzun dönem komplikasyonları arasında endometrial karsinom ve meme karsinomu riskinde artış, insülin rezistanslı hastalarda ise Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gözlenmiştir.

Pasquali ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, PKOS'lu hastalar 114±21 ay süreyle izlenmişlerdir. Hirsutizm, akne, açlık insülini, kan basıncı değerlerinde değişiklik gözlenmezken; vücut kitle indeksi, testosteron, akantosis nigrikans ve açlık kan şekeri artmış olarak, insülin rezistansı da kötüleşmiş olarak bulunmuştur (61).

White ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalış-

mada, PKOS'lu hastalarda %42, kontrol grubunda ise %20 oranında koroner arter hastalığı saptanmıştır (62).

PKOS'nda etyopatogenezde hipotalamo-pituiteryoveryen akstaki değişiklikler, intrinsik over patolojisi, peripubertal ekzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansının birlikteliği, obezite, patolojik insülin rezistansı ve pankreasta β hücre disfonksiyonu ve genetik etyolojiye işaret eden ailesel birikimin rolü kesin olarak gösterilmekle beraber bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak PKOS'da etyopatogenetik faktörlerin tam olarak bilinmesi; hastalığın tanısı, izlemi, tedavisi ve uzun dönem komplikasyonların gelişiminin engellenmesi açısından çok büyük bir önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Stein IF, Leventhal MI; Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol* 29. 181, 1935
2. Berek Jonathan S., Hershlag A., Peterson C.M., *Endocrine Disorders Novak Gynecology 13th Edition. USA, Lippincott Williams And Wilkins 2002: 871-930.*
3. Zawadzki JK, Dunaif A. *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome towards a rational approach. In : Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, et al., eds. Polycystic Ovary Syndrome. Blacwell Scientific , 1992: 377-384*
4. *The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod, 2004 19 (1): 41-47.*
5. Franks S.; *Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf). 1989 Jul;31(1):87-120*
6. Goldzieher JW.; *Polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1981 Apr;35(4):371-94. Review*
7. Dahlgren E.; *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. Acta Obstet Gynecol Scand. 1992 Dec;71(8):599-604*
8. Balen AH.; *Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod. 1995 Aug;10(8):2107-11*
9. Conway G.S.; *Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. Clin Endocrinol (Oxf). 1989 Apr; 30(4):459-70*
10. Dunaif A.; *Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1992 Oct;41(10):1257-66.*
11. Goudas VT.; *Polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997 Dec;26(4):893-912. Review*

12. Goldzieher JW.; *Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril.* 1963 Nov-Dec;14:631-53.
13. Aono T.; *Responses of serum gonadotrophins to LH-releasing hormone and oestrogens in Japanese women with polycystic ovaries. Acta Endocrinol (Copenh).* 1977 Aug;85(4):840-9.
14. Serafini P.; *5 alpha-Reductase activity in the genital skin of hirsute women. J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Feb;60(2):349-55.
15. Knochenhauer E.; *Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3 Suppl):S105-15. Review
16. Carmina E, Lobo RA. *Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? Fertil Steril.* 1999 Feb;71(2):319-22.
17. Creswell JL.; *Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. Lancet.* 1997 Oct 18;350(9085):1131-5.
18. Adams J.; *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Aug 9;293(6543):355-9.
19. Koivunen R.; *The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Feb;78(2):137-41.
20. Franks S. ve ark.1997; *The genetic basis of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod.* 1997 Dec;12(12):2641-8. Review.
21. Carmina E.; *Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? Fertil Steril.* 1999 Feb;71(2):319-22.
22. Wild RA.; *Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. Am J Med.* 1995 Jan 16;98(1A):27S-32S. Review.
23. Harris MI ; *Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. Diabetes Care.* 1988 May;11(5):402-11.
24. Ehrmann DA.; *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care.* 1999 Jan;22(1):141-6
25. Legro RS.; *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jan;84(1):165-9.
26. Von Eckardstein S.; *Elevated low-density lipoprotein-cholesterol in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol.* 1996 Oct;10(5):311-8.
27. Christian RC.; *Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2562-8.
28. Talbott E.; *Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol.* 1998 May;51(5):415-22.
29. Yarali H.; *Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril.* 2001 Sep;76(3):511-6.
30. Diamanti-Kandarakis E.; *Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4666-73.
31. Atiomo WU.; *The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril.* 1998 Feb;69(2):236-41.
32. Anderson P.; *Increased Insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome, Metabolism* 1995; 44:611-616
33. Guzick DS.; *Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol.* 1996 Apr;174(4):1224-9; discussion 1229-32.
34. Rosenfield RL.; *Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril.* 1990 May;53(5):785-91. Review.
35. Lobo RA.; *Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril.* 1983 May;39(5):674-8.
36. Chang RJ.; *Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. J Clin Endocrinol Metab.* 1983 May;56(5):897-903.
37. Rittmaster KS.; *Differential suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide. J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Oct;67(4):651-5
38. Artur J Jakimiuk; *5 a Reductase activity in women with PKOS, JCEM* 84:2414-2418, 1999
39. Harlow CR.; *Lysyl oxidase gene expression and enzyme activity in the rat ovary: regulation by follicle-stimulating hormone, androgen, and transforming growth factor-beta superfamily members in vitro. Endocrinology.* 2003 Jan;144(1):154-62.
40. Hoffman DL.; *The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. Fertil Steril.* 1984 Jul;42(1):76-81
41. Carmina E. ; *Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1807-12
42. Ibanez 1993-1996 *Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):4103-7
43. Speroff L., Glass RH., Kase NG. *Anovulation and Polycystic Ovary. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 6th Edition. USA, Lippincott Williams And Wilkins, 1999:487-522
44. Edman CD.; *Identification of the estrogen product of extraglandular aromatization of plasma androstenedione. Am J Obstet Gynecol.* 1978 Feb 15;130(4):439-47.
45. Deslypere JP.; *Fat tissue: a steroid reservoir and site of*

steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Sep;61(3):564-70

46. Hall JE.; Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Feb;70(2):328-35

47. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001;7: 405-10.

48. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96: 8573-8.

49. Sarabia V, Lam L, Burdett E. Glucose transport in human skeletal muscle cells in culture. Stimulation by insulin and metformin. *J Clin Invest* 1992; 90:1386-1395.

50. Palmert MR.; Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar; 87(3): 1017-23.

51. Holte J.; Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 May; 78(5): 1052-8.

52. Nagamani M.; Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries, *Am J Obstet gynecol* 154: 384, 1986 Dunaif A.; Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Sep;65(3):499-507

53. Dunaif A.; Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance,

and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Sep;65(3):499-507

54. Grasinger CC.; Vulvar acanthosis nigricans: a marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril.* 1993 Mar;59(3):583-6

55. Barbieri RL.; Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Sep 1; 147(1): 90-101. Review.

56. Dunaif A.; Hyperandrogenic anovulation (PKOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* 1995 Jan 16; 98(1A): 33S-39S. Review

57. Kiddy DS.; Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Jan;36(1):105-11.

58. Regan L.; hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage, *Lancet* 336:1141, 1990

59. Homburg R.; Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 1988 Oct 22;297(6655):1024-6

60. Tulppala M.; Polycystic ovaries and levels of gonadotropins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Apr;100(4):348-52.

61. Pasquali R.; The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Apr;50(4):517-27

62. White MC.; The polycystic ovary syndrome. 1. Pathogenesis. *Br J Hosp Med.* 1994 Feb 16-Mar 1;51(4):167-74. Review.